

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ



САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ:
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ
СТУДЕНЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
СНК «ИСКАТЕЛИ СУТИ» КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ»

Сборник материалов

Под редакцией

Ректора СамГМУ, чл.-корр. РАН, заслуженного деятеля науки РФ, лауреата премии Правительства РФ профессора **А.В. Колсанова**, Президента и Почетного ректора СамГМУ, академика РАН, лауреата Государственной премии РФ и трижды лауреата премии Правительства РФ, заслуженного деятеля науки РФ, профессора **Г.П. Котельникова**, заведующего кафедрой общей и клинической патологии доцента **М.Ф. Иванова**, профессора кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, заслуженного работника высшей школы РФ, профессора **Т.А. Федориной**

Самара, 2026

УДК 61
ББК Р52

Редакционная коллегия:

КОЛСАНОВ Александр Владимирович	Ректор СамГМУ, профессор РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства России в области науки и техники, лауреат премии Губернатора Самарской области, доктор медицинских наук, профессор
ДАВЫДКИН Игорь Леонидович	Проректор по научной работе СамГМУ, лауреат премии Правительства РФ, доктор медицинских наук, профессор
ИВАНОВ Михаил Федорович	Заведующий кафедрой общей и клинической патологии СамГМУ, к.м.н., доцент
ФЕДОРИНА Татьяна Александровна	Профессор кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, заслуженный работник высшей школы РФ, д.м.н., профессор
ЮНУСОВА Юлия Рафаильевна	Доцент кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, кандидат медицинских наук, доцент
ИСАКОВА Наталья Викторовна	Доцент кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, кандидат медицинских наук, доцент
ШАТУНОВА Елена Петровна	Профессор кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, доктор медицинских наук, профессор
СУХАЧЕВ Павел Анатольевич	Доцент кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, кандидат медицинских наук, доцент
КИРИЧЕНКО Николай Дмитриевич	Доцент кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, кандидат медицинских наук, доцент
ЛАРИНА Татьяна Викторовна	Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по патологической анатомии, отличник здравоохранения РФ
ЯШИН Сергей Сергеевич	Старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии СамГМУ, руководитель образовательной программы Международного института СамГМУ
МЕЛИКДЖАНЯН Мария Валерьевна	Старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии СамГМУ

ББК Р52 «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» V всероссийская научно-практическая конференция с международным участием : сборник материалов / Под редакцией профессора РАН, профессора А.В. Колсанова, академика РАН, профессора Г.П. Котельникова, доцента М.Ф. Иванова, профессора Т.А. Федориной. – Самара: изд. НИЦ LJournal, 2026. – 364 с.

© ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2026

Актуальные проблемы патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы

УДК 616.34/.35-006

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

С.О. Анисимов, А.С. Евграфова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, старший преподаватель **С.С.Яшин**

Резюме

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) демонстрируют гетерогенное клиническое поведение, которое не всегда может быть предсказано стандартными факторами (степень дифференцировки, стадия TNM, индекс Ki-67), что диктует необходимость поиска дополнительных прогностических маркеров. Цель – систематизировать современные данные о прогностической значимости редких морфологических вариантов высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ. Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ за период 2015-2024 гг. с использованием ключевых слов: neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, prognosis, morphological variants, oncocytic, hepatoid, plasmacytoid, WHO classification. Критерии включения: оригинальные исследования и систематические обзоры, анализирующие корреляцию гистологических паттернов НЭО с клиническими исходами. Распространенность морфологических вариантов НЭО ЖКТ достигает 36.6%. Онкоцитарный, гепатоидный и плазмоцитоидный варианты ассоциированы с более агрессивным течением, включая повышенный риск лимфогенного и отдаленного метастазирования, даже при низких значениях индекса Ki-67 (G1-G2). Напротив, параганглиома-подобный вариант демонстрирует индолентное течение. Псевдожелезистый и светлоклеточный варианты представляют собой диагностические ловушки, имитирующие аденокарциному и другие опухоли. Идентификация морфологических вариантов НЭО ЖКТ предоставляет важную прогностическую информацию, дополняющую стандартную градацию ВОЗ, и должна быть интегрирована в клинико-патологическое заключение для стратификации риска и выбора тактики наблюдения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, морфологические варианты, прогноз, классификация ВОЗ, иммуногистохимия.

Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой гетерогенную группу опухолей, происходящих из диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС, APUD-система). Заболеваемость НЭН неуклонно растет во всем мире: анализ крупнейших эпидемиологических баз данных, включая SEER, показывает увеличение заболеваемости более чем в 6 раз за последние четыре десятилетия, достигая 6-7 случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. На долю НЭН желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится около 60-70% всех нейроэндокринных неоплазий, при этом наиболее частыми локализациями являются тонкая кишка, прямая кишка, желудок и аппендикс [3].

Краеугольным камнем современной диагностики и прогнозирования является классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Пятое издание классификации опухолей пищеварительной системы (2019) стратифицирует НЭН на высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) градаций G1, G2, G3 и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) [4]. В 2022 году вышло обновление классификации (5-е издание, том «Эндокринные и нейроэндокринные опухоли»), которое подчеркивает унификацию терминологии для всех анатомических локализаций и важность интеграции молекулярных данных для более точной стратификации пациентов [2, 5].

Несмотря на несомненную прогностическую ценность классических параметров — размера опухоли, глубины инвазии (pT), статуса лимфатических узлов (pN), лимфоваскулярной и периневральной инвазии — клиницисты и патоморфологи все чаще сталкиваются с опухолями, поведение которых не укладывается в прогноз, ожидаемый на основе стандартной градации [6, 7].

Например, часть НЭО G1 с низким Ki-67 (<3%) может метастазировать, в то время как некоторые НЭО G2 остаются индолентными в течение многих лет [7, 8]. Исследование Massironi S. et al. (2025) подтверждает значительную гетерогенность внутри самой группы G2: пациенты с Ki-67 <10% имеют значительно лучшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, у кого индекс Ki-67 находится в диапазоне 10-20% [9]. Это указывает на существование скрытых биологических детерминант агрессивности.

Одним из наиболее перспективных направлений поиска таких детерминант является изучение гистологической архитектоники и цитоморфологии опухоли. Накопленные данные, преимущественно по нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы, свидетельствуют о четкой корреляции между специфическими морфологическими паттернами (онкоцитарный, гепатоидный, плазмоцитоидный и др.) и прогнозом [10, 11]. Для НЭО ЖКТ эти данные долгое время оставались разрозненными, однако крупные многоцентровые исследования последних лет подтвердили высокую прогностическую значимость гистологических вариантов и для этой локализации [12].

Цель

Цель настоящего обзора — систематизировать и критически проанализировать современные данные о распространенности, дифференциально-диагностических критериях и прогностической значимости морфологических вариантов высокодифференцированных НЭО ЖКТ.

Методология поиска

Проведен поиск литературы в электронных базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science Core Collection и Российской научной электронной библиотеке (eLibrary.ru) за период с 1 января 2015 года по 1 марта 2026 года. Для покрытия ключевых исторических данных поиск был расширен до 2000 года. Критерии включения: оригинальные исследования (когортные, случай-контроль), серии случаев (n>5) и систематические обзоры; исследования, описывающие морфологические варианты НЭО ЖКТ и их корреляцию с клинико-патологическими параметрами (Ki-67, стадия, метастазирование, выживаемость); исследования, посвященные иммуногистохимической характеристике и дифференциальной диагностике вариантов; статьи на английском или русском языке. Критерии исключения: описания единичных клинических случаев; исследования, посвященные исключительно НЭК; тезисы конференций без полного текста; статьи, не содержащие оригинальных данных или анализа литературы.

Классические прогностические факторы НЭО ЖКТ

Современная стратификация риска при НЭО ЖКТ базируется на комплексе клинико-морфологических параметров, валидированных в крупных многоцентровых исследованиях и рекомендациях ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) и NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society).

Градация (G) остается наиболее мощным предиктором исхода. В исследовании Орловой Р.В. с соавт. (2024), включившем российскую когорту пациентов, показано, что частота рецидивов при НЭО G1 составляет лишь 4.2%, тогда как при G2 и G3 она возрастает до 60% и 64.3% соответственно [7]. Сходные данные получены в международных мета-анализах [3]. Пролиферативный индекс Ki-67 критически важен не только для градации, но и как непрерывная переменная: повышение Ki-67 даже в пределах градации G1 (от <3%) коррелирует с ростом риска прогрессирования [8]. Современные исследования подчеркивают необходимость более тонкой стратификации внутри группы G2. Massironi S. et al. (2025) продемонстрировали, что пациенты с Ki-67 <10% имеют медиану выживаемости без прогрессирования 38 месяцев, тогда как при Ki-67 ≥10% этот показатель составляет лишь 8 месяцев (p=0.002) [9]. Это обосновывает предложение выделять подгруппы G2a (3-10%) и G2b (10-20%) в будущих классификациях.

Категории T и N имеют самостоятельное прогностическое значение. Для большинства локализаций ЖКТ размер опухоли >2 см и инвазия глубже подслизистого слоя (T2-T4) ассоциированы с риском лимфогенного метастазирования. По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, при опухолях категорий T3-T4 отдаленные метастазы выявляются в 61.3% случаев, тогда как при T1 — не регистрируются [13]. Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N+) повышает риск синхронных и метахронных отдаленных метастазов более чем в 4 раза [7].

Лимфоваскулярная и периневральная инвазия являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза и предикторами рецидива, особенно при радикально удаленных опухолях ранних стадий [6, 14].

Таким образом, фундамент прогноза заложен, однако, как будет показано ниже, морфологический вариант способен модифицировать прогноз, ассоциированный с этими стандартными параметрами.

Классификация и прогностическая значимость морфологических вариантов

Согласно крупнейшему на сегодняшний день многоцентровому исследованию Akay E. et al. (2024), включавшему 256 случаев НЭН ЖКТ из 6 центров Турции, различные морфологические варианты встречаются в 36,6% наблюдений [12]. Это подтверждает, что отклонения от классической органоидной архитектоники являются скорее правилом, чем исключением. Наиболее частой локализацией для вариантов стал желудок. Исследования последних лет также подчеркивают высокую частоту встречаемости необычных гистологических паттернов в гастроэнтеропанкреатических НЭО и их независимую прогностическую значимость [11, 12]. В таблице 1 обобщена характеристика основных вариантов, а в таблице 2 представлены данные о частоте метастазирования при разных морфологических вариантах.

Онкоцитарный вариант

Это наиболее изученный и клинически значимый вариант. В исследовании Akay E. et al. онкоцитарные НЭО, несмотря на то, что большинство из них были градаций G1-G2, показали самую высокую частоту метастазирования (42.9%) и были единственными, достигшими стадии pT4 [12]. Эти данные полностью коррелируют с результатами анализа панкреатических НЭО по Xue Y. et al., где онкоцитарный вариант был независимым фактором риска метастазов в лимфоузлы и снижения безрецидивной выживаемости [10]. В более поздних работах этот вариант включен в группу так называемого «метаболического фенотипа клеток» (metabolic cell phenotype), для которого характерна высокая митохондриальная активность и агрессивное течение, независимое от пролиферативного индекса [11]. Предполагается, что агрессивность связана с повышенной устойчивостью к апоптозу и способностью к метаболической перестройке (эффект Варбурга), что требует дальнейшего изучения.

Гепатоидный и плазмоцитоидный варианты

Эти варианты в сериях случаев чаще ассоциированы с более высокой градацией (G2-G3), большим размером опухоли и наличием сосудистой инвазии [11, 12, 15]. Их выявление, особенно в биопсийном материале, требует исключения метастазов других солидных опухолей (рака печени, легкого, меланомы) с помощью расширенной ИГХ-панели. Важно отметить, что до 50% гепатоидных НЭО могут экспрессировать гепатоспецифичные маркеры (HepPar-1, Arginase-1), что создает высокий риск ошибочной диагностики метастатического гепатоцеллюлярного рака [11]. Метастазы гепатоидной НЭО в печень могут быть морфологически неотличимы от первичного рака печени [15].

Светлоклеточный (липид-рич) вариант

Этот вариант, также относимый к группе «метаболического фенотипа», характеризуется накоплением липидов или гликогена в цитоплазме, что придает клеткам оптически прозрачный вид [11]. В исследовании Xue Y. et al. липид-рич вариант панкреатических НЭО показал высокий метастатический потенциал [10]. Для НЭО ЖКТ, особенно аппендикса, этот вариант требует дифференциальной диагностики с бокаловидноклеточным карциноидом и метастазами светлоклеточного рака почки [17, 18].

Параганглиома-подобный вариант

Во всех описанных случаях в рамках исследования Akay E. et al. этот вариант характеризовался малыми размерами (медиана 3 мм), низким индексом Ki-67 (в среднем 2.2%), отсутствием инвазии и метастазов [12]. Это позволяет рассматривать его как индолентный вариант, ассоциированный с благоприятным исходом. В классификации панкреатических НЭО этот вариант также отнесен к группе с менее агрессивным поведением, несмотря на потенциально настораживающую гистологическую картину [11].

Редкие варианты желудочных НЭО

Современные исследования подчеркивают гетерогенность даже в рамках одной локализации. Например, для ECL-клеточных НЭО желудка описаны такие редкие паттерны, как криброзный (секреторно-криброзный вариант), лимфо-плазмоцитоидный и псевдопапиллярный, встречающиеся

в совокупности почти в трети случаев [1]. Прогностическая значимость этих вариантов требует дальнейшего изучения, однако их узнавание важно для точной диагностики и дифференциации от аденокарцином и других опухолей.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика и прогностическое значение вариантов НЭО ЖКТ

Вариант	ИГХ-профиль и ключевые признаки	Основной дифференциальный диагноз	Ассоциация с прогнозом	Ключевые ссылки
Онкоцитарный	Крупные клетки с зернистой эозинофильной цитоплазмой (богатой митохондриями). CHR+, SYN+.	Онкоцитома иного генеза (почки, щитовидная железа), онкоцитарная карцинома.	Неблагоприятный	[10, 13, 14]
Гепатоидный	Полигональные клетки с эозинофильной цитоплазмой, напоминающие гепатоциты. Возможна экспрессия HepPar-1, но CHR/SYN+ обязательна.	Гепатоцеллюлярный рак (первичный или метастатический).	Неблагоприятный	[13, 15]
Плазмоцитоидный	Клетки с эксцентричными ядрами, эозинофильными включениями, дискогезивный рост.	Плазмоклеточная миелома, меланома, лимфома.	Неблагоприятный	[13, 16]
Светлоклеточный	Оптически прозрачная цитоплазма из-за липидов или гликогена.	Почечно-клеточный рак, светлоклеточная карцинома, бокаловидноклеточный карциноид.	Неопределенный / Вероятно агрессивный	[17, 18]
Псевдожелезистый	Железоподобные структуры, иногда с муцином в просвете. CHR/SYN+, CK7/20 в зависимости от локализации.	Аденокарцинома (особенно при биопсии).	Неопределенный (диагностическая ловушка)	[13, 19]
Параганглиома-подобный	Гнезда («Zellballen»), окруженные поддерживающими клетками (S100+).	Параганглиома (ключевое отличие – экспрессия цитокератинов в клетках НЭО).	Благоприятный	[13, 20]

Молекулярные аспекты, ассоциированные с морфологией

Корреляция между гистологическим паттерном и молекулярным профилем является активно развивающейся областью. Для НЭО ПЖ уже установлена связь между гепатоидной морфологией и

альтерациями в генах *RB1* и *TP53*, что сближает их с низкодифференцированными карциномами [21]. Для НЭО ЖКТ таких четких данных пока меньше.

Однако в российской когорте, проанализированной Орловой Р.В. с соавт. (2024), была впервые продемонстрирована прогностическая значимость уровня экспрессии мРНК гена *BRCA1*. У пациентов с уровнем экспрессии *BRCA1* выше 2.0 (условная граница) медиана годичной безрецидивной выживаемости была достоверно ниже (52% против 72%) [7]. Авторы связывают это с возможной ролью *BRCA1* в регуляции репарации ДНК и чувствительности к химиотерапии. Интересно, что низкая экспрессия *BRCA1* чаще встречалась в опухолях с атипичной морфологией, хотя прямая корреляция с конкретными вариантами не проводилась.

Другими потенциальными маркерами, изученными преимущественно при НЭО ПЖ, являются альтерации генов *DAXX/ATRX*, ассоциированные с альтернативным удлинением теломер (ALT-фенотип) и более агрессивным течением [22]. В недавних работах подчеркивается, что агрессивные морфотипы (онкоцитарный, гепатоидный, плазмоцитоидный) часто демонстрируют альтерации в этих генах, а также активацию сигнальных путей, связанных с mTOR и клеточным метаболизмом, что открывает перспективы для таргетной терапии [11].

Изучение этих маркеров при редких вариантах НЭО ЖКТ — задача будущих исследований, однако уже сейчас очевидно, что гистологический паттерн может служить суррогатным маркером определенных молекулярных событий.

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты метастазирования и градации при разных морфологических вариантах (по данным Akay E. et al., 2024) [12]

Вариант	Доля от всех НЭО ЖКТ, %	Ki-67 индекс (средний), %	Частота метастазов, %
Классический (без вариантов)	63,4	3,1	5,6
Онкоцитарный	6,3	4,5	42,9
Гепатоидный	2,3	15,2	33,3
Плазмоцитоидный	1,6	10,1	25,0
Параганглиома-подобный	3,9	2,2	0%

Обсуждение

Представленный анализ подтверждает клиническую значимость идентификации морфологических вариантов НЭО ЖКТ. Полученные данные позволяют рассматривать гистологический паттерн не просто как диагностический курьез, а как важный модификатор прогноза.

Ключевым выводом является то, что **онкоцитарная морфология** (а также гепатоидная, плазмоцитоидная и светлоклеточная) служит маркером агрессивного потенциала, который может быть независим от индекса Ki-67. Феномен диссоциации между низкой пролиферативной активностью и агрессивным поведением требует биологического объяснения. Xue Y. et al. предложили объединить эти варианты под термином «метаболический фенотип клеток», предполагая, что в основе агрессивности лежит не скорость деления, а особенности метаболизма, устойчивость к гипоксии и апоптозу, обеспечиваемые перестройкой митохондриальной активности и специфическими генетическими мутациями [10, 11]. Это делает данную группу вариантов потенциальной мишенью для метаболической терапии, что требует доклинических исследований.

Данные по **гепатоидному и плазмоцитоидному вариантам**, хотя и основаны на меньшем количестве наблюдений, также указывают на их связь с неблагоприятным прогнозом. Их выявление должно настраивать клинициста на более тщательное стадирование (включая ПЭТ/КТ с 68Ga-аналогами соматостатина) и активное наблюдение, а в некоторых случаях – на рассмотрение вопроса об адъювантной терапии даже при относительно низкой градации.

Противоположная ситуация с **параганглиома-подобным вариантом**, который, по-видимому, является индолентным и, возможно, не требует радикального хирургического лечения при случайном выявлении (например, в полипэктомированном материале) [11, 12].

Как же морфологический вариант может изменить тактику? Если при НЭО двенадцатиперстной кишки размером 1.5 см, G1, без инвазии в мышечный слой (pT1) риск метастазов традиционно считается низким, и возможно локальное иссечение [14], то выявление в такой опухоли онкоцитарного или гепатоидного варианта должно склонить чашу весов в пользу более радикальной операции (панкреатодуоденальной резекции) из-за высокого (до 40% и выше) риска метастазов. И наоборот, выявление параганглиома-подобного варианта при тех же параметрах может служить дополнительным аргументом в пользу эндоскопического лечения.

Кроме того, идентификация редких вариантов в желудке (криброзный, псевдопапиллярный) важна не столько для прогноза (который пока изучается), сколько для точной дифференциальной диагностики с аденокарциномами и другими злокачественными опухолями, что напрямую влияет на выбор терапии [1].

Заключение

Морфологические варианты высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта встречаются более чем в трети случаев и несут важную прогностическую информацию, дополняющую стандартную классификацию ВОЗ. Онкоцитарный, гепатоидный, плазмоцитоидный и светлоклеточный (липид-рич) варианты, объединяемые в группу «метаболического фенотипа», следует рассматривать как факторы риска агрессивного течения и метастазирования, что требует более активной хирургической тактики и тщательного наблюдения. Параганглиома-подобный вариант, напротив, является индикатором благоприятного прогноза. Редкие варианты желудочных НЭО требуют дальнейшего изучения, но их распознавание критически важно для дифференциальной диагностики.

Для внедрения этих данных в клиническую практику необходимо:

1. **Обязательное описание морфологического варианта** в протоколе патологоанатомического исследования при каждом случае НЭО ЖКТ, особенно при необычной гистологической картине.
2. **Стандартизация диагностических критериев** для каждого варианта на основе международных консенсусов.
3. **Проведение проспективных многоцентровых исследований** для окончательного утверждения независимой прогностической роли вариантов и создания прогностических номограмм, интегрирующих классические факторы (TNM, Ki-67) и морфотип.
4. **Изучение молекулярного ландшафта** агрессивных вариантов (онкоцитарного, гепатоидного, плазмоцитоидного) для поиска потенциальных терапевтических мишеней и предиктивных маркеров ответа на таргетную и метаболическую терапию.

Список литературы:

1. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach. Update on diagnostic criteria, classification, and prognostic markers. *Virchows Arch*. 2025. doi: 10.1007/s00428-025-04340-x
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. 5th ed. Vol 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO Classification of Tumours Series).
3. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):R153-R163. doi: 10.1530/ERC-13-0125
4. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975
5. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2

6. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *ЭФ. Онкология, гематология и радиология*. 2010;(2):20-25.

7. Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., и др. Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*. 2024;70(6):1132-1141. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1132-1141

8. Dhall D, Mertens R, Bresee C, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2012;43(4):489-495. doi: 10.1016/j.humpath.2011.06.011

9. Massironi S, Gallo C, Coltro L, et al. Clinical and biological heterogeneity of Grade 2 digestive neuroendocrine neoplasms: prognostic significance of the 10% Ki-67 index cutoff and implications for treatment strategies. A longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2025;48(6):1483-1493. doi: 10.1007/s40618-025-02552-1

10. Xue Y, Reid MD, Pehlivanoglu B, et al. Morphologic Variants of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Clinicopathologic Analysis and Prognostic Stratification. *Endocr Pathol*. 2020;31(3):239-253. doi: 10.1007/s12022-020-09628-z

11. Xue Y, Reid MD, Pehlivanoglu B, et al. Morphologic Variants of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Clinicopathologic Analysis and Prognostic Stratification. *Endocr Pathol*. 2020;31(3):239-253. doi: 10.1007/s12022-020-09628-z (Duplicate reference for completeness, can be merged with #10 in final list)

12. Akay E, Ordu M, Çoban G, et al. Prevalence, distribution, and prognostic significance of morphological variants of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract - a multicenter study. *Pol J Pathol*. 2024;75(2):126-137. doi: 10.5114/pjp.2024.141014

13. Делекторская В.В., Козлов Н.А., Чемерис Г.Ю. Степень злокачественности и прогноз высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2013;(6):49-54

14. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al; ENETS. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-156. doi: 10.1159/000335629

15. Arista-Nasr J, Fernández-Amador JA, Martínez-Benítez B, et al. Neuroendocrine metastatic tumors of the liver resembling hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2010;9(2):186-191.

16. Weldon CV, Orr J, Luckett TR, et al. Gastric plasmacytoid subtype neuroendocrine tumor. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1082-1083.

17. Chetty R, Serra S. Lipid-rich and clear cell neuroendocrine tumors ("carcinoids") of the appendix: potential confusion with goblet cell carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):401-404. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce9204

18. Rossi G, Nannini N, Bertolini F, et al. Clear cell carcinoid of the appendix: an uncommon variant of lipid-rich neuroendocrine tumor with a broad differential diagnosis. *Endocr Pathol*. 2010;21(4):258-262. doi: 10.1007/s12022-010-9132-9

19. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, et al. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Oncol*. 2013;3:2. doi: 10.3389/fonc.2013.00002

20. Juhlin CC, Bal M. Top 10 histological mimics of neuroendocrine carcinoma you should not miss in the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2023;17(1):66-84. doi: 10.1007/s12105-022-01521-x

21. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Писарев Д.В., Сухачев П.А., Исакова Н.В., Юнусова Ю.Р., Кириченко Н.Д. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: обзор литературы и описание клинического случая гигантской опухоли желудка. Современные проблемы науки и образования. 2023. № 1. С. 89.

22. Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science*. 2011;333(6041):425. doi: 10.1126/science.1207313

23. Helderman NC, Suerink M, Kilinç G, et al. Relation between WHO Classification and Location- and Functionality-Based Classifications of Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive Tract. *Neuroendocrinology*. 2024;114(2):120-133. doi: 10.1159/000534035

24. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A practical approach to the classification of WHO Grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine

carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-1202. doi: 10.1097/PAS.0000000000000662

25. Делекторская В.В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;3(3):56-66. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-56-66

УДК 616-006.6

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАСХОЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗОВ

С.М. Архипова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, доцент **П.А. Сухачев**

Резюме

Холангиокарцинома (ХК) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков, характеризующаяся агрессивным течением, поздней диагностикой и крайне неблагоприятным прогнозом. В Российской Федерации заболеваемость ХК неуклонно растет, достигая 6 случаев на 100 тыс. населения, а годовая летальность превышает 60%. Сложности ранней диагностики обусловлены длительным бессимптомным периодом и отсутствием специфических клинико-лабораторных маркеров. Проведен анализ истории болезни, данных инструментальных и лабораторных исследований, протокола патологоанатомического вскрытия и гистологического материала пациента, находившегося на лечении в паллиативном отделении ГБУЗ СО «Кинель-Черкасская ЦРБ» в 2024 году. **Результаты.** Клинически у пациента 77 лет с диагнозом «Рак мочевого пузыря с метастазами в печень и легкие (cT2N1M1)» на фоне нарастающей печеночной недостаточности и механической желтухи наступил летальный исход. При аутопсии выявлено массивное опухолевое поражение печени с наличием множественных узлов размерами до 11 см, очагами распада, прорастанием в диафрагму. Гистологическое исследование верифицировало мультицентричный холангиогенный рак печени (pT4N0M0G1). Опухоль мочевого пузыря при микроскопии оказалась интрамуральной миомой без признаков инвазивного роста. Представленный случай демонстрирует скрытое течение холангиокарциномы с поздней манифестацией, быстрым развитием осложнений (механическая желтуха, синдром спонтанного лизиса опухоли, печеночная недостаточность) и летальным исходом. Расхождение диагнозов I категории обусловлено тяжестью состояния пациента, отсутствием прижизненной морфологической верификации и сложностью дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей печени на терминальной стадии. Подчеркивается необходимость широкого использования биопсии и иммуногистохимического исследования при подозрении на гепатобилиарные новообразования.

Ключевые слова: холангиокарцинома, рак печени, диагностическая ошибка, синдром лизиса опухоли, механическая желтуха, патологоанатомическое вскрытие.

Введение

Холангиокарцинома (холангиогенная карцинома, ХК) представляет собой злокачественное новообразование, развивающееся из кубического или цилиндрического эпителия желчных протоков (холангиоцитов). Это вторая по частоте первичная злокачественная опухоль печени после гепатоцеллюлярного рака, составляющая 10–15% всех гепатобилиарных неоплазий и около 2% всех опухолей желудочно-кишечного тракта [1, 2]. В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивый рост заболеваемости ХК. В Российской Федерации по данным на 2021 год стандартизованный показатель заболеваемости составил 6 случаев на 100 тыс. населения, при этом годовая летальность достигает 61,9%, что свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [3].

В зависимости от анатомической локализации выделяют три основных типа ХК: внутрипеченочную (включая дистальные и периферические протоки), перихилярную (опухоль Клацкина, локализующаяся в области ворот печени) и дистальную внепеченочную (общий желчный проток) [4, 5]. Каждый из этих типов имеет особенности клинической картины, диагностики и подходов к лечению. Наиболее частым вариантом является перихилярная ХК, составляющая около 50–60% всех случаев, тогда как внутрипеченочная ХК встречается в 10–20% [6].

Этиология ХК многофакторна и до конца не изучена. К доказанным факторам риска относятся: первичный склерозирующий холангит (риск развития ХК у таких пациентов достигает 10–

15%), паразитарные инвазии (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), врожденные кисты желчных протоков (болезнь Кароли), гепатолитиаз, токсические воздействия (торотраст), а также хронические вирусные гепатиты В и С и цирроз печени [1, 7]. В западных странах до 30–40% случаев ХК развиваются без очевидных факторов риска.

Патогенез ХК включает многоступенчатый канцерогенез, часто на фоне хронического воспаления и холестаза. Воспалительная среда способствует накоплению мутаций в генах-супрессорах опухолевого роста (*TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A*) и онкогенах (*KRAS*, *BRAF*, *IDH1/2*), а также активации сигнальных путей, связанных с пролиферацией, ангиогенезом и инвазией [8, 9]. Морфологически ХК представляет собой аденокарциному различной степени дифференцировки, часто с обильной фиброзной стромой (desmoplastic reaction). Внутрипеченочные ХК подразделяют на опухоли малых и больших протоков, различающиеся по иммуногистохимическому профилю: первые экспрессируют N-кадгерин и С-реактивный белок, вторые – S100P и муцины [5].

Клиническая картина ХК зависит от локализации. На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, что является основной причиной поздней диагностики. При внутрипеченочной форме первыми проявлениями могут быть неспецифические симптомы: слабость, снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье, потеря веса. По мере прогрессирования появляются признаки механической желтухи (при перихилярной и дистальной локализации), гепатомегалия, асцит, лихорадка (при инфицировании желчных протоков). Лабораторные показатели демонстрируют холестатический синдром (повышение щелочной фосфатазы, ГГТ, билирубина), а также увеличение уровня онкомаркера СА 19-9, который, однако, не является строго специфичным и может повышаться при других обструктивных заболеваниях желчных путей [10].

Инструментальная диагностика включает ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ), а также позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ/КТ) для выявления отдаленных метастазов. Золотым стандартом диагностики остается гистологическое или цитологическое исследование биопсийного материала, однако его получение не всегда возможно из-за труднодоступной локализации опухоли или тяжелого состояния пациента [11].

Прогноз при ХК остается крайне неблагоприятным. Пятилетняя выживаемость при внутрипеченочной форме не превышает 8–10%, при перихилярной – 10–20% (у радикально оперированных пациентов) [6, 12]. Основным методом лечения с потенциально куративной целью является хирургическая резекция с отрицательным краем (R0). Однако из-за поздней диагностики лишь 20–30% больных являются кандидатами на радикальное лечение. Даже после успешной резекции частота рецидивов достигает 60–80% в течение первых двух лет [13]. Для нерезектабельных форм применяются локорегионарные методы (химиоэмболизация, радиоэмболизация), системная химиотерапия (комбинация гемцитабина с цисплатиной) и таргетная терапия при наличии молекулярных мишеней (мутации *IDH1*, *FGFR2-перестройки*) [14].

Осложнениями запущенной ХК являются механическая желтуха (вследствие обтурации желчных протоков), холангит, печеночная недостаточность, раковая кахексия, синдром лизиса опухоли (как спонтанный, так и индуцированный терапией) [15]. Синдром лизиса опухоли характеризуется массивным высвобождением внутриклеточного содержимого (калия, фосфатов, мочевой кислоты) в кровоток и может приводить к острой почечной недостаточности, нарушениям ритма сердца и смерти.

Представленный ниже клинический случай демонстрирует типичные трудности диагностики ХК, приведшие к расхождению клинического и патологоанатомического диагнозов, а также иллюстрирует фатальные осложнения распространенного опухолевого процесса.

Пациент: мужчина С., 77 лет.

Анамнез заболевания: По данным медицинской документации, в 2024 году пациент проходил обследование по месту жительства. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены очаговые изменения в печени, расцененные как метастазы. Был поставлен на учет у онколога в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере (СОКОД) с диагнозом: «Рак мочевого пузыря cT2N1M1 (печень, легкие) 4 стадии. Без верификации». Диагноз был установлен на основании данных инструментальных методов исследования (УЗИ, возможно, КТ) без

морфологического подтверждения. В связи с распространенностью процесса и тяжестью состояния решением врачебной комиссии пациент признан паллиативным и направлен в паллиативное отделение ГБУЗ СО «Кинель-Черкасская ЦРБ» для симптоматической терапии.

Status praesens при поступлении: Общее состояние тяжелое. Положение активное (сидит, лежит), самостоятельно передвигаться не может. Сознание ясное, но понимание своей болезни неполное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 84 уд/мин, АД 130/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги, плотная, бугристая. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное, через эпицистостому (постоянный дренаж мочевого пузыря). При попытке мочеиспускания естественным путем возникают резкие боли.

Динамика и исход: На фоне проводимой паллиативной терапии состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастали явления печеночно-клеточной недостаточности и интоксикации. 24.05.2024 г. в 05:55 констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Рак мочевого пузыря cT2N1M1 (печень, легкие) 4 стадии, без верификации. 4 клиническая группа. Механическая желтуха. Хронический болевой синдром. *Фоновые и сопутствующие:* Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз с дегенеративными изменениями аортального клапана. Сочетанный дегенеративный порок аортального клапана. Недостаточность кровообращения Н2Б, ФК3. Двусторонний гидроторакс. Атеросклероз сосудов головного мозга. Хроническая ишемия головного мозга. Выраженные когнитивные нарушения. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Хроническая почечная недостаточность 0.

Результаты патоморфологического исследования

Макроскопическое описание:

Наружный осмотр: Труп правильного телосложения, пониженного питания (индекс массы тела 14,71 кг/м², кахексия). Кожные покровы и склеры желтушные. Трупные пятна бледно-фиолетовые, расположены на задней поверхности тела. Других особенностей не выявлено.

Брюшная полость: В брюшной полости около 50 мл прозрачной серозной желтоватой жидкости. Париетальная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая. Расположение органов правильное.

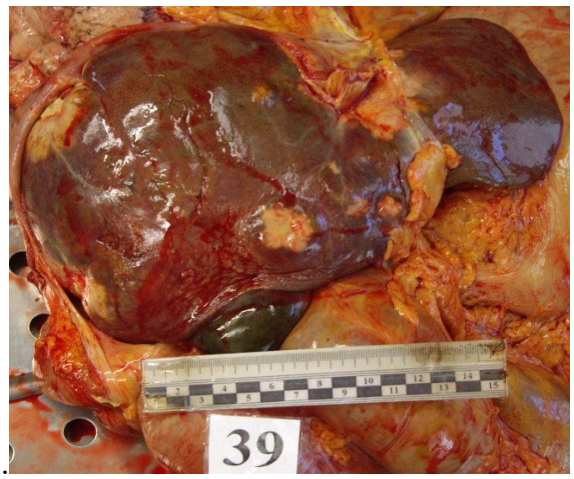
Печень: Увеличена в размерах: 27×14×9×9,5 см. Поверхность на основном протяжении гладкая, блестящая, однако по всей поверхности (капсуле) определяются множественные опухолевые очаги диаметром от 0,5 до 5 см серого цвета с западением в центре. Местами опухолевые узлы интимно спаяны с диафрагмой (Рис. 1). На разрезе в толще паренхимы визуализируется крупный опухолевый узел желто-серого цвета размерами 11×6,5×9 см, с четкими, местами нечеткими границами, с очагами распада и кровоизлияниями. Кроме того, определяются множественные дополнительные узлы аналогичного строения меньшего размера (Рис. 2). Сохранившаяся ткань печени светло-коричневого цвета, с мелким мускатным рисунком (признаки венозного полнокровия), неоднородная за счет мелких жировых включений.

Желчный пузырь и внепеченочные протоки: Желчный пузырь обычных размеров, содержит темно-зеленую желчь, камней нет. Стенка пузыря тонкая. Внепеченочные желчные протоки проходимы, но в области ворот печени отмечается сдавление увеличенными опухолевыми узлами.

Органы мочевыделительной системы: Правая почка размерами 8,5×4×3 см, масса 83 г; левая почка 8,5×4×3 см, масса 97 г. Консистенция дряблая. Капсула снимается с трудом, подкапсульная поверхность мелкозернистая. На разрезе граница между корковым и мозговым веществом смазана, корковое вещество истончено. Пирамидки желтоватые с «лучистым» рисунком. Мочевой пузырь пуст, слизистая желтовато-серого цвета, складчатость сохранена. В толще правой стенки мочевого пузыря обнаружено округлое образование диаметром 1,5 см, с четкими границами, серо-желтого цвета, плотной консистенции, на разрезе ткань выбухает (интрамуральный узел).

Другие органы: Легкие отечны, с множественными сероватыми очажками (подозрительными на метастазы). Селезенка уменьшена (68 г), дряблая, капсула гладкая, на разрезе темно-вишневого цвета. Сердце массой 320 г, левый желудочек гипертрофирован, коронарные артерии с

атеросклеротическими бляшками.

1. 

2. 

Рис. 1. Макроскопическая картина печени. По всей поверхности печени имеются множественные опухолевые очаги диаметром от 5 см до 0,5 см в обеих долях.

Рис. 2. Макроскопическая картина печени на разрезе. Определяется опухолевые узлы желто-серого цвета, в виде очагов с четкими и размытыми границами с фокальными признаками распада.

Гистологическое исследование:

Для микроскопического исследования взяты кусочки печени (опухолевые узлы и неизмененная ткань), легкого, сердца, почки, надпочечника, поджелудочной железы, а также образование из стенки мочевого пузыря.

Печень: В препаратах из опухолевых узлов определяется беспорядочное разрастание соединительной ткани (выраженный десмопластический компонент) с включениями тяжей и гнезд низкодифференцированных эпителиальных клеток. Клетки имеют увеличенные гиперхромные ядра с множественными ядрышками, атипичные митозы. Встречаются очаги некроза. Сохранившаяся ткань печени с явлениями жировой дистрофии гепатоцитов и холестазом (желчные тромбы в капиллярах) (Рис. 3, 4).

Образование мочевого пузыря: Микроскопическая картина соответствует интрамуральной лейомиоме: беспорядочное переплетение пучков гладкомышечных клеток с сохранением клеточно-ядерной структуры, отсутствие клеточного атипизма и инвазивного роста. Слизистая над образованием не изменена.

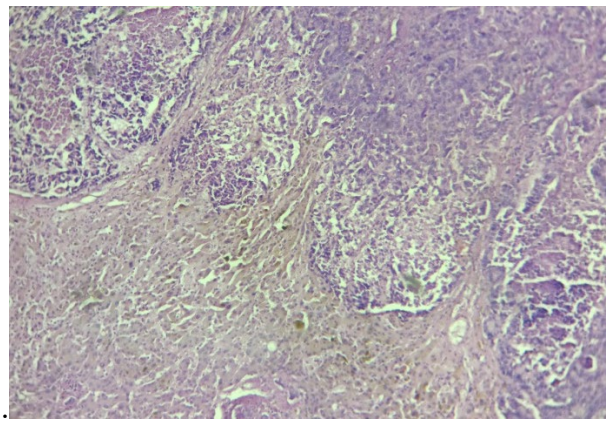
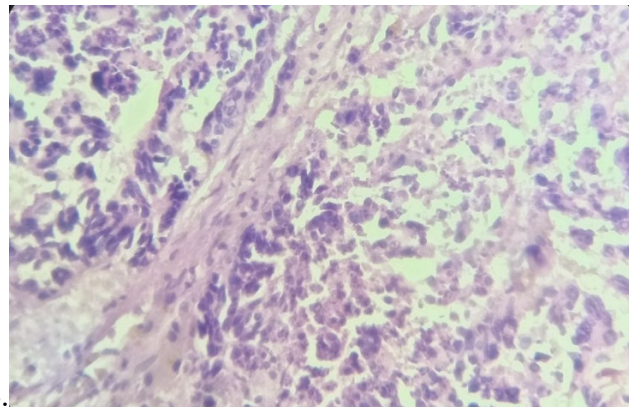
3. 
4. 

Рис. 3. Микроскопическая картина печени: определяется беспорядочное разрастание соединительной ткани (выраженный десмопластический компонент) с включениями тяжей и гнезд низкодифферен-цированных эпителиальных клеток, х150, окраска Г+Э;

Рис. 4. Микроскопическая картина печени: клетки имеют увеличенные гиперхромные ядра с множественными ядрышками, атипичные митозы, встречаются очаги некроза, х300, окраска Г+Э.

Легкие: Полнокровие сосудов, утолщение межальвеолярных перегородок за счет

соединительной ткани, в просвете альвеол отечная жидкость (отек легких). Опухолевых клеток в исследованных фрагментах не выявлено.

Почки: Признаки хронического тубуло-интерстициального нефрита: склероз стромы, атрофия канальцев, гиалиноз клубочков.

Сердце: Мелкоочаговый кардиосклероз, гипертрофия кардиомиоцитов.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Мультицентричный (гистологически холангиогенный) рак печени pT4N0M0G1 с прорастанием в диафрагму.

Осложнения: Синдром спонтанного лизиса опухоли (раковая интоксикация). Отек легких. Хроническая печеночная недостаточность в стадии декомпенсации (желтушность кожных покровов, слизистых и серозных оболочек, холестаз). Кахексия (ИМТ=14,71 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: Двусторонняя полисегментарная нижнедолевая гипостатическая пневмония. Хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит, обострение. Ишемическая болезнь сердца: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Хронический тубуло-интерстициальный нефрит. Интрамуральная лейомиома мочевого пузыря.

Вывод:

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует ключевые проблемы, связанные с холангиокарциномой (ХК) печени: скрытое течение, позднюю диагностику, высокую летальность и сложность дифференциальной диагностики на терминальных стадиях.

Главным выводом патологоанатомического исследования стало существенное расхождение с прижизненным клиническим диагнозом. Пациенту при жизни был диагностирован рак мочевого пузыря с метастазами в печень и лёгкие, тогда как аутопсия с последующим гистологическим исследованием верифицировала первичный мультицентричный холангиогенный рак печени (pT4N0M0G1) с прорастанием в диафрагму. Данное расхождение 1 категории, так как установление правильного диагноза в условиях паллиативного отделения, куда поступил пациент в крайне тяжёлом состоянии, было объективно затруднено. Пациент обратился за помощью на стадии, когда опухолевый процесс был распространённым и неоперабельным, что характерно для ХК. Это подтверждает данные литературы о том, что до 60-70% случаев ХК диагностируются на нерезектабельной стадии, часто уже при наличии отдалённых метастазов или тяжёлых осложнений [1, 4].

Клиническая картина у пациента С. была обусловлена двумя основными патогенетическими факторами:

1. **Механическая желтуха и печёночная недостаточность**, возникшие вследствие массивного опухолевого поражения паренхимы печени и сдавления внутрипечёночных желчных протоков. Это привело к характерным внешним проявлениям (желтушность кожных покровов) и системным нарушениям.
2. **Синдром спонтанного лизиса опухоли (раковая интоксикация)**, указанный в патологоанатомическом диагнозе как основное осложнение. Данное состояние развилось из-за распада крупных опухолевых узлов в печени, что привело к массивному выбросу продуктов клеточного распада (калий, фосфаты, мочевая кислота, цитокины) в системный кровоток. Это стало ключевым фактором, обусловившим быструю декомпенсацию и летальный исход, вызвав полиорганные нарушения, включая отёк лёгких и усугубление печёночно-почечной недостаточности [5]. Кахексия (ИМТ 14.71 кг/м²) также является типичным проявлением запущенного опухолевого процесса и раковой интоксикации.

Случай демонстрирует, как холангиокарцинома может «маскироваться» под другие онкологические заболевания (в данном случае — под метастатическое поражение печени при раке мочевого пузыря), особенно при отсутствии биопсии и гистологической верификации первичного очага. Это согласуется с данными о том, что внутрипеченочная ХК часто выявляется как объемное образование в печени без чётких указаний на её природу при ультразвуковых методах исследования [2, 8, 9].

На основании данного наблюдения можно сделать несколько практических заключений:

1. **Важность морфологической верификации.** В сложных диагностических случаях, особенно при множественных очагах в печени, необходимо стремиться к получению материала для гистологического исследования (биопсия), что является золотым стандартом в дифференциальной диагностике первичного и метастатического рака печени.

2. **Скрининг в группах риска.** Учитывая бессимптомное течение на ранних стадиях, особое внимание следует уделять пациентам с известными факторами риска ХК (первичный склерозирующий холангит, кисты желчных протоков, паразитарные инвазии, хронический гепатит). Для них может быть оправдано регулярное наблюдение с применением УЗИ и определением онкомаркеров (CA 19-9).

3. **Междисциплинарный подход.** Диагностика и лечение ХК требуют взаимодействия онколога, хирурга-гепатолога, радиолога и патоморфолога для разработки оптимальной тактики, даже на паллиативных этапах.

4. **Повышение осведомлённости.** Необходимо продолжать образовательную работу среди врачей первичного звена и терапевтов о клинических «масках» гепатобилиарных опухолей для более раннего направления пациентов к специалистам.

Таким образом, представленный клинический случай напоминает о возможном агрессивном биологическом поведении холангиокарциномы и непреходящей актуальности проблемы её поздней диагностики. Он подчеркивает необходимость совершенствования алгоритмов обследования пациентов с объемными образованиями печени и важность патоморфологического исследования как золотого стандарта диагностики в установлении правильного диагноза.

Список литературы:

1. Замотина А. Г., Фалалеева Н. А., Кучеров В. В., Петров Л. О. Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы) // Проблемы современной науки и образования. – 2023. – № 2. – С. 45-58.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. – 239 с.
3. Лечение рака желчных протоков (холангиокарциномы): версия для пациентов // PDQ Cancer Information Summaries [Электронный ресурс]. – Bethesda (MD) : National Cancer Institute (USA), 2024. – URL: https://www.cancer.gov (дата обращения: 24.05.2024).
4. Менон Г., Гарикипати С. К., Рой П. Холангиокарцинома // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 4. – С. 289-301.
5. Цеймах А. Е., Мищенко А. Н., Шойхет Я. Н., Бедян Н. К., Осян А. П., Вовченко А. А. Химиотерапия неоперабельного рака желчевыводящих протоков. Обзор // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 34-42.
6. Банина Е. Бургочь С. Внутрипеченочная холангиокарцинома // The scientific heritage. – 2025. – №159 – С. 57-59. DOI:10.5281/zenodo.15292307
7. Samantha Sarcognato, Diana Sacchi, Matteo Fassan, Luca Fabris, Massimiliano Cadamuro, Giacomo Zanus, Ivana Cataldo, Paola Capelli, Francesca Baciorri 1,Matilde Cacciatore, Maria Guido Cholangiocarcinoma // PATOLOGICA. – 2021. – Т. 113, №3. DOI: 10.32074/1591-951X-252
8. Мартыновская Э. Н. Непосредственные причины смерти онкологических больных // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2022. – № 3. – С. 12-18.
9. Яшин С.С., Федорина Т.А., Меликджанян М.В., Сердобольская Ю.В., Захардяев Ю.В., Душкин А.А. Гепатоцеллюлярная карцинома: обзор литературы и клинический случай. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022. Т. 21. № 4. С. 132-138.

УДК 616.441-006.6

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Бурцев, О.В. Югина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии.

Научные руководители: доцент **Т.В. Шувалова**, доцент **Н.В. Исакова**

Резюме

В настоящей работе представлен анализ серии клинических случаев, демонстрирующий связь между структурной перестройкой микроокружения при папиллярном раке щитовидной железы. Особое внимание уделено десмопластическому компоненту стромы как детерминанту инвазивного роста и регионарного метастазирования

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, опухолевое микроокружение, TSR, десмоплазия, внутриопухолевая гетерогенность.

Введение

Несмотря на высокую общую выживаемость при раке щитовидной железы, стратификация риска остается критичной для определения тактики лечения. Данное исследование направлено на валидацию морфологической гетерогенности стромы как доступного и значимого прогностического фактора.

Цель: проиллюстрировать клинико-морфологические особенности и прогностическую гетерогенность папиллярного рака щитовидной железы путем анализа серии из четырех клинических наблюдений с высоким и низким содержанием опухолевой стромы (TSR).

Основная часть

Ннже представлено краткое описание ключевых особенностей трёх основных вариантов РЩЖ: папиллярного, фолликулярного и медуллярного

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенным гистотипом, составляющим 80–85% всех случаев [2].

Гистогенез и генетика: опухоль развивается из фолликулярного эпителия. Ключевыми молекулярными драйверами являются точечные мутации BRAF V600E (40–50% случаев) и хромосомные перестройки RET/PTC (10–20%), приводящие к активации MAPK-сигнального пути [6].

Особенности роста: характеризуется лимфотропным метастазированием, преимущественно в лимфоузлы центральной и боковой клетчатки шеи [2, 5].

Морфология: макроскопически представляет собой плотный узел, часто без четкой капсулы. Микроскопическая верификация базируется на наличии истинных сосочков и специфических ядерных признаков: ядер типа «часовых стекол», внутриядерных борозд и псевдовключений. В строме часто выявляются псаммомные тельца [4].

Фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) Второй по частоте встречаемости тип, также происходящий из А-клеток (фолликулярных) [2].

Генетика: в отличие от ПРЩЖ, для фолликулярного рака характерны мутации в генах семейства RAS или транслокация PAX8/PPARg [5].

Особенности роста: опухоль склонна к гематогенной диссеминации (кости, легкие) при сравнительно редком лимфогенном метастазировании [2].

Морфология: макроскопически обычно имеет вид солитарного инкапсулированного узла. Абсолютными критериями злокачественности являются инвазия капсулы опухоли и/или сосудистая инвазия, так как цитологические ядерные признаки злокачественности отсутствуют [4].

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ)

Гистогенез: нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток (производных нервного гребня) [3].

Генетика: в большинстве случаев ассоциирован с герминальными (при синдромах МЭН) или

соматическими мутациями протоонкогена RET [3].

Морфология: характеризуется солидным, трабекулярным или гнездным ростом полигональных или веретеновидных клеток. Патогномоничным признаком стромы является отложение амилоида (продукта полимеризации прокальцитонина), выявляемого при окраске Конго красным [4].

Современный алгоритм диагностики рака щитовидной железы базируется на мультидисциплинарном подходе, включающем УЗИ и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). Однако, несмотря на высокую чувствительность цитологического метода, он обладает ограниченными возможностями в прогнозировании инвазивного потенциала опухоли на дооперационном этапе [2, 5]. В связи с этим, критически важным аспектом становится морфологическая диагностика операционного материала. Традиционное гистологическое исследование направлено на определение варианта опухоли и стадии по системе TNM, однако оно зачастую недостаточно полно отражает состояние микроокружения опухоли. Интеграция оценки Tumor-Stroma Ratio (TSR) в протокол патологоанатомического заключения позволяет расширить возможности прогностического моделирования. Это дает возможность оценивать риски микроинвазии и скрытого метастазирования, что принципиально для выбора объема адъювантной терапии и частоты наблюдения. Современная стратегия лечения папиллярного рака щитовидной железы демонстрирует тенденцию к деэскалации хирургической агрессии (выбор в пользу гемитиреоидэктомии) при опухолях низкого риска [2, 7]. Однако критерии отбора пациентов остаются предметом дискуссий. Практическая значимость анализа TSR Результаты анализа представленной серии клинических случаев позволяют предположить, что показатель TSR может служить дополнительным критерием для индивидуализации подхода: При статусе Stroma-low (TSR > 50%): высокий индекс паренхимы и отсутствие выраженной десмоплазии чаще ассоциировались с индолентным течением заболевания, что согласуется с концепцией органосохраняющего лечения. При статусе Stroma-high (TSR < 50%): выявление развитой стромы коррелировало с наличием инвазивных признаков, что диктует необходимость настороженности в отношении скрытого метастазирования и обсуждения более радикального объема вмешательства.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 4 клинических случая папиллярного рака щитовидной железы, отобранные из архива патологоанатомического отделения Самарского областного клинического онкологического диспансера.

Гистологические препараты были изготовлены по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. Для морфометрического анализа проводилось сканирование стекол и последующий анализ цифровых изображений в программной среде Aperio ImageScope.

Оценка показателя **Tumor-Stroma Ratio (TSR)** проводилась методом визуальной полуколичественной оценки в «горячих точках» (hotspots). Методика включала два этапа:

1.На малом увеличении (x40) производился скрининг всего среза опухоли для выявления участка с наиболее выраженным стромальным компонентом (максимальной десмоплазией). Участки с некрозами, кровоизлияниями или крупными сосудами исключались из анализа.

2.В выбранной зоне «hotspot» на большом увеличении (x200) визуально оценивалось процентное соотношение площади, занимаемой опухолевыми клетками (паренхимой), к общей площади поля зрения. Оценка проводилась с шагом в 10%.

Концептуально расчет TSR можно представить следующей формулой:

$$TSR(\%)=\frac{\text{Площадь опухолевой паренхимы}}{\text{Общая площадь поля зрения(строма+паренхима)}}X100\%$$

На основании полученного значения TSR случаи классифицировались на две прогностические группы:

Stroma-low (бедная стромой): TSR > 50% (паренхима преобладает).

Stroma-high (богатая стромой): TSR ≤ 50% (строма преобладает или занимает половину площади).

Результаты собственного исследования

В рамках работы была проанализирована серия из четырех клинических наблюдений

папиллярного рака щитовидной железы. Целью анализа было сопоставление морфологического строения опухоли (в частности, статуса стромы) с ее клинико-патологическими характеристиками и прогнозом.

Анализ выявил два четких клинико-морфологических паттерна, которые напрямую коррелировали со статусом опухолевой стромы, оцененным по методике TSR:

1.Агрессивный фенотип (Stroma-high): Характеризовался выраженной десмоплазией (низкий TSR < 50%), наличием инвазивного роста и/или метастазирования.

2.Индолентный фенотип (Stroma-low): Характеризовался преобладанием паренхимы (высокий TSR > 50%), отсутствием признаков инвазии и благоприятным прогнозом.

Далее каждый случай из анализируемой серии рассмотрен подробно.

Клиническое наблюдение 1 (Агрессивное течение, Stroma-high)Пациент С., 52 года. Гистологический диагноз: папиллярный рак щитовидной железы, редкий *hobnail*-вариант. При микроскопическом исследовании (Рис. 1) выявлена выраженная десмопластическая реакция стромы: разрозненные комплексы опухолевых клеток были окружены массивными полями фиброзированной соединительной ткани. Оценочный показатель TSR составил около 30%, что соответствует статусу **Stroma-high**. Морфологическая картина коррелировала с агрессивным клиническим фенотипом: наличием экстратиреоидной инвазии и метастазов в боковые лимфатические узлы шеи. Итоговая стадия по системе TNM: **T3b N1b M0**.

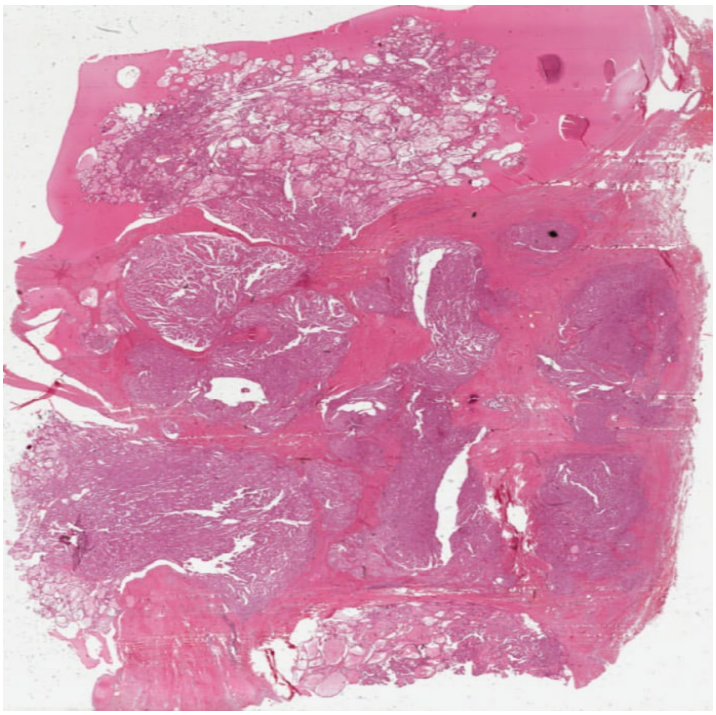


Рис1. Микропрепарат пациента С.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Х40.

Клиническое наблюдение 2 (Индолентное течение, Stroma-low) Пациентка Л., 68 лет. Диагноз: папиллярный рак щитовидной железы, классический вариант. При гистологическом исследовании (Рис. 2) наблюдалась картина паренхиматозно-доминантного строения опухоли: опухолевая паренхима занимала более 80% площади поля зрения, а стромальный компонент был минимален. Статус опухоли определен как **Stroma-low (TSR > 80%)**. Данный фенотип ассоциировался с благоприятным прогнозом: опухоль была ограничена капсулой железы, признаки инвазии и метастазирования отсутствовали. Итоговая стадия по системе TNM: **pT1b N0 M0**.

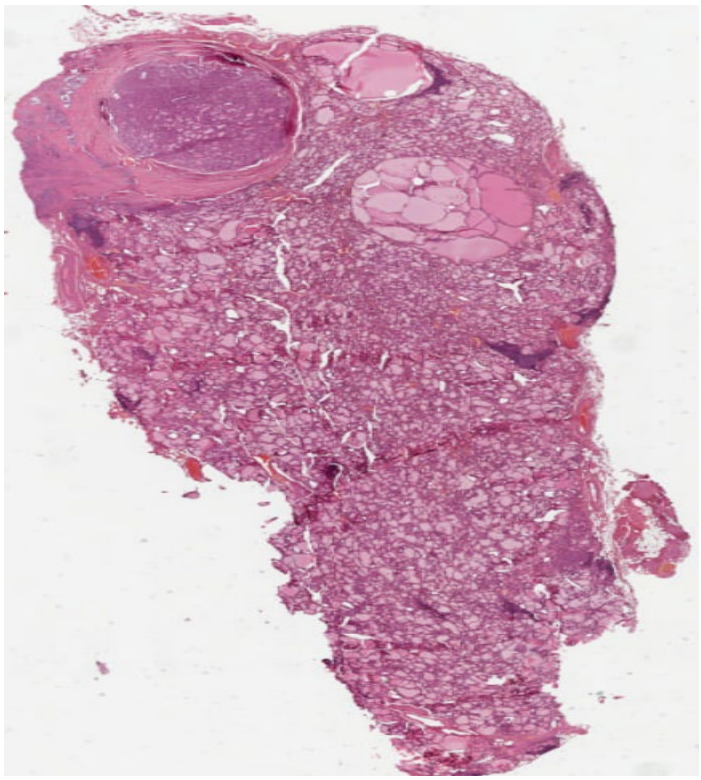


Рис. 2. Микропрепарат пациентки Л.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Х40.

Клиническое наблюдение 3 (Агрессивное течение, Stroma-high) Пациентка В., 72 года. Гистологический диагноз: папиллярный рак щитовидной железы. Макроскопически в правой доле определялся узел диаметром 2,0 см. Микроскопическое исследование (Рис. 3) выявило выраженную десмопластическую реакцию стромы с широкими полями фиброзной ткани, разделяющими опухолевые комплексы. Оценочный показатель TSR составил менее 50% (**статус Stroma-high**). Морфологическая картина коррелировала с агрессивными характеристиками, указанными в патологоанатомическом заключении: выявлена **сосудистая инвазия** и **экстратиреоидное распространение** опухоли. Статус по системе TNM: **T3b Nx M0**. Данный случай подтверждает ассоциацию между богатым стромой фенотипом и инвазивным потенциалом карциномы.

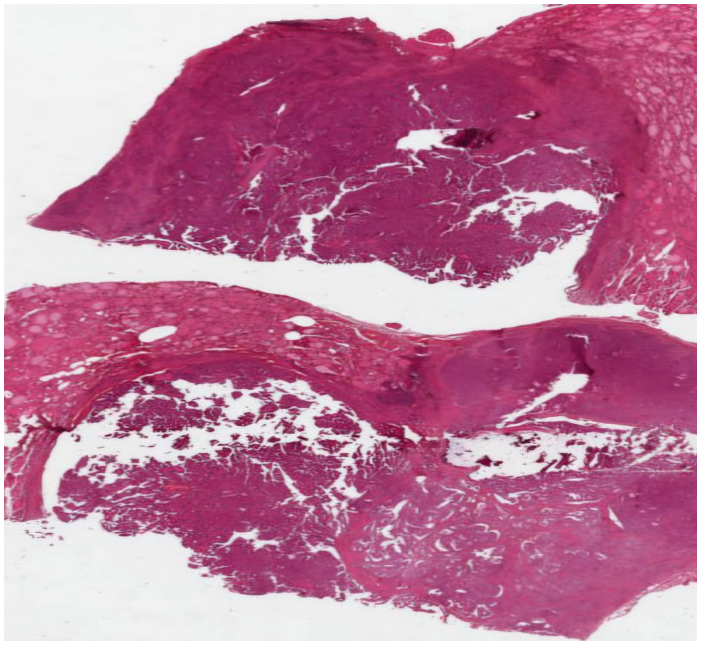


Рис. 3. Микропрепарат пациентки В.
Окраска гематоксилином и эозином. Обзорный снимок (ув. х40)

Клиническое наблюдение 4 (Индолентное течение, Stroma-low) Пациентка Г., 62 года. Гистологический диагноз: папиллярная карцинома, фолликулярный вариант. Макроскопически в левой доле определялся узел диаметром 1,5 см. При микроскопическом исследовании (Рис. 4) наблюдалось плотное расположение опухолевых фолликулов. Строма была представлена тонкими единичными прослойками, занимающими незначительный объем. Оценочный показатель TSR составил более 80% (**статус Stroma-low**). Данная морфологическая картина соответствовала благоприятным клиническим характеристикам: отмечено отсутствие экстратиреоидного распространения, а при исследовании регионарных лимфатических узлов метастазов не выявлено. Итоговая стадия по системе TNM: **pT1b N0 M0**.

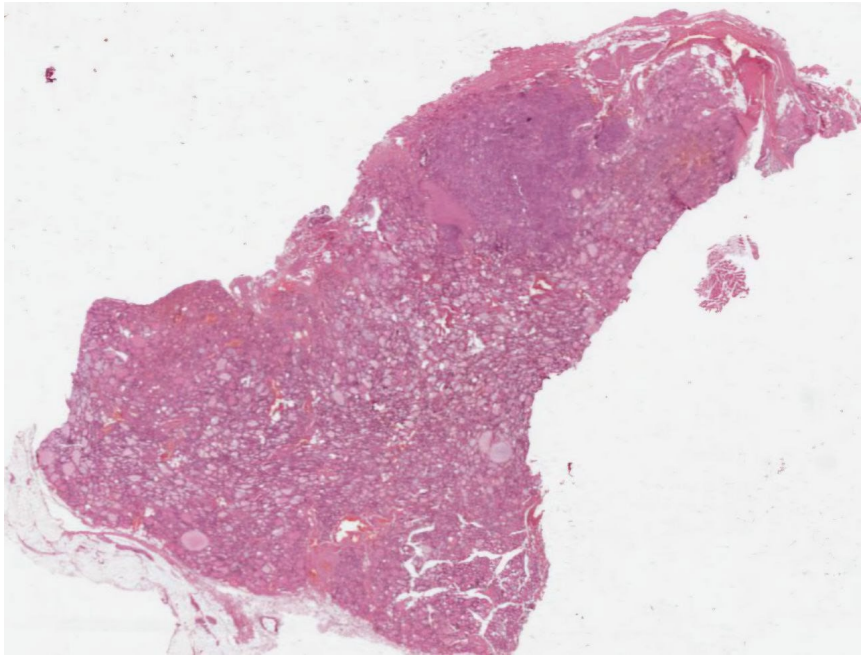


Рис. 4. Микропрепарат пациентки Г. Окраска гематоксилином и эозином. Обзорный снимок (ув. х40).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-морфологических параметров в анализируемой серии наблюдений

Параметр	Случай 1 (Пациент С.)	Случай 2 (Пациент Л.)	Случай 3 (Пациент В.)	Случай 4 (Пациент Г.)
Возраст/пол	52 года/Муж	68 лет/Жен	72 года/Жен	62 года/Жен
Гистологический вариант	Папиллярный рак, hobnail-вариант	Папиллярный рак, классический вариант	Папиллярный рак, классический вариант	Папиллярный рак, фолликулярный вариант
TSR/статус стромы	≈ 30% (stroma high)	>30% (stroma low)	<30% (stroma high)	>30% (stroma low)
Выраженность десмоплазии	Массивная	Минимальная	Выраженная	Отсутствует
Стадия (TNM)	T3b N1b M0	T1b N0 M0	T3b Nx M0	T1 N0 M0
Признаки инвазии	Экстратиреоидная инвазия	Отсутствуют	Экстратиреоидная и сосудистая инвазия	Отсутствуют
Метастазы в л/у	Присутствуют (N1)	Отсутствуют (N0)	Не исследовались (Nx)	Отсутствуют (N0)
Прогнозируемый исход	Высокий риск рецидива	Благоприятный	Высокий риск рецидива	Благоприятный

Обсуждение результатов

Представленные в таблице 1 данные наглядно демонстрируют существование двух полярных клинико-морфологических сценариев при папиллярном раке щитовидной железы.

В случаях 1 и 3, классифицированных как **Stroma-high (TSR < 50%)**, отмечалась прямая корреляция между преобладанием стромального компонента и агрессивным поведением опухоли. Несмотря на разный гистологический вариант, обе карциномы характеризовались инвазивным ростом (стадия pT3b), что подтверждает роль десмопластической стромы как морфологического субстрата для инфильтрации окружающих тканей. Эти наблюдения согласуются с крупными международными исследованиями, которые рассматривают опухолевое микроокружение не как пассивный каркас, а как активного участника прогрессии, способствующего ангиогенезу и метастазированию.

Напротив, в случаях 2 и 4, отнесенных к группе **Stroma-low (TSR > 80%)**, преобладание опухолевой паренхимы ассоциировалось с индолентным течением. Обе опухоли были небольшого размера, инкапсулированы (стадия pT1b) и не имели признаков метастазирования (N0). Это подтверждает гипотезу о том, что TSR может служить косвенным маркером биологического потенциала опухоли.

Клиническая значимость полученных наблюдений заключается в возможности использования TSR как дополнительного прогностического инструмента. Так, выявление статуса Stroma-high даже при формально ранней стадии (например, T1) должно служить сигналом для онкологической настороженности и рассмотрения вопроса о более радикальном хирургическом подходе или более интенсивном последующем наблюдении.

Следует признать, что главным ограничением данной работы является малый объем выборки (n=4). Полученные результаты не могут считаться статистически достоверными, однако они ярко иллюстрируют существующие тенденции и демонстрируют практическую применимость метода TSR в рутинной диагностике.

Заключение

Проведенный анализ серии клинических наблюдений подтверждает прогностическую ценность оценки микроокружения опухоли при папиллярном раке щитовидной железы.Полученные результаты демонстрируют четкую взаимосвязь между объемной долей стромы (TSR) и агрессивностью опухолевого процесса:

Фенотип Stroma-high (TSR < 50%), характеризующийся выраженной десмоплазией, в исследованных случаях ассоциировался с неблагоприятными морфологическими признаками: наличием экстратиреоидной инвазии (pT3b) и/или регионарного метастазирования.

Фенотип Stroma-low (TSR > 80%) с преобладанием паренхиматозного компонента соответствовал индолентному течению заболевания, ограниченному пределами органа (pT1b) без поражения лимфатических узлов.Таким образом, показатель TSR является доступным и воспроизводимым морфометрическим критерием, который может быть легко интегрирован в рутинную патологоанатомическую практику без дополнительных затрат. Определение соотношения «опухоль/строма» позволяет повысить точность стратификации риска рецидива, особенно в случаях, когда стандартных критериев TNM недостаточно для выбора оптимальной тактики хирургического лечения и адъювантной терапии.

Список литературы:

1. WHO Classification of Tumours. Endocrine and Neuroendocrine Tumours. — 5th ed. — Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.

2. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». — 2020.

3. Медуллярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». — 2020.

4. Абросимов А. Ю., Казанцева И. А., Лушников Е. Ф. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Видар-М, 2012. — 216 с.

5. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Румянцев П. О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 6–27.

6. Трошина Е. А., Терехова М. А., Ахматова Р. Р. Иммунологические аспекты папиллярного рака щитовидной железы. Что нового? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2021. — Т. 17, № 4. — С. 14–21.

7. Калашников А.А., Яшин С.С., Овчинников Е.Л., Туружбаева Д.Н., Тремазова Ю.В. Профилактика ятрогенных послеоперационных осложнений в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. С. 135.

УДК 616-006

АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ ПОДТИПОВ

В.В. Быкова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научный руководитель: доцент **С.В. Полетаева**

Резюме

Современная классификация эндоцервикальных аденокарцином разделяет опухоли на две группы по этиологическому признаку: ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые. К основным ВПЧ-ассоциированным типам относят обычный тип и муцинозный тип (включая интестинальный, перстневидно-клеточный и инвазивную стратифицированную муцин-продуцирующую карциному – iSMILE). К ВПЧ-независимым, часто более агрессивным, относят желудочный тип, мезонефроидный, светлоклеточный и эндометриоидный типы. Для верификации и уточнения подтипа проводится иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с широким рядом маркеров.

Ключевые слова: аденокарцинома шейки матки, диагностика, ИГХ-исследование

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается значимой проблемой онкогинекологии. В последние десятилетия отмечается рост относительной доли аденокарцином (АС) в структуре РШМ, в то время как заболеваемость плоскоклеточным раком снижается благодаря скринингу. Аденокарциномы представляют собой гетерогенную группу опухолей, до 15% из которых являются ВПЧ-независимыми, часто имеют агрессивное течение и плохо выявляются стандартными методами, что обуславливает необходимость совершенствования диагностических алгоритмов [1].

Цель: повышение эффективности морфологической диагностики редких типов аденокарциномы шейки матки (АКШМ), основанной на диагностических алгоритмах и характеристиках опухоли при цитологическом, гистологическом и иммуногистохимическом исследовании.

Современная классификация является фундаментом для точной диагностики и определяет прогноз и тактику лечения. Согласно классификации ВОЗ 2020 года, интегрировавшей Международные критерии эндоцервикальных аденокарцином (IECC), все АС принципиально разделяются на две группы по этиологическому признаку: ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые [2]. К основным ВПЧ-ассоциированным типам относят обычный тип и муцинозный тип (включая интестинальный, перстневидно-клеточный и инвазивную стратифицированную муцин-продуцирующую карциному – iSMILE). К ВПЧ-независимым, часто более агрессивным, относят желудочный тип, мезонефральный, светлоклеточный и эндометриоидный типы [3].

Диагностические алгоритмы, основанные на данной классификации, носят многоступенчатый характер и требуют интеграции различных методов.

Ключевым первичным этапом является детальная морфологическая оценка на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Она позволяет предположить принадлежность опухоли к одной из двух групп на основании цитологических особенностей, таких как наличие легко определяемых апикальных митозов и апоптотических телец, характерных для ВПЧ-ассоциированных карцином.

Для верификации и уточнения подтипа, особенно в сложных случаях и при подозрении на редкие формы (например, желудочный тип, iSMILE, мезонефральный тип), обязательно проводится иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Используется широкий спектр маркеров: p16 (индикатор трансформации ВПЧ), p53, маркеры плоскоклеточной (p40, p63) и железистой дифференцировки (PAX8, GATA3, MUC6, HIK1083, TFF2), рецепторы стероидных гормонов (ER, PR). Для выбора терапии при агрессивном течении ЭАК рекомендуется ИГХ-исследование для оценки PD-L1-статуса. От 20 до 50% ЭАК демонстрируют PD-L1-позитивный статус (CPS>1), ассоциированный с неблагоприятным течением заболевания.

В неоднозначных случаях и для подтверждения диагноза прибегают к молекулярно-генетическим методам. К ним относятся детекция ДНК/РНК ВПЧ высокого риска (методами ПЦР или гибридизации in situ), а также выявление характерных соматических мутаций (например, в генах STK11 при iSMILE, KRAS/NRAS, TP53 при ВПЧ-независимых типах, PIK3CA).

В контексте данной темы следует уделить особое внимание редким подтипам АС:

Инвазивная стратифицированная муцин-продуцирующая карцинома (iSMILE): Агрессивный вариант ВПЧ-ассоциированной АС, составляющий значимую часть трудно диагностируемых случаев. Ключевая диагностическая особенность – морфологическое разнообразие: инвазивные гнезда стратифицированных клеток с внутриклеточным муцином и периферическим палисадированием ядер, которые могут формировать инсулярную, железистую, солидную, папиллярную или трабекулярную архитектуру. Ассоциирована с высоким риском лимфоваскулярной инвазии, метастазирования в лимфоузлы и ранних рецидивов, что определяет наихудший прогноз среди ВПЧ-ассоциированных АС.

Желудочный тип: Наиболее частая и клинически значимая форма ВПЧ-независимых АС. Отличается поздней диагностикой (часто на III-IV стадиях), резистентностью к стандартной химиолучевой терапии и плохим прогнозом. Морфологический спектр широк – от высокодифференцированных форм («аденома злокачественная»), сложных для дифференциации с гиперплазиями, до солидных низкодифференцированных опухолей. Характерными чертами являются клетки с обильной светлой или эозинофильной цитоплазмой, четкими клеточными мембранами и базально расположенными ядрами [4].

Мезонефральный тип: Редкая опухоль, возникающая из остатков мезонефрального протока. Ключевая диагностическая сложность – широкий спектр архитектурных паттернов, имитирующих другие типы АС (эндоцервикальный, светлоклеточный). Позитивность GATA3 и TTF1 при негативности ER/PR и p16 является диагностическим ключевым признаком [5].

Материал и методы

В нашей работе проведен ретроспективный анализ клинических данных, данных УЗИ и лучевой визуализации, результатов ВПЧ-тестирования, изучены гистологические препараты и ИГХ-препараты от 75 пациентов с ЭАК за период с 2011 по 2022 гг. Медиана возраста - 47 лет, от 28 до 72 лет, 2 случая выявления опухоли в период беременности. При ретроспективном пересмотре и иммунофенотипировании с анти-p16 гистологические типы в соответствии с Классификацией IECC 2018/ ВОЗ 2020 года включали: ВПЧ-ассоциированные ЭАК (56): 34 классический тип в том числе папиллярный(виллогландулярный)- 12; 15 - муцинозный тип, в т.ч. 8 - муцинозный интестинальный тип, 7 муцинозный тип без уточняющих характеристик в том числе 5 low-grade, 2 high-grade; 2 — iSMILE тип, 5 - ВПЧ-ассоциированная ЭАК БДУ; 19 -ВПЧ-независимые ЭАК: 5 - желудочный тип; 10 — эндометриоидная; 2- мезонефроидная; 2 - светлоклеточная. Пренеопластические изменения выявлены в 54 наблюдениях. Клинически агрессивное течение более чем в 40% наблюдений. В 8 наблюдениях выявлялось распространение в клетчатку малого таза, метастазы в подвздошные лимфоузлы, в 3 - инфильтрация стенки мочевого пузыря. В 11 наблюдениях - появление дистантных метастазов, в т.ч, в подмышечные и медиастинальные лимфоузлы, легкие, печень, головной мозг.

Клинические наблюдения

Приводим два клинических наблюдения редких типов аденокарциномы шейки матки.

Клиническое наблюдение 1. Пациентка 35 лет обратилась к гинекологу с жалобами на тянущие боли внизу живота. При осмотре выявлен полип цервикального канала. В анамнезе ВПЧ-инфекция 18 и 45 типы. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание и полипэктомия. По результатам гистологического исследования – низкодифференцированная карцинома шейки матки high grade. При детальном рассмотрении материала биоптата обращает на себя внимание гетерогенность строения опухолевой ткани: под цилиндрическим эпителием цервикального канала зоны гландулярного и криброзного строения из столбчатых клеток с базально расположенными вытянутыми ядрами, ориентированными перпендикулярно основанию клетки, с псевдостратификацией и сохранным люминальным муцином, полями криброзного паттерна из базалоидных клеток с узкой базофильной цитоплазмой, сливающимися железистоподообными структурами с полями из клеток с вакуолизированной цитоплазмой и перестневидной морфологией, солидными пластами из крупных полиморфных клеток с широкой светлой цитоплазмой с

выраженным ядерным полиморфизмом, анаплазированными ядрами, многоядерными клетками.(рис.1,2). Отмечена высокая митотическая активность с обилием атипичных многополярных митозов, массивная реактивная нейтрофильная инфильтрация. При ИГХ-исследовании отмечена ядерная экспрессия PAX-8, экспрессия CK7 диффузно во всех компонентах опухоли, фокальная ядерная экспрессия p63 в менее 10% клеток. ER – ядерная экспрессия различной интенсивности в более 60% клеток, при отсутствии экспрессии PR. Экспрессия p53 слабая, мозаичная, дикого типа. Экспрессия p16 мозаичная, фокальная ядерно-цитоплазматическая, не-блок типа(рис. 3). Слабая неполная мембранная экспрессия HER2 до 5% клеток. Индекс Ki67 до 80% (рис. 4). Не отмечено экспрессии в неопластических клетках: CK20, CDX2, TTF-1. Таким образом, морфологическая картина с учетом отсутствия патологических изменений эндометрия соответствует эндометриоидной аденокарциноме шейки матки high grade\ Grade 3.

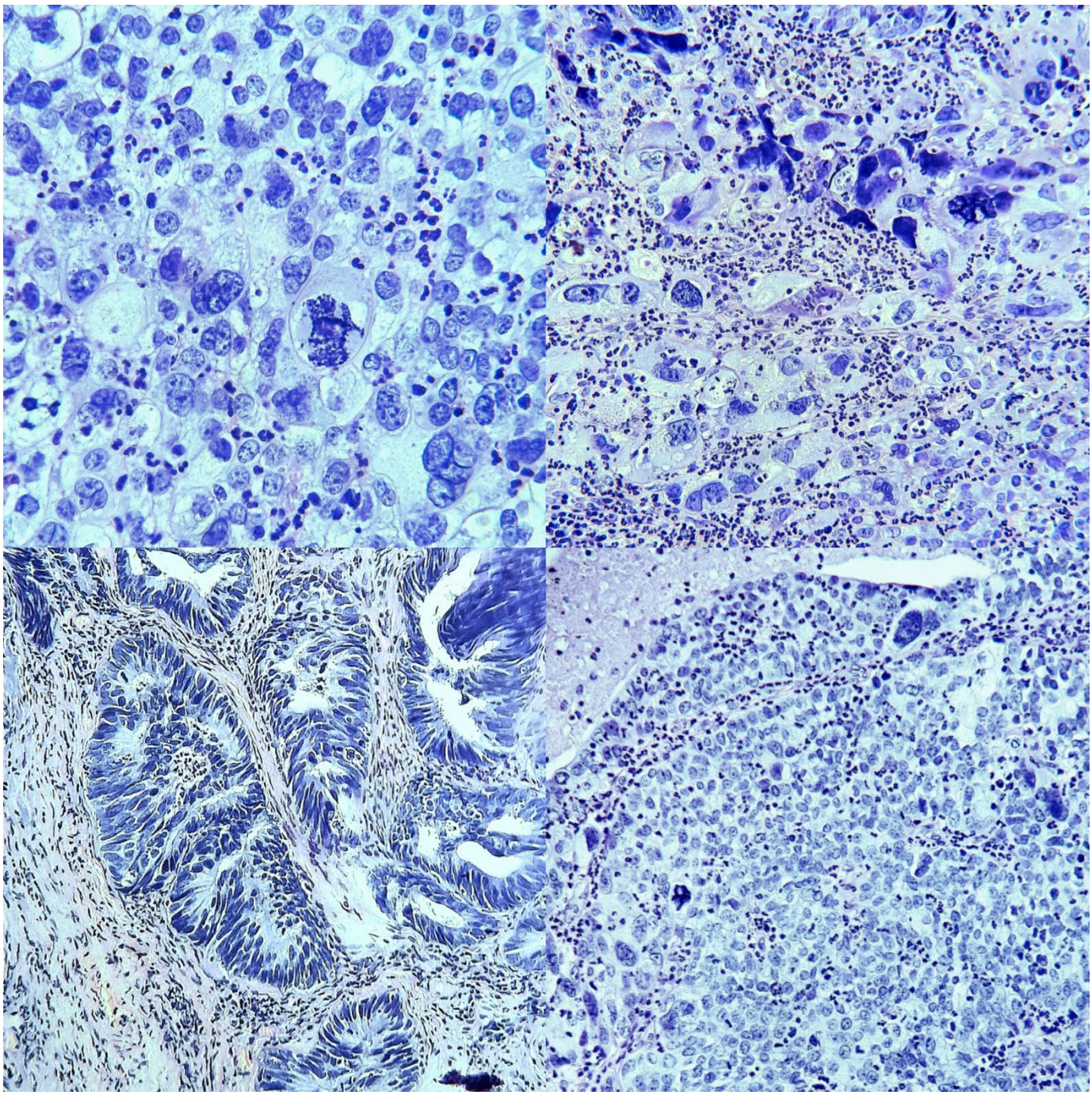


Рис. 1. Гетерогенность строения опухоли с полями из светлых клеток, атипичные митозы. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение х400(верхний ряд), х200 (нижний ряд).

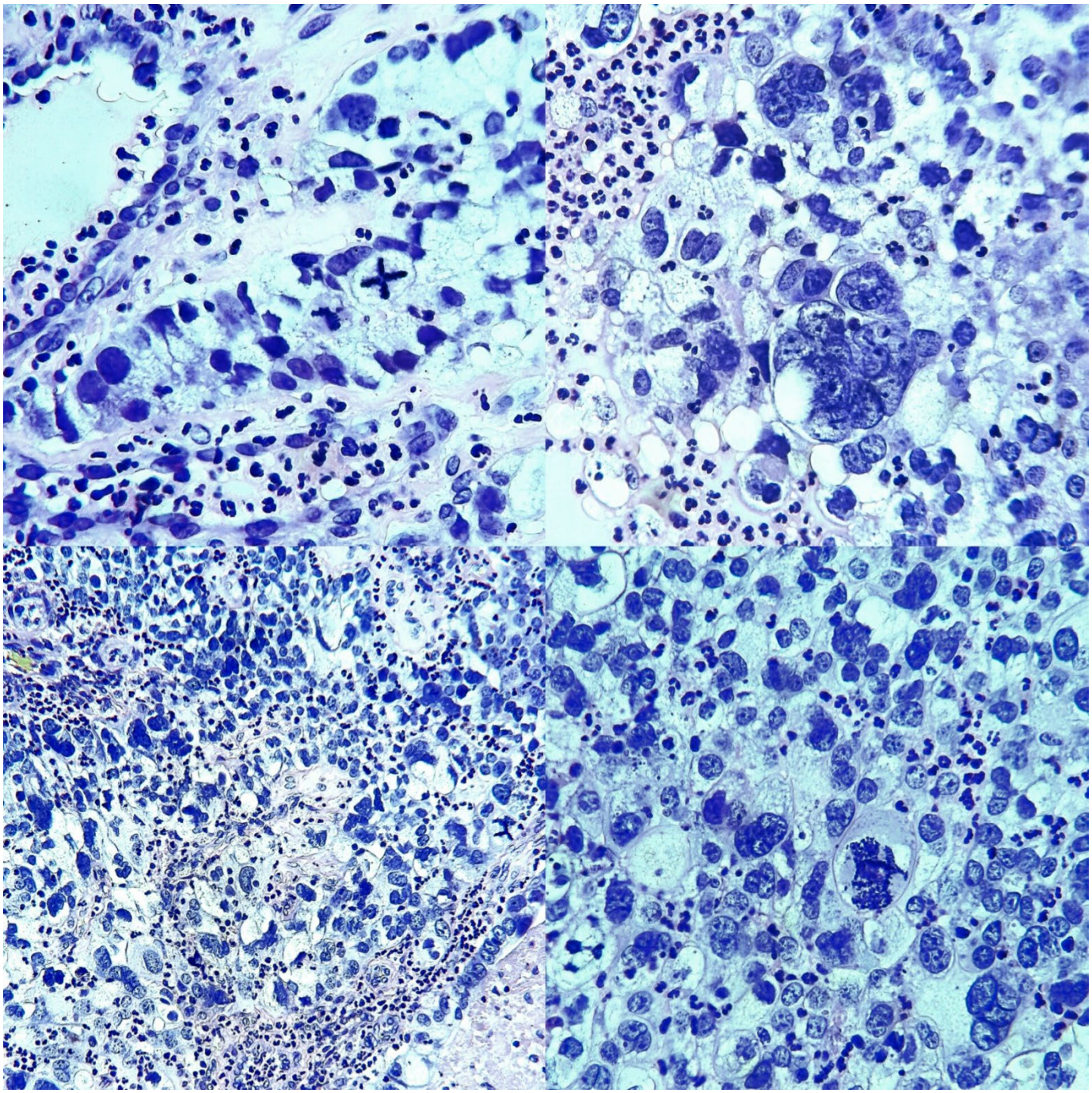


Рис. 2. Включения многоядерных клеток, атипичные митозы. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение х400.

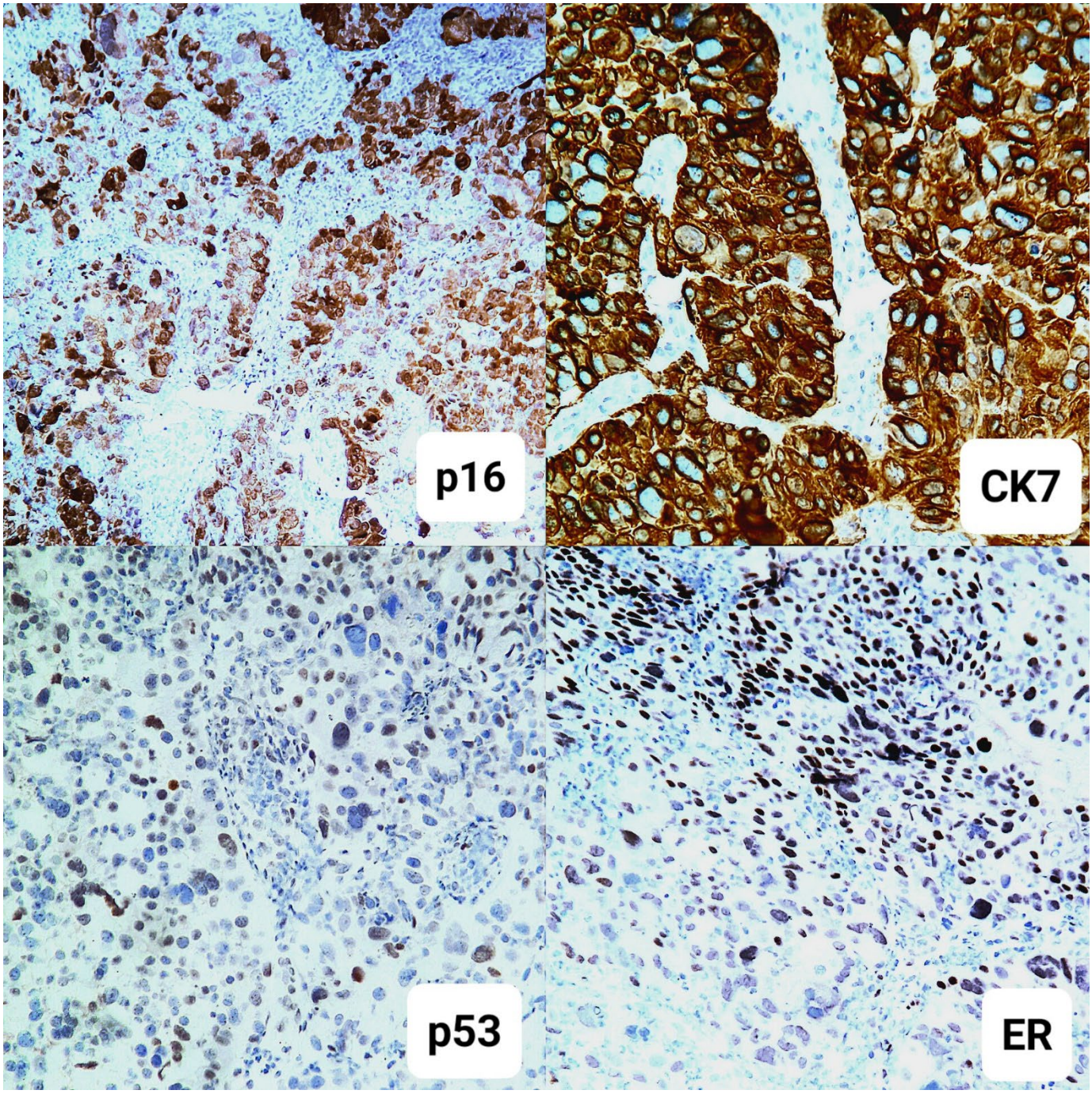


Рис. 3. Мозаичная экспрессия p16, диффузная интенсивная экспрессия CK7, слабая мозаичная ядерная экспрессия p53, экспрессия ER. ИГХ-препараты. Увеличение x200.

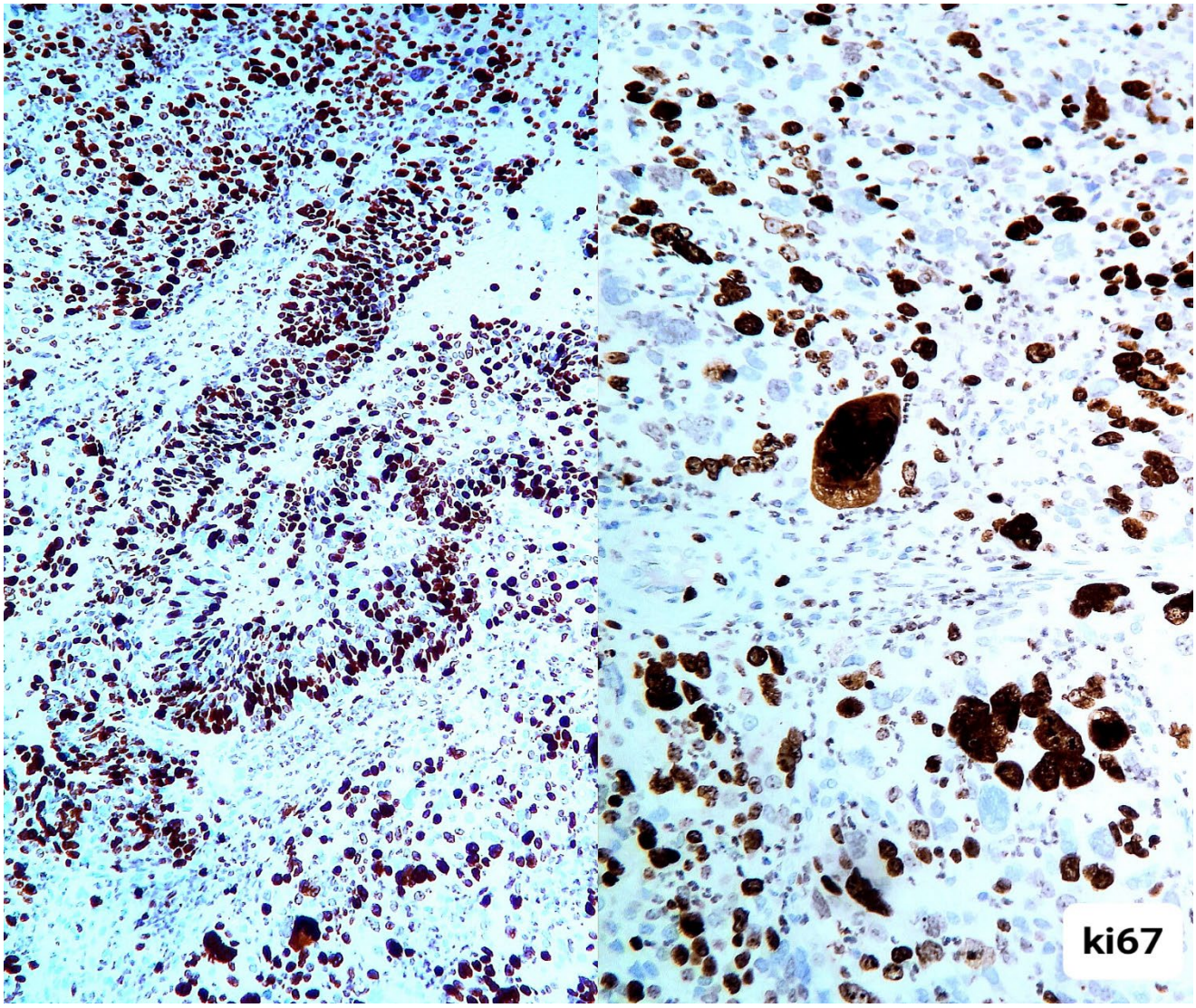


Рис. 4. Индекс Ki67 до 80%. ИГХ-препараты. Увеличение х200, х400.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка 43 лет. Светлоклеточная карцинома шейка матки диагностирована по биоптатам. При ИГХ-исследовании выявлен ER, PR-негативный статус. Выполнена расширенная экстирпация матки с придатками по методу Вертгейма. Макропрепарат: Шейка матки: цервикальный канал длиной 30 мм, влагалищная часть шейки бугристая, серо-желтого цвета, на разрезе в шейке матки узел плотный,серо-желтый, д 17 мм, с вовлечением нижней трети цервикального канала. Выше узла участок уплотнения 25 мм толщиной 4 мм. Эндометрий с полипом д 20 толщиной 10 мм, толщина миометрия 25 мм. При гистологическом исследовании: В нижней трети с изъязвлением эпителия эндо- и экзоцервикса - узел неопластической ткани из папиллярных, железистоподобных и солидных структур разной формы и размеров, преобладают зоны карциномы светлоклеточного типа (рис. 6), с зонами, напоминающими опухоль желточного мешка, выраженная степень ядерной атипии, хроматин дисперсный, с 1-2 нуклеолами, до 3 митозов в 1 поле зрения х 400, высокая апоптотическая активность, инвазивные комплексы в виде изолированных клеток, диффузная лимфоваскулярная инвазия (более 4 очагов). Уровень опухоль-ассоциированной лимфоцитарной инфильтрации низкий Tils 25%. Фон: дисплазия эндоцервикальных желез высокой степени.



Рис. 5. Узел шейки матки.

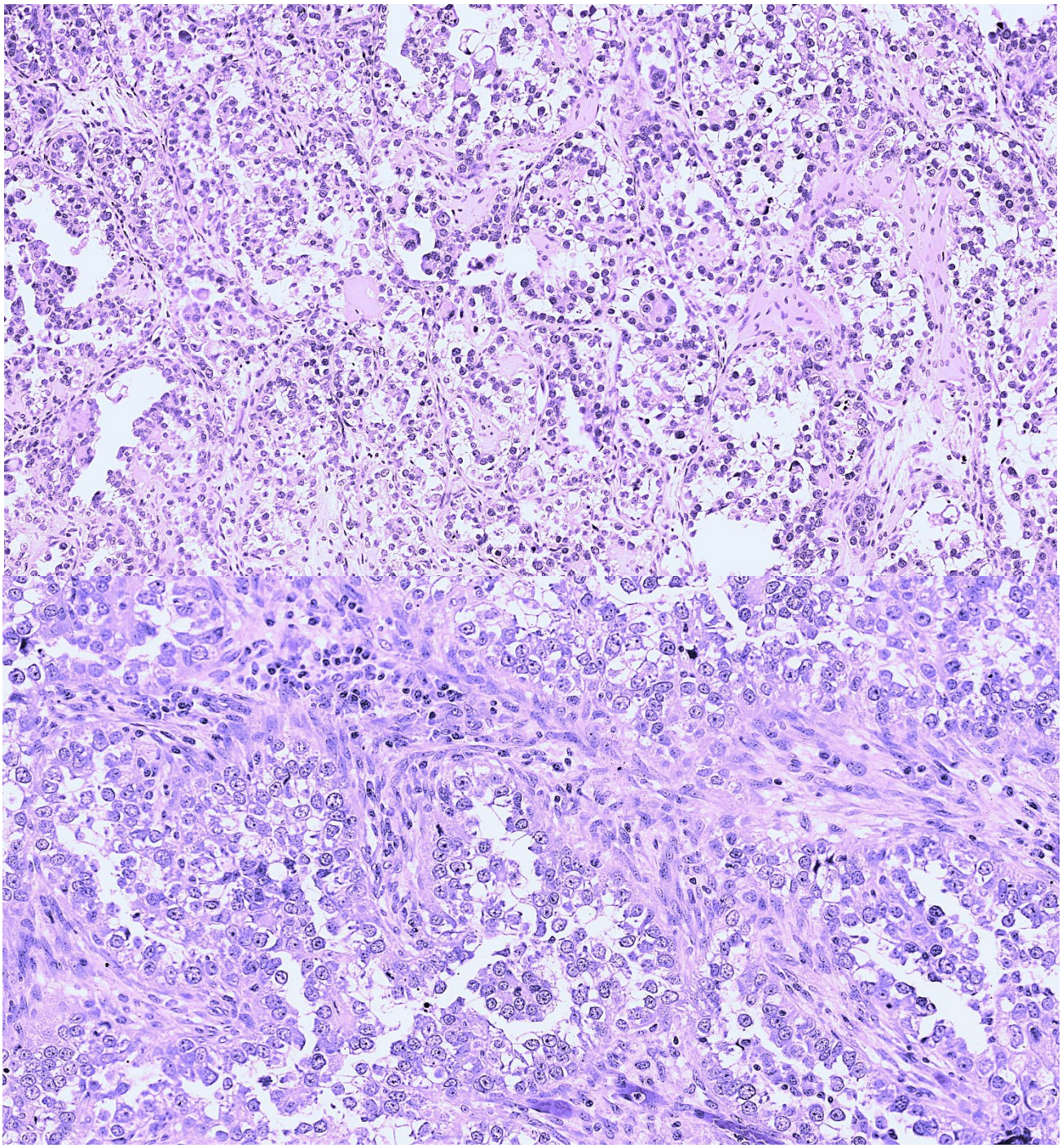


Рис. 6. Светлоклеточная карцинома шейки матки. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение х200 (верх.), х400 (нижн).

Эндометрий**:** полип с участками атипической гиперплазии (сближение желез с утратой разделяющей стромы, часть желез с участками морулярной и плоскоклеточной метаплазии, виллезно-гландулярные структуры, увеличение и гиперхромия ядер, псевдостратификация ядер.

Заключение. Узел 15 мм – с ветлоклеточная аденокарцинома high grade шейки матки в нижней трети цервикального канала с изъязвлением многослойного плоского эпителия экзоцервикса, с диффузной лимфоваскулярной инвазией без достоверных признаков периневральной инвазии. Полип эндометрия с атипией. Вагина по линии резекции, – без элементов опухоли. Эндометриоз яичников. Трубы – структурные. Все выделенные лимфоузлы с тазовой клетчаткой: 12 справа, 12 слева, сосуды и клетчатка с нервными стволиками параметрия, л\у справа и слева – без метастатического поражения.

Заключение

Точное морфологическое типирование аденокарциномы шейки матки в соответствии с современной классификацией ВОЗ 2020 года - важный этап диагностики. Он позволяет выделить прогностически неблагоприятные ВПЧ-независимые подтипы, что является основой для выбора адекватной и персонализированной лечебной тактики.

Список литературы.

1. Яшин С.С., Шатунова Е.П., Садретинов О.С., Плешкова Ю.С. Клинический случай морфологической диагностики ботриоидной саркомы шейки матки. Современные проблемы науки и образования. 2024. № 5. С. 101.

2. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. Am J SurgPathol. 2018;42(2):214-226. doi:10.1097/PAS.0000000000000986.

3. Козаченко В.П. Аденокарцинома шейки матки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(1):76-80.

4. Каганова Т.О. Клинико-морфологическая характеристика гландулярных пренеопластических поражений и аденокарцином эндоцервикса: прогностическое значение ассоциации с HPV-инфекцией. «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. SMART: Samara Medical Articles». XVII Всероссийская (91–я Итоговая) студенческая научная конференция СНО с международным участием : сборник материалов / Самара : «Стандарт», 2023. – с. 710-712.

5. Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, Reyes MC, Schwartz L, Schoolmeester JK, Lastra RR, Quick CM, Laury A, Rasty G, Nucci MR, Howitt BE. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. Mod Pathol. 2016 Aug;29(8):879-92. doi: 10.1038/modpathol.2016.86. Epub 2016 May 13. PMID: 27174588.

УДК 616-091.8

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ДАННЫМ РПАБ МЗ КР ЗА 2024-2025 ГГ.

А.А. Варывдина, Ш. Тыныбек

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

Кафедра патологической анатомии

Научный руководитель: профессор **Б.Р. Джаналиев**

Резюме. Внематочная (эктопическая) беременность представляет собой значимую патологию ранних сроков беременности и является предметом изучения клинической и патологической анатомии. Наиболее частой формой эктопической беременности является трубная, развитие которой обусловлено морфологическими изменениями маточных труб и придатков. В работе выполнен ретроспективный анализ архивного материала Республиканского патолого-анатомического бюро Министерства здравоохранения Кыргызской Республики за 2024–2025 гг. Оценены частота выявления трубной беременности, возрастной состав пациенток и спектр сопутствующих морфологических изменений органов репродуктивной системы. Анализ показал преобладание случаев трубной беременности у женщин в возрасте 21–40 лет. В исследуемом материале чаще всего выявлялись воспалительные изменения маточных труб, а также различные варианты кистозных образований яичников. Гистологическое исследование позволило охарактеризовать основные морфологические признаки трубной беременности.

Ключевые слова: внематочная беременность, трубная беременность, сальпингит, морфология.

Введение. Внематочная беременность является основной причиной материнской смертности в первом триместре, составляя 5–10% от всех случаев смерти, связанных с беременностью[1]. Большинство внематочных беременностей приблизительно 97% происходят в пределах маточной трубы и обычно связаны с аномалиями маточных труб. Такие аномалии могут быть результатом перенесенных ранее инфекций, операций на маточных трубах, предыдущих внематочных беременностей или воздействия диэтилстилбестрола внутриутробно. Дополнительные факторы риска включают зачатие при использовании внутриматочных устройств (ВМС) или контрацептивов, содержащих только прогестерон. [2].

Цель. Определить частоту и морфологические изменения внематочных беременностей на основании архивного материала РПАБ МЗ КР 2024-2025гг.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ архивного операционного материала, исследованный в РПАБ МЗ КР за 2024-2025гг. Операционный материал исследовался гистологически с применением стандартных методов окраски (гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону). Было получено соглашение с заведующим бюро для доступа к архивным материалам с РПАБ МЗ КР. Статистическая обработка проводилась с использованием Microsoft Excel и Т-критерия Стьюдента при сравнении относительных величин.

Критерии включения: все архивные операционные материалы с клиническим диагнозом эктопическая беременность.

Критерии исключения: соскобы, операционные материалы, которые с клиническим диагнозом самопроизвольный аборт и выкидыш.

Для выявления возрастных и этиологических особенностей все случаи были разделены на четыре группы.

Патогенез трубной беременности. Трубная беременность развивается в результате нарушения нормального продвижения оплодотворённой яйцеклетки по маточной трубе в полость матки. В норме транспорт зиготы обеспечивается работой мерцательного эпителия слизистой оболочки и сокращениями мышечного слоя трубы.

Основной причиной задержки плодного яйца является хронический воспалительный процесс — сальпингит. Воспаление приводит к повреждению и частичной утрате мерцательного эпителия,

отёку слизистой оболочки и инфильтрации её лимфоцитами и плазматическими клетками. При длительном течении формируются фиброз и рубцовые изменения, нарушается складчатость слизистой и сужается просвет трубы.

В результате этих структурных и функциональных нарушений оплодотворённая яйцеклетка задерживается в просвете трубы и имплантируется в её слизистую оболочку. Однако ткань маточной трубы не приспособлена к развитию беременности. В отличие от эндометрия матки, здесь отсутствует полноценная децидуальная трансформация, способная ограничивать глубину внедрения трофобласта.

После имплантации трофобласт начинает активно инвазировать в толщу стенки трубы. Ворсины хориона проникают в мышечный слой и сосуды, разрушая их. Это сопровождается кровоизлияниями в стенку и просвет трубы. По мере роста плодного яйца стенка перерастягивается и истончается.

При прогрессировании процесса возможны два основных исхода: трубный аборт или разрыв трубы. При трубном аборте происходит отслойка плодного яйца и его выход через фимбриальный конец в брюшную полость. При разрыве трубы развивается массивное внутрибрюшное кровотечение, представляющее непосредственную угрозу для жизни женщины.

Таким образом, патогенез трубной беременности включает три основных звена: нарушение транспорта яйцеклетки вследствие воспалительных и рубцовых изменений трубы, патологическую имплантацию в её стенку и инвазивный рост трофобласта с разрушением тканей и развитием геморрагических осложнений.

Морфологическая характеристика трубной беременности.

Макроскопические изменения:

При макроскопическом исследовании маточная труба увеличена, утолщена и напряжена. Её просвет расширен и заполнен кровяными сгустками и тканевыми массами. Стенка трубы может быть истончена, местами определяется её размягчение. В ряде случаев выявляются признаки частичного или полного разрыва с наличием геморрагического содержимого в брюшной полости.

Микроскопические изменения:

Гистологически во всех случаях выявляются ворсины хориона, что является основным морфологическим признаком трубной беременности. Ворсины имеют отёчную строму, местами с признаками дегенеративных изменений. Отмечается выраженная пролиферация цитотрофобласта и синцитиотрофобласта.

Трофобласт характеризуется инвазивным ростом и проникает в толщу стенки маточной трубы, вызывая разрушение мышечного слоя и повреждение сосудов. В зонах инвазии определяются множественные кровоизлияния. Нередко выявляется воспалительная инфильтрация, преимущественно лимфоцитарного характера.

Децидуальная реакция выражена слабо или носит очаговый характер, что объясняется отсутствием полноценной гормонально обусловленной перестройки слизистой оболочки трубы.

При наличии хронического сальпингита отмечаются признаки фиброза, склероза стромы и деформация складок слизистой оболочки, что подтверждает роль воспалительного процесса в формировании данной патологии.

Результаты. За 2024-2025гг. выявлено 1014 случаев эктопической беременности. 1 группа (до 20 лет) N=29, 2 группа (21-30 лет) N=366, 3-группа (31-40 лет) N=435, 4-группа (41-50) N=29.

Патологии, которые привели к эктопической беременности:

Сальпингит: 1г - 20.77±2.12; 2гр - 24.14±8.09; 3 гр - 22.30±2.00; 4 гр - 31.03±8.74 ($p<0,05$).

Кисты: 1гр -11.48±1.67; 2гр - 20.69±7.66; 3гр - 3.45±0.87; 4гр - 3.45±3.45 ($p<0,05$). Гистологические формы кист: фолликулярная - 13, серозная - 7, лютеиновая - 14, желтого тела - 27, яичниковая - 3.

Фибромиома: 2гр - 0.27±0.27, 3гр - 2.22±2.20 ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что трубная беременность развивается преимущественно на фоне хронических воспалительных изменений маточной трубы. Структурная перестройка слизистой и мышечной оболочек нарушает физиологический транспорт яйцеклетки, создавая условия для её патологической имплантации.

Инвазивный рост трофобласта в условиях отсутствия полноценной децидуализации приводит

к быстрому разрушению стенки трубы и развитию геморрагических осложнений. Таким образом, морфологические изменения стенки трубы являются не только фоном, но и непосредственным субстратом формирования патологического процесса.

Заключение. По результатам исследования выявлено 1014 случаев эктопической беременности, при этом наибольшая частота отмечалась у женщин репродуктивного возраста 21–40 лет (2–3 группы), что подтверждает актуальность данной патологии именно в активном фертильном периоде. Основными морфологическими изменениями, ассоциированными с развитием внематочной беременности, являлись воспалительные поражения маточных труб (сальпингит), достоверно чаще встречавшиеся в старших возрастных группах ($p<0,05$), что указывает на ведущую роль хронических воспалительных процессов в нарушении транспортной функции трубы. Значимым сопутствующим фактором также являлись кисты яичников различной гистологической структуры, преимущественно кисты жёлтого тела и лютеиновые кисты. Гистологически во всех случаях подтверждены признаки эктопической беременности - ворсины хориона, элементы плодного яйца и децидуальной ткани. Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительные заболевания придатков и структурные изменения репродуктивных органов являются ключевыми морфологическими предпосылками формирования эктопической беременности, что требует усиления профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Список литературы.

1 Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. Womens Health (Lond). 2023 Jan-Dec;19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC10071153

2 Vadakekut ES, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. 2025 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30969682.

УДК 378.096:616-091(091)

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ КГМУ

Е.А. Есипова, В.Т. Дудка

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия
Кафедра патологической анатомии

Резюме

Отечественная патологоанатомическая служба начала становление с начала 18 века, но активное развитие наблюдалось с открытия кафедры патологической анатомии в Московском университете, а затем и в Санкт-Петербурге. В Курском медицинском институте кафедра патологической анатомии открыта в 1937 года, возглавил кафедру Александр Семенович Брумберг. После открытия кафедры активно стала развиваться прозекторская работа в городе. Сотрудники кафедры являлись врачами-патологоанатомами Областной больницы города. Активная работа прозекторской службы продолжилась после окончания Отечественной войны. На кафедру были приняты новые сотрудники. Ежемесячно проводились клинико-анатомические конференции, вскрытия проводились в присутствии лечащих врачей.

Ключевые слова: история, патологическая анатомия, вскрытие.

В нашей стране впервые вскрытия начали проводить с 1706 г., когда по указу Петра I были организованы медицинские госпитальные школы. Лишь после открытия в 1755 г. медицинского факультета в Московском университете вскрытия стали проводиться достаточно регулярно.

В 1849 г. на медицинском факультете Московского университета была открыта первая в России кафедра патологической анатомии. Руководителем этой кафедры стал А.И. Полунин, который является основоположником московской школы патологоанатомов.

За длительный период существования кафедры патологической анатомии, прочно удерживается традиции московской школы патологической анатомии. Все заведующие кафедрой, являясь представителями одной школы: А.И. Полунин, И.Ф. Клейн, М.Н. Никифоров, В.И. Кедровский, А.И. Абрикосов, А.И. Струков, В.В. Серов последовательно сменяли друг друга. Многие из них являются авторами учебников по патологической анатомии. Значительный вклад в развитие патологической анатомии внесли представители московской патологоанатомической школы: И.В. Давыдовский, С.С. Вайль, В.Т. Талалаев, Н.А. Краевский, М.А. Скворцов [2, 4].

Кафедра патологической анатомии в Санкт-Петербурге была создана в 1859 г. Здесь славу русской патологической анатомии создавали М.М. Руднев, Г.В. Шор, Н.Н. Аничков, М.Ф. Глазунов, Ф.Ф. Сысоев, В.Г. Гаршин, В.Д. Цинзерлинг.

Со второй половины 19 века открылись кафедры патологической анатомии в медицинских ВУЗах России, где развивалась патологоанатомическая служба, выросли школы патологоанатомов.

Ипполит Васильевич Давыдовский, представитель московской школы известный работами по обшей, инфекционной патологии, сепсису, атеросклерозу, геронтологии, боевой травме. По его инициативе патологическую анатомию стали преподавать по нозологическому принципу. И.В. Давыдовский был наставником и научным руководителем основателя кафедры патологической анатомии в Курском медицинском институте Александра Семеновича Брумберга.



Рисунок 1. Брумберг А.С.

А.С. Брумберг родился 02.08.1898 г. в Москве, после окончания медицинского факультета 1-го Московского университета с 1921-1932 гг. врач больниц городов Александров, Москва, Архангельск, Брянск. По состоянию здоровья оставляет работу врача, поступает в аспирантуру на кафедру патологической анатомии 2-го Московского государственного медицинского института. Проходит научную специализацию под руководством выдающихся патологоанатомов - И.В. Давыдовского, Н.М. Никифорова, В.Т. Талалаева. В 1935 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С 1935 по 1936 гг. заведовал кафедрой патологической анатомии в Ижевском медицинском институте [4, 5].

В 1937 г. А.С. Брумбергу лично поступило предложение от директора Курского медицинского института Я.М. Бунэ возглавить кафедру патологической анатомии, открывшегося в 1935 г. медицинского института.

Кафедра патологической анатомии была образована 1 сентября 1937 года. Первыми сотрудниками кафедры патологической анатомии являлись: к.м.н. А.С. Брумберг, ассистент Т.И. Кремнев, М.А. Израильская, В.С. Дмитриева, лаборанты-гистологи М.Н. Фридман, Р.Е. Фридбург, О.Н. Долженкова.

Помещение кафедры состояло из 3 учебных комнат основного корпуса института и прозектуры Областной больницы. Прозектура состояла из секционного зала на два стола, обширной гистологической лаборатории, трупохранилища, комнаты ожидания для родственников. Ассистенты Кремнев Т.И. и Дмитриева В.С. являлись патологоанатомами Областной больницы. Сотрудники кафедры значительное время проводили в прозектуре, проводя патологоанатомические исследования, собирая материал для научных работ.

С приездом Брумберга А.С. в Курске стала развиваться прозекторская работа. Вскрытия проводились в присутствии лечащих врачей, обсуждая клинические и морфологические данные истории болезни и вскрытий. Стали проводиться клинико-анатомические конференции [3].

В 1940 г. состоялся первый выпуск врачей в КМИ, многие из преподавателей, в том числе и Александр Семёнович были отмечены значком «Отличник» здравоохранения».

С началом ВОВ многие преподаватели были мобилизованы. До эвакуации мединститута

Александр Семенович читал лекции врачам по боевой травме и отравляющим веществам [1]. Брумберг А.С. участвовал в эвакуации института в г. Алма-Ата. С кафедры патологической анатомии в эвакуацию отправлен макромузей, микроскопы, эпидиаскопы, наборы микропрепаратов для практических занятий, таблицы. Материалы кафедры находились в стенах Казахского медицинского института.

В январе 1942 г. был мобилизован в ряды РККА. Служил в должности старшего инспектора-патологоанатома эвакуационного пункта Южного фронта. После ранения по состоянию здоровья демобилизован из А. Продолжил работу заведующим кафедрой патологической анатомии Крымского медицинского института. В 1944 защитил докторскую диссертацию. С 1944 по 1962 гг. заведовал кафедрой патологической анатомии КМИ

Т.И. Кремнев служил в должности начальника патологоанатомической лаборатории армии в 1941-1947 гг. и прозектора госпиталя, совмещая с работой ассистента кафедры патологической анатомии Ижевского медицинского института. В 1944 г. защитил кандидатскую диссертацию. Имел воинское звание: майор медицинской службы.

В.С. Дмитриева в 1941 году была эвакуирована в г. Лениногорск, где работала в качестве судмедэксперта и прозектора до 1943 года. С 1943 года ассистент кафедры патологической анатомии Крымского государственного медицинского института. В мае 1944 реэвакуирована в Курск. Имеет воинское звание: капитан медицинской службы.

После освобождения Курска, сотрудники вернулись к прежней работе. В 1944 г. в г. Курск работало всего 2 патологоанатома А.С. Брумберг и В.С. Дмитриева. Им двоим пришлось вести всю педагогическую и прозекторскую работу.

В разное время сотрудниками кафедры являлись Вера Владимировна Дорошенко, Маргарита Федоровна Завьялова, Александр Федорович Швейнов, Леонид Александрович Фаустов, Александр Васильевич Желябин, Михаил Николаевич Еськов, Андрей Анатольевич Барботько Владимир Сергеевич Барсуков, Лариса Владимировна Волкова.

Заведовали кафедрой: Кузьма Севастьянович Бульбаков, Яков Олегович Ольшанский, Бернгард Осипович Пресс, Павел Самойлович Гуревич, Альберт Иванович Едемский.



Рисунок 2. Коллектив кафедры патологической анатомии

Список литературы:

1. Агеев А.К., Брумберг А.С., Клочков Н.Д. Курс общей патологической анатомии: [Для мед. ин-тов]. Ленингр:Медицина. 1970 г. 359 с

2. Брумберг А.С. Патологическая анатомия болезней скелетных мышц. Москва: Руководство по патологической анатомии. 1962. 361 с

3. Брумберг А.С., Кремнев, Т.И., Дмитриева В.С. Отчет о 50-ти клинико-анатомических конференциях патологоанатомического отделения Курской областной больницы. Архив патологической анатомии и патологической физиологии. 1940;6:101-104

4. Краевский Н.А., Брумберг А.С. К учению о ретикулоэндотелиозе. патологической анатомии Архив физиологии. 1936;11(1):82-10

5. Никишина Н. А. - основоположники естественнонаучных направлений Ученые исследований в Медицинском институте г. Курска. Наука и техника: Вопросы истории и теории: Материалы XLIII Международной годичной научной конференции и Санкт-Петербургского отделения Российского национального комитета по истории и философии науки и техники Российской академии наук. 2022;38:243-244

УДК 618.19-006.6

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Ибрагимова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, ассистент **А.К.Орлова**

Резюме

В статье представлены результаты ретроспективного анализа данных Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД) за 2023–2024 гг., посвященного изучению возрастных особенностей рака молочной железы (РМЖ). Цель работы — выявление взаимосвязи возраста пациенток с гистологическим типом опухоли, стадией по системе TNM и тактикой хирургического лечения для оптимизации клинических подходов.

На материале 5283 случаев установлено, что возраст является значимым фактором, влияющим на клинико-морфологический профиль заболевания. У молодых пациенток (до 39 лет) чаще диагностируются более агрессивные формы РМЖ с тенденцией к более поздней стадии на момент выявления. В то же время у женщин пожилого возраста (60 лет и старше) преобладают локализованные и менее агрессивные опухоли. Выявлена четкая корреляция между гистологическим подтипом (инвазивный дольковый, микропапиллярный рак) и объемом выполняемого хирургического вмешательства. Полученные результаты обосновывают необходимость дифференцированного, возраст-ориентированного подхода как в скрининге, так и в планировании лечебной тактики при РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, возрастные группы, гистологический тип, стадирование TNM, хирургическое лечение, заболеваемость, ретроспективный анализ.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении десятилетий сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости женского населения как в мире, так и в Российской Федерации. Несмотря на внедрение программ скрининга и совершенствование методов терапии, гетерогенность опухолей молочной железы остается главным вызовом для клиницистов и патологов. Эта гетерогенность проявляется на всех уровнях: от гистологического (многообразие форм — от протоковой карциномы in situ до редких метапластических вариантов) до молекулярно-генетического (люминальные подтипы А и В, HER2-позитивный и трижды негативный рак).

Согласно данным отечественной статистики, стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ среди женщин в 2022 году составил 47,39 на 100 тысяч населения, а смертность — 13,24 на 100 тысяч, что сопоставимо с показателями развитых стран Европы. Однако за этими цифрами скрывается важная демографическая закономерность: РМЖ поражает женщин всех возрастных групп, но биологические свойства опухоли существенно различаются в зависимости от возраста [1, 2].

Известно, что у пациенток молодого возраста (до 40 лет) чаще диагностируются трижды негативный и HER2-позитивный подтипы, что ассоциировано с более агрессивным течением и худшим прогнозом. У женщин в постменопаузе доминируют люминальные А опухоли с относительно благоприятным прогнозом, однако наличие коморбидной патологии может нивелировать преимущества более «мягкого» течения болезни [3, 4].

Для преодоления ограничений традиционных факторов разработаны инструменты стратификации риска, такие как генетические панели , используемые для оценки риска рецидива при гормонозависимых HER отрицательныхформах рака молочной железы: Oncotype DX (RS): набор, разработанный в США в 2004 г., который анализирует уровень экспрессии 21 гена (пять референсных и 16 выбранных) методом количественной полимеразной цепной реакции. Результат теста выражаетсякак показатель риска рецидива и колеблется от 0 до 100, что делит пациентов на три категории: низкого (< 18), среднего (18–30) и высокого (≥ 31) риска рецидива (ER+/PR+, HER-2–,

безметастазов в лимфатические узлы). MammaPrint (70-Gene Signature): первая панель экспрессии генов, состоит из микрочипов 70 классифицирующих генов, которые в результате многочисленных исследований показали различие в паттернах экспрессии междугруппами пациентов с высоким или низким риском рецидива в течение 10 лет; PAM50 (Prosigna): панель оценки риска рецидива, состоит из 53 классификационных и пяти референсных генов. Данная панель показала высокую способность к прогнозированию риска рецидива заболевания. Назначается больным с ранней стадией инвазивного ER+/PR+ РМЖ в постменопаузе после пяти лет гормональноголечения, у которых есть метастазы не более чем в трех лимфатических узлах; EndoPredict (EP/EPclin): анализирует экспрессионный уровень 12 генов в клетках РМЖ, что позволяет определить низкий или высокийриск отдаленного метастазирования. Назначается больным ER+/PR+, HER-2– РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы (или с наличием до трех метастазов) для решенияо проведении химиотерапии; Breast Cancer Index (BCI): оценивает отношение экспрессии двух генов (HOXB13 и IL17BR) на основе количественной полимеразной цепной реакции в сочетании с молекулярным индексом Grade. Технология отражает риск рецидива для больных ER+/PR+, HER-2 —РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы, а также помогает в принятии решения о продлении гормональной терапии после пяти лет приема.Кроме того, разработаны клинико-статистические модели и композитные индексы, в частности PREDICT Breast Cancer (v2.2): бесплатный онлайн-калькулятор, использующий клинико-патологические данные (возраст, размер, Grade, узлы, статус рецепторов,HER2, Ki-67, лечение). Оценивает пяти- и десятилетнюю выживаемость и абсолютную пользуот добавления различных видов терапии. Положительные стороны данной модели: доступность, учет комплексных данных, оценкапользы терапии. Отрицательные стороны метода: зависимость от точности ввода данных, ограниченная валидация для редких подтипов/крайних возрастов.Также для расчета у таких пациентов может быть использован: композитный индекс риска рака молочной железы (Composite Risk IndexBreast Cancer — CRIB)[8] — клинико-морфологи ческий показатель течения раннего люминального рака, помогающий в решении выбора эндокринной адъювантной терапии (разработанана основании результатов исследований TEXT/SOFT и BIG-I-98). Интегрирует клинические (возраст, вовлечение узлов, размер) и морфологические (Grade) факторы для пременопаузальных пациенток с ER+ РМЖ. Результат (цифровое значение) относит пациентку к группе низкого, среднего или высокого риска, помогаяв выборе интенсивности эндокринной терапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия).

Канцерогенез в молочной железе неразрывно связан с возрастной динамикой эндокринной и иммунной систем. В пременопаузе высокий уровень эстрогенов и прогестерона стимулирует пролиферацию эпителия, создавая фон для накопления мутаций. Иммунная система в этом возрасте функционально активна, что может осуществлять селекцию иммунорезистентных клонов. В постменопаузе, на фоне угасания функции яичников и развития иммуносенесценции, основным источником эстрогенов становится жировая ткань, что объясняет связь ожирения с риском РМЖ. Именно в этот период преобладают гормон-позитивные опухоли [5].

К критическим прогностическим фактором относят коморбидность и доступность лечения. Коморбидность существенно модифицирует течение рака молочной железы (РМЖ) и ограничивает возможности терапии. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения или хронической болезни почек не только независимо снижает общую выживаемость, но и напрямую влияет на онкологические исходы. Коморбидность может затруднять диагностику, маскируя симптомы и ограничивая применение методов визуализации, а также сужает терапевтическое окно из-за риска токсичности и послеоперационных осложнений, а также часто вынуждает к снижению интенсивности или отказу от химиотерапии , потенциально увеличивая риск рецидива.Доступность лечения включает финансовые, географические и организационные аспекты. Высокая стоимость таргетных препаратов, геномных тестов и высокотехнологичных методов часто делает их недоступными, приводя к отклонению от стандартов лечения. Неравномерное распределение специализированных центров ограничивает возможности точной диагностики (ПЭТ-КТ, МРТ) и получения современной лучевой или реконструктивной хирургии. Длительные сроки ожидания и дефицит кадров усугубляют проблему. В результате, ограниченная доступность превращает потенциально излечимый РМЖ на ранней стадии в заболевание с худшим прогнозом, углубляя неравенство в исходах.

Современная диагностика РМЖ базируется на мультимодальном подходе, сочетающем иммуногистохимию (ИГХ) , высокоточную визуализацию (цифровой томосинтез, МРТ) и геномное профилирование для персонализации лечения. ИГХ позволяет идентифицировать клетки разных типов опухолей по их уникальным белкам (антигенам) и определить молекулярный подтип опухоли.Во время ИГХ используют антитела, которые специфически связываются с тем или иным опухолевым антигеном. Чаще всего ИГХ при РМЖ проводят, чтобы обнаружить следующие соединения: рецепторы к гормонам — эстрогенам (ER) и прогестерону (PR), белок-рецептор HER2, белок Ki-67. Метод визуализации включает маммографию, УЗИ , МРТ ПЭТ-КТ, необходимые в скрининге , первичной диагностике , стадировании и оценке ответа на лечение. Геномное профилирование обеспечивают глубокий анализ молекулярных основ опухоли на уровне ДНК и РНК. Методы FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) и CISH служат "золотым стандартом" для уточнения статуса амплификации гена HER2 в сомнительных случаях ИГХ, демонстрируя высокую специфичность и объективность. Мультигенные панели (Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict) они прогнозируют риск отдаленных рецидивов у пациентов с гормон-рецептор-позитивным, HER2-негативным РМЖ на ранней стадии, что помогает избежать необязательной адъювантной химиотерапии. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет проводить комплексный анализ сотен генов, выявляя соматические мутации (PIK3CA, ESR1, BRCA1/2 и др.), микросателлитную нестабильность (MSI) и мутационную нагрузку (TMB). Результаты NGS открывают доступ к клиническим и исследуемым таргетным препаратам, особенно при метастатическом процессе.

Цель исследования: выявить взаимосвязь возраста пациенток с гистологическим типом опухоли, стадией по системе TNM и тактикой хирургического лечения на основе ретроспективного анализа данных крупного регионального онкологического диспансера за 2023–2024 гг.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторные карты, гистологические заключения, протоколы операций) 5283 пациенток, обратившихся по поводу патологии молочной железы в период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2024 г.

Критерии включения: верифицированный диагноз доброкачественного или злокачественного новообразования молочной железы; наличие данных о гистологическом исследовании; наличие информации о стадии TNM (для злокачественных опухолей); выполнение хирургического вмешательства на базе СОКОД.

Оценивались следующие параметры:

1. Гистологический тип опухоли согласно классификации ВОЗ (доброкачественные, инвазивная карцинома неспецифического типа (NST), инвазивная дольковая, микропапиллярная, болезнь Педжета и др.).

2. Стадия заболевания по системе TNM в соответствии с 8-м изданием (категории Tis, T1–4, N0–3, M0–1).

3. Тип хирургического вмешательства: диагностические операции (трепан-биопсия, секторальная резекция с целью биопсии), органосохраняющие операции (радикальная резекция), радикальные мастэктомии (по Маддену, Пейти, Холстеду), операции на лимфатических узлах (лимфодиссекция различного объема), реконструктивно-пластические операции.

4. Возрастная группа: молодые (до 39 лет включительно), среднего возраста (40–59 лет), пожилые (60 лет и старше).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Применялись методы описательной статистики, сравнение частот проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты:

1. Общая характеристика и динамика заболеваемости

За исследуемый период зарегистрировано 5283 первичных обращений по поводу патологии молочной железы. В 2023 году выявлено 2670 случаев, в 2024 году — 2613 случаев, что свидетельствует о незначительном снижении (на 2,1%) числа впервые выявленных заболеваний.

Анализ структуры новообразований показал стабильность распределения (Таблица 1). Злокачественные опухоли составили 60,4% в оба года (1613 случаев в 2023 г. и 1579 в 2024 г.), доброкачественные — 39,3% и 39,4% соответственно. Болезнь Педжета (рак соска) встречалась крайне редко, составляя менее 0,3% от общего числа случаев.

Таблица 1. Распределение новообразований молочной железы по результатам гистологического исследования (2023–2024 гг.)

Тип опухоли	2023 %		2024	
Доброкачественные опухоли	1048	39,3%	1029	39,4%
Злокачественные опухоли	1613	60,4%	1579	60,4%
Болезнь Педжета	9	0,3%	5	0,2%
Всего	2670	-	2613	-

2. Возрастная структура

Средний возраст пациенток с патологией молочной железы составил 52,4±1,2 года. Наиболее часто заболевание диагностировалось в возрастном интервале 51–70 лет, на долю которого пришлось 42% всех случаев. Это соответствует общероссийским данным о пике заболеваемости РМЖ в постменопаузальном периоде.

3. Гистологическая характеристика инвазивных карцином

Среди всех верифицированных злокачественных опухолей преобладал инвазивный рак неспецифицированного типа (NST), составивший 65% от всех инвазивных карцином. Инвазивная дольковая карцинома выявлена в 25% случаев. Микропапиллярный рак, известный своей склонностью к лимфогенному метастазированию, диагностирован в 9% случаев. Редкие формы (криброзная, тубулярная, секреторная карциномы) и рак in situ встречались суммарно не более чем в 1–2% наблюдений и в основном в группе пожилых пациенток.

4. Анализ распространенности опухолевого процесса по системе TNM в зависимости от возраста

Для детального анализа пациентки были разделены на три возрастные группы. Распределение по категориям T, N и M представлено в Таблице 2.

Таблица 2. Распространенность РМЖ по стадиям TNM в различных возрастных группах (2023–2024 гг., сводные данные)

	Возраст	Tis	T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3	M0	M1
2023	Молодые	3	24	52	4	11	35	37	3	19	93	1
	Среднего возраста	20	233	264	31	62	383	130	21	76	608	2
	Пожилые	15	454	368	15	66	627	157	39	95	910	8
2024	Молодые	-	29	33	2	10	34	16	7	17	74	-
	Среднего возраста	3	284	259	23	69	385	161	21	71	636	2
	Пожилые	13	421	331	17	90	586	173	46	67	870	2

5. Как видно из представленных данных, в группе молодых пациенток (до 39 лет) обращает на себя внимание относительно высокая доля случаев с поражением регионарных лимфоузлов (N+). Например, в 2023 г. у молодых женщин соотношение N0/N+ составило примерно 35:59, тогда как у пожилых — 627:291, что указывает на более агрессивный лимфогенный потенциал опухолей в молодом возрасте. Случаи отдаленного метастазирования (M1) были редки во всех группах, что характерно для первичных обращений.

5. Хирургическая тактика

Проанализировано 5283 хирургических вмешательства. Выделены следующие группы

операций:

· Диагностические операции (биопсии) — 3,9% (n=206).

· Органосохраняющие операции (радикальные резекции) — 53,9% (n=2846). Являются преобладающим типом вмешательств.

· Радикальные мастэктомии — 32,0% (n=1690).

· Операции на лимфатических узлах (изолированные лимфодиссекции) — 6,0% (n=317).

· Реконструктивно-пластические операции — 3,0% (n=158), преимущественно выполнялись одномоментно или отсроченно у пациенток молодого и среднего возраста.

Корреляционный анализ выявил четкую зависимость между гистологическим типом и объемом операции. При инвазивной дольковой карциноме, которая характеризуется мультицентричным ростом и билатеральностью, частота выполнения радикальных мастэктомий была в 1,8 раза выше, чем при инвазивном раке NST ($p<0,05$). При микропапиллярном раке, независимо от размера первичной опухоли, хирурги отдавали предпочтение расширенной лимфодиссекции (уровнями III–III) ввиду высокого риска метастатического поражения. Редкие формы (криброзная, тубулярная) и протоковая карцинома in situ (DCIS) в 95% случаев лечились с помощью органосохраняющих операций.

Проведенное ретроспективное исследование на базе СОКОД, включившее более 5 тысяч случаев, подтверждает и детализирует известные закономерности о влиянии возраста на биологию рака молочной железы, а также вносит новые данные о региональных особенностях хирургической тактики.

Полученные нами данные о структуре гистологических форм (65% — NST, 25% — дольковый рак) соответствуют мировым показателям. Особого внимания заслуживает высокая частота долькового рака (25%), что несколько выше общемировых 10–15%. Возможно, это связано с особенностями возрастного состава исследуемой популяции или с диагностическими подходами в регионе. Поскольку дольковый рак сложнее диагностировать клинически и маммографически из-за его диффузного роста, это требует повышенной настороженности, особенно у пожилых женщин, где частота этого подтипа максимальна [7].

Подтверждена гипотеза о более агрессивном течении РМЖ у молодых. Несмотря на меньшее абсолютное число случаев в группе до 39 лет, соотношение пораженных лимфоузлов (категория N+) у них выше, чем в старшей группе. Это коррелирует с данными литературы о преобладании среди молодых пациенток базальноподобного и HER2-позитивного подтипов, для которых характерен высокий метастатический потенциал [8]. С клинической точки зрения это означает, что молодые женщины требуют не только ранней диагностики, но и агрессивной комбинированной терапии даже при небольших размерах первичной опухоли.

Интерес представляет выявленная нами зависимость хирургической тактики от гистологического подтипа. В эпоху персонализированной медицины подход «одна операция на всех» уходит в прошлое. Данные исследования показывают, что хирурги СОКОД интуитивно или осознанно учитывают биологию опухоли: при дольковом раке выполняют более радикальные операции на молочной железе, а при микропапиллярном — на лимфоколлекторе. Это согласуется с современными рекомендациями, которые все чаще отходят от унификации в пользу индивидуализации [9].

Отдельно следует остановиться на группе пожилых пациенток (60+). У них преобладают локализованные формы (T1-T2 N0), однако именно в этой группе коморбидность играет решающую роль. Высокий процент мастэктомий в старшей возрастной группе может быть связан не столько с распространенностью процесса, сколько с желанием избежать лучевой терапии (которая обязательна после органосохраняющих операций) у ослабленных пациенток или при невозможности длительного курса облучения. Это подчеркивает необходимость рутинного использования комплексной гериатрической оценки (CGA) перед принятием решения об объеме операции и необходимости адъювантной терапии. Хронологический возраст не должен быть единственным критерием для деэскалации лечения, но и избыточная агрессивность у пациенток с ограниченным функциональным резервом недопустима [10].

Выводы

1. Возраст пациенток является значимым независимым фактором, определяющим клинико-

морфологический профиль рака молочной железы. Для молодых женщин (до 39 лет) характерно выявление заболевания на более поздних стадиях (T2–T4, N+) и преобладание агрессивных гистологических форм, что требует низкого порога для назначения углубленной диагностики (МРТ, генетическое консультирование).

2. В структуре инвазивных карцином доминирует инвазивный рак неспецифического типа (NST) — 65%. Инвазивная дольковая карцинома (25%) и микропапиллярный рак (9%) являются значимыми предикторами объема хирургического вмешательства: дольковый рак ассоциирован с более частым выполнением мастэктомии, микропапиллярный — с расширенной лимфодиссекцией.

3. Органосохраняющие операции составляют основу хирургического лечения (53,9%), однако у пожилых пациенток с локализованными формами и высокой коморбидностью они должны выполняться с обязательной оценкой сигнального лимфоузла и учетом гериатрического статуса для предотвращения как недо-, так и перелечивания.

4. Полученные данные обосновывают внедрение в рутинную практику дифференцированных возраст-ориентированных алгоритмов, включающих комплексную гериатрическую оценку (CGA) для пациенток старше 60 лет, а также использование генетических панелей (там, где это доступно) для уточнения прогноза у молодых пациенток с гормон-позитивными опухолями.

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.

2. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2017.

3. Новикова Е.А., Костромина О.В., Михайлов Д.В., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. Возрастные особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т. 16, № 2. С. 187–192.

4. Павлова Н.В., Демин С.С., Чурносов М.И., Пономаренко И.В. Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы // Успехи молекулярной онкологии. 2023. Т. 10, № 3. С. 15–23.

5. Sessa C., Balmaña J., Bober S.L., et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline // Annals of Oncology. 2023. Vol. 34, № 1. P. 33–47.

6. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., et al. Tailoring therapies---improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // Annals of Oncology. 2015. Vol. 26, № 8. P. 1533–1546.

7. Плохова В.А., Полетаева С.В., Юнусова Ю.Р., Зотова Ю.В. Патоморфологическая характеристика опухолей молочной железы у детей и подростков // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы. Самара, 2020. С. 296–302.

8. Гу С., Лю Ю., Хуан Ю., Линь В., Ли К. Сравнительная эффективность и безопасность таргетной терапии и иммунотерапии при HER2-положительном раке молочной железы // Frontiers in Oncology. 2024. Vol. 14. P. 1331055.

9. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы // Современная онкология. 2023. Т. 25, № 1. С. 35–45.

10. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных // Опухоли женской репродуктивной системы. 2023. Т. 19, № 3. С. 16–24.

11. Agarwal I., Blanco L. WHO classification of breast tumors. PathologyOutlines.com.

12. Иванов А.А., Петров Б.Б. Эпидемиология рака молочной железы в Москве // Журнал медицинских исследований. 2021. № 4(15). С. 45–52.

13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с.

УДК 616.8-007

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

А.В. Ивашов, Т.В. Шувалова, О.В. Ульянова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Резюме

Проблема деменции остро встает в современном мире. По статистике, Болезнь Альцгеймера (БА) – как одна из наиболее распространенных ее форм, встречается в 60–70 % случаев. Совокупно, на планете деменцией страдают около 50 миллионов человек. Динамика заболеваемости такая, что ежегодно добавляется выявленных 10 миллионов случаев [1].

Данная статья рассматривает основные морфологические проявления БА, через призму патогенеза заболевания, т. е. осуществляется переход от патологического процесса к нарушению структуры, хотя и по мнению авторов статьи, нарушение структуры является первичным звеном. Допускается, что собрание подобных сведений воедино может натолкнуть на взаимосвязь между различными проявлениями и позволит найти ключ к лечению заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, Аβ – агрегаты, Тау-белок, APOE-протеин, морфологические проявления.

Основными причинами массовости БА, помимо генетической предрасположенности, являются множество факторов риска, в том числе старение, системное воспаление, хронические заболевания, образ жизни и воздействие окружающей среды. По оценкам, к 2050 году число людей с БА возрастет примерно до 152 миллионов [1]. В связи с растущей распространенностью во всем мире, БА приводит к значительно высоким показателям заболеваемости и смертности, создавая серьезные проблемы для систем здравоохранения на государственном и мировом уровнях. Для облегчения страданий и уменьшения проявлений болезни, заболевшие нуждаются в уходе. Это еще больше расширяет круг лиц, прямо или косвенно связанных с заболеванием, тем самым еще больше увеличивая нагрузку на системы здравоохранения.

При упоминаниях о БА, кроме функциональных проявлений, редко речь заходит о морфологии данного заболевания. Как выглядит болезнь, какими структурами морфологическими структурами она представлена, на каком уровне кроются нарушения описываемых, все эти вопросы и ответы на них, часто остаются вне поля зрения.

Функциональные нарушения головного мозга при БА независимо от характера нарушаемой функции часто оказываются связаны с вспомогательными белками - продуктами синтеза определенных генов, чаще всего, синтезируемые самими нейронами. Или наоборот, функциональные белки обеспечивают работу определенных генов. Далее в статье будут рассмотрены основные белки, задействованные в патогенезе БА и будет более подробно рассказано о роли каждого из них.

Аβ – агрегаты

Аβ – Агрегаты представляют собой отложения белковой природы (продукты синтеза гена APP), синтезируемые клетками самой нервной ткани. По мере формирования, происходит накопление данных отложений в головном мозге. Первоначально Аβ был идентифицирован как основной компонент цереброваскулярного амилоида, а позже был идентифицирован как центральный компонент церебральных амилоидных бляшек у пациентов с БА.[2] Общеизвестно, что накопление агрегатов Аβ в головном мозге является фундаментальной причиной БА. Следовательно, у больных БА в головном мозге находят различной формы и размеров бляшки аномального белка (рис. 1), который выполняет патологическую функцию. Бляшки обладают лизисной активностью, в результате чего происходит деградация нервной ткани вокруг бляшек клеток и их отростков. Подобные бляшки есть и при трисомии 21 хромосомы (синдром Дауна), но причины синтеза белка иные.

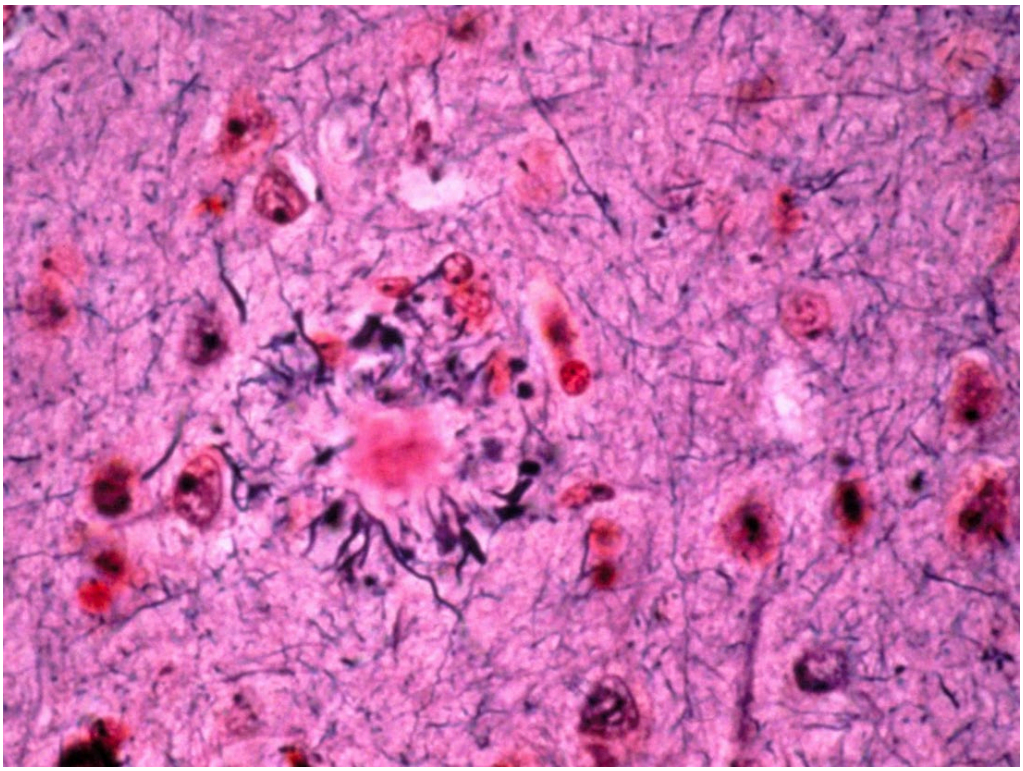


Рис. 1. Aβ - агрегаты в ткани головного мозга. Окраска гематоксилином-эозином, х200

Тау-белок

Патологический Тау-белок, так же является основной причиной скопления внутриклеточных нейрофибриллярных клубков в телах и отростках нейронов. В нормальных условиях он играет ключевую роль в регуляции стабильности микротрубочек и внутриклеточного транспорта как белок, ассоциированный с микротрубочками [2]. Нарушение функции Тау-белка приводит к различным неврологическим проблемам. Например, дефицит тау-белка нарушает перемещение гена APP, который также кодирует белок, экспортирующий железо, к поверхности нейронов, что приводит к накоплению токсичного железа, когнитивным нарушениям и симптомам, подобным паркинсонизму, у мышей. Таким образом, излишняя активность или патологическая концентрация Тау-белка в нейронах головного мозга находит свое отражение в морфологии в виде разрушенных нервных клеток в очаге, клеток с укороченными отростками, отложениям железа в составе ткани головного мозга. Клетки отмирают, теряют отростки, внутри них остаются скопления Тау-белка в виде клубков в телах клеток и в виде факелов в отростках.

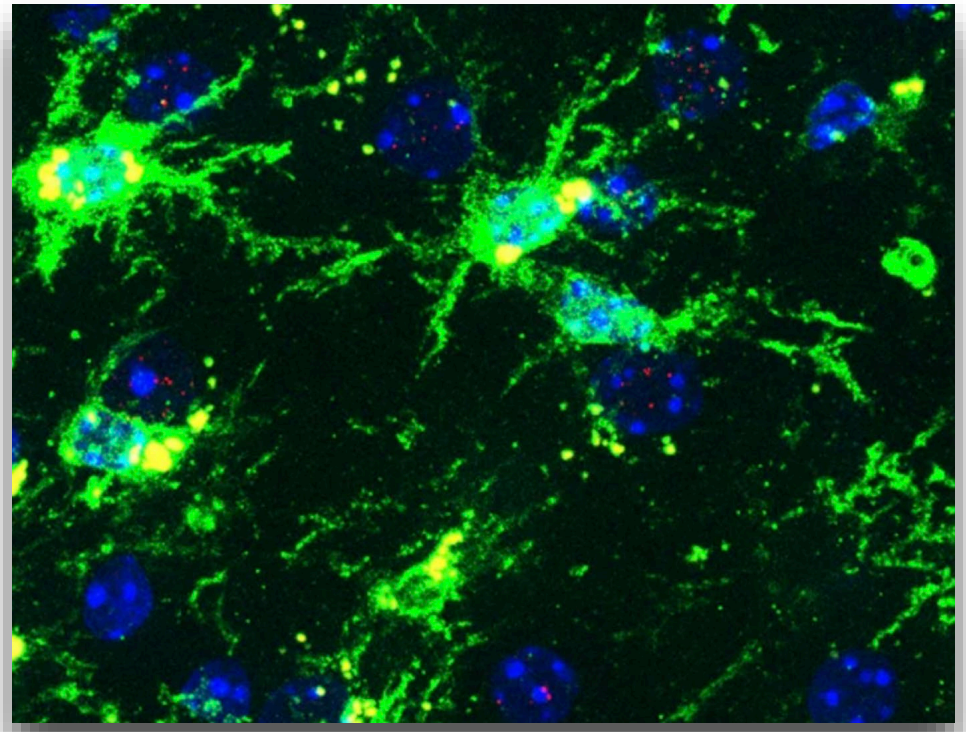
APOE -протеин

Третьим «белковым» фактором в развитии БА является липопротеин APOE, являющийся единственным белком, участвующим в обмене жиров в головном мозге.[4] Ситуации, связанные с недостаточным количеством данного белка или нарушением его функции из-за изменений в самом белке проявляются накоплениями капелек жира, недоокисленных жирных кислот, расположенных внутриклеточно в головном мозге. При рассмотрении срезов тканей мозга их будет не просто отличить на первый взгляд, так как отростки нервных клеток обернуты в миелиновую оболочку, так же образованную липидными компонентами. Можно предположить, что данные жировые включения и есть составляющие миелиновой оболочки. Однако, при детальном рассмотрении становится очевидна иная природа описанных образований. Жировые включения не связаны с миелиновой оболочкой и являются результатом нарушений жирового обмена в нервной ткани, вызванной нарушениями, связанными с APOE -протеином.

Миелиновая оболочка нейронов

Упомянутая ранее миелиновая оболочка отростков нервных клеток сама несет в себе морфологические проявления БА. Исследования с использованием макроскопической визуализации

головного мозга выявили ранние признаки повреждения миелиновой оболочки коры головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера на доклинической стадии [1]. Это позволяет предположить, что такие изменения являются потенциально ранними индикаторами патологии головного мозга. Кроме того, аномалии, характерные для определённых областей мозга, участвующих в миелинизации, были обнаружены до появления амилоидных и Тау-патологий у мышей с тройной трансгенной моделью



болезни Альцгеймера

Рис. 2. Воспалительная микроглия в мозге самки мышиной модели болезни Альцгеймера.

Нарушения состава глиального компонента в ткани головного мозга

До настоящего времени остаются мало изученными возможности дендритной реорганизации при дегенеративных заболеваниях, когда потеря определенных клеточных популяций играет ведущую роль в патогенезе. Полученный рядом исследователей факт значительного уменьшения числа холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга (БЯПМ) при болезни Альцгеймера (БА) коррелирует со степенью когнитивных нарушений [1]. Изменения в популяциях глиальных клеток при макроскопическом исследовании будет указывать на БА. Не вдаваясь в суть патогенетических процессов, происходящих во взаимодействии нейронов и глии, исследования показывают, что нарушения глиального компонента, обычно, сопутствуют нейронной гибели, что играет одну из ключевых ролей в развитии болезни Альцгеймера. В частности, активация инфламмасомы NLRP3 в микроглии, вызванная бета-амилоидом, приводит к активации каспазы-1 и созреванию IL-1β, что играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Более того, наличие инфламмасомы NLRP3 необходимо для развития вызванной Aβ патологии тау-белка, а её отсутствие снижает патологию тау-белка и улучшает когнитивные функции у трансгенных мышей Tau22. Также было доказано, что ингибирование передачи сигналов NF-κB в микроглии снижает нейротоксичность Aβ и ограничивает распространение тау-белка [2].

Сосудистые патологии

При вскрытии до 75 % пациентов с БА обнаруживается сопутствующая патология сосудов головного мозга, что указывает на значительную взаимосвязь с сосудистыми заболеваниями. Более тяжёлая форма церебрального атеросклероза или артериолосклеротической нейропатии значительно повышает риск развития заболевания [3]. Кроме того, инфаркт головного мозга связан с повышенным риском когнитивных нарушений и деменции при болезни Альцгеймера, что подчёркивает взаимосвязь между здоровьем сосудов головного мозга и когнитивными функциями.

Заключение

Каждый из рассмотренных патогенетических сценариев при БА вносят свой вклад в формирование морфологической картины. БА по праву можно считать полиэтиологическим заболеванием с различными формами проявления. Морфология нарушений головного мозга чаще не описывается, исследования сводятся к другим смежным аспектам. Данный факт может быть объясним тем, что основное место «развития событий» - головной мозг, где прижизненные методы исследования ограничены. Однако, описание морфологических изменений помогает систематизировать знания о заболевании и устанавливать определенные закономерности его развития. Это может способствовать пониманию причин возникновения и упрощению ее диагностики. Отсутствие публикаций подобного содержания делает данную статью уникальной в том смысле, что взоры исследователей чаще обращены на иные аспекты. Возможно, возвращение к рассмотрению структурных изменений в головном мозге поможет в борьбе с болезнью. У авторов сложилось свое восприятие заболевания в виде нарушения смешанного обмена, в первую очередь белкового, далее жирового с механизмом извращенного синтеза амилоида, а также представление о БА, как о воспалительном процессе, в котором участвуют и клетки перифирической крови (упоминаня об этом не рассмотрены в статье, тк не находят морфологических проявлений), и макрофагиальная система, и прочие признаки типичных воспалительных процессов. Спорным остается вопрос в значимости каждого проявления, а также причин, приводящих к зарождению болезни.

Список литературы:

1. Xu Y, Li X, Zhao Q, Xu X. The role of neutrophils, red blood cells, and platelets in the pathology of Alzheimer’s disease. Annals of Medicine. 2025; 57(1). https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2575110
2. Акшулаков С.К., Такенов Ж.Т., Карибай С.Д. Болезнь Альцгеймера, патоморфология, клинические проявления и современное лечение. «Нейрохирургия и неврология Казахстана». 2015. №2 (39):26-32.
3. Бреййе З, Караман Р. Всесторонний обзор болезни Альцгеймера: причины и лечение. Molecules. 2020;25:5789. doi: 10.3390/molecules25245789.1.
4. Яноутова Я., Ковалова М., Махачка О., Амброз П., Затлукалова А. И др. Факторы риска развития болезни Альцгеймера: эпидемиологическое исследование. Curr. Alzheimer Res. 2021;18:372–379. doi: 10.2174/1567205018666210820124135.5.
5. Zhang XW, Zhu XX, Tang DS. Targeting autophagy in Alzheimer’s disease: animal models and mechanisms. Zool Res. 2023;44(6):1132–1145. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2023.294.
6. Beata BK, Wojciech J, Johannes K, et al. Alzheimer’s disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1059. doi: 10.3390/ijms24021059.
7. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer’s disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6518. doi: 10.3390/ijms24076518.
8. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer’s disease. Curr Neuropharmacol. 2020;18(11):1106–1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
9. Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer’s disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses. Aging Dis. 2024;15(1):43–73. doi: 10.14336/AD.2023.0608.
10. Fedele E. Anti-amyloid therapies for Alzheimer’s disease and the amyloid cascade hypothesis. Int J Mol Sci. 2023;24(19):14499. doi: 10.3390/ijms241914499.

11. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, et al. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. Nat Rev Neurol. 2023;19(12):715–736. doi: 10.1038/s41582-023-00883-2.
12. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol. 2012;71(5):362–381. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.
13. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(4):357–367. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70044-9.
14. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. Cell. 2019;179(2):312–339. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
15. Baik SH, Cha M-Y, Hyun Y-M, et al. Migration of neutrophils targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse model. Neurobiol Aging. 2014;35(6):1286–1292. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003.
16. Zhang Q, Yang G, Luo Y, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: insights from peripheral immune cells. Immun Ageing. 2024;21(1):38. doi: 10.1186/s12979-024-00445-0.
17. Liew PX, Kubes P.. The neutrophil's role during health and disease. Physiol Rev. 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
18. de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. Nat Rev Immunol. 2016;16(6):378–391. doi: 10.1038/nri.2016.49.
19. Dejas L, Santoni K, Meunier E, et al. Regulated cell death in neutrophils: from apoptosis to NETosis and pyroptosis. Semin Immunol. 2023;70:101849. doi: 10.1016/j.smim.2023.101849.
20. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. Cells. 2020;9(1):231. doi: 10.3390/cells9010231.
21. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. Nat Med. 2015;21(8):880–886. doi: 10.1038/nm.3913.
22. Bracko O, Njiru BN, Swallow M, et al. Increasing cerebral blood flow improves cognition into late stages in Alzheimer's disease mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2020;40(7):1441–1452. doi: 10.1177/0271678X19873658.
23. Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models. Nat Neurosci. 2019;22(3):413–420. doi: 10.1038/s41593-018-0329-4.
24. Volkman R, Ben-Zur T, Kahana A, et al. Myeloperoxidase deficiency inhibits cognitive decline in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2019;13:990. doi: 10.3389/fnins.2019.00990.
25. Xia X, He X, Zhao T, et al. Inhibiting mtDNA-STING-NLRP3/IL-1β axis-mediated neutrophil infiltration protects neurons in Alzheimer's disease. Cell Prolif. 2024;57(1):e13529. doi: 10.1111/cpr.13529.
26. Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Исакова Н.В., Ларина Т.В., Михайлова Ю.В., Иванова Е.А., Елфимов И.В. Болезнь Фара у пациентки с острым нарушением мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 188.
27. Chuang JY, Lee CW, Shih YH, et al. Interactions between amyloid-β and hemoglobin: implications for amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. PLoS One. 2012;7(3):e33120. doi: 10.1371/journal.pone.0033120.
28. Wang M, Chen X, Niu L, et al. APP(swe) mice exhibit low oxygen saturation and alterations of erythrocytes preceding the neuropathology and cognitive deficiency during Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 2023;29(7):1889–1897. doi: 10.1111/cns.14147.
29. Mohanty JG, Eckley DM, Williamson JD, et al. Do red blood cell-beta-amyloid interactions alter oxygen delivery in Alzheimer's disease? Adv Exp Med Biol. 2008;614:29–35. doi: 10.1007/978-0-387-74911-2_4.

30. Huang LT, Zhang CP, Wang YB, et al. Association of peripheral blood cell profile with Alzheimer's disease: a meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2022;14:888-946. doi: 10.3389/fnagi.2022.888946.

31. Maneshi MM, Ziegler L, Sachs F, et al. Enantiomeric Aβ peptides inhibit the fluid shear stress response of PIEZO1. Sci Rep. 2018;8(1):14267. doi: 10.1038/s41598-018-32572-2.

32. Jäntti H, Sitnikova V, Ishchenko Y, et al. Microglial amyloid beta clearance is driven by PIEZO1 channels. J Neuroinflammation. 2022;19(1):147. doi: 10.1186/s12974-022-02486-y.

33. Wu T, Chen L, Zhou L, et al. Platelets transport β-amyloid from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models. Aging (Albany NY). 2021;13(5):7644–7659. doi: 10.18632/aging.202662.

34. Beura SK, Dhapola R, Panigrahi AR, et al. . Redefining oxidative stress in Alzheimer's disease: Targeting platelet reactive oxygen species for novel therapeutic options. Life Sci. 2022;306:120855. doi: 10.1016/j.lfs.2022.12085535926591

35. Bram JMF, Talib LL, Joaquim HPG, et al. Protein levels of ADAM10, BACE1, and PSEN1 in platelets and leukocytes of Alzheimer's disease patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019;269(8):963–972. doi: 10.1007/s00406-018-0905-3.

УДК 340.68

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК ПРОВЕДЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЭКСПЕРТИЗ

Д.В. Исаев
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Кафедра судебной медицины
Научный руководитель: ассистент **Э.Р. Галлямов**

Резюме

В статье проводится анализ современных высокотехнологичных методик проведения ситуационных экспертиз (СЭ) в судебной медицине, отмечается их возрастающая роль и распространенность. Основное внимание уделяется двум ключевым направлениям: трёхмерному и математическому моделированиям, которые кардинально трансформируют традиционную экспертизу, переводя её из сферы качественных описаний в область точных количественных реконструкций. Рассматриваются методы создания 3D-моделей на основе данных КТ, МРТ и фотограмметрии, их применение для визуализации повреждений, траекторий и позиционирования, что значительно повышает доказательность и наглядность выводов ситуационных экспертиз. Подробно описывается метод конечно-элементного анализа (КЭА), позволяющий моделировать механизмы образования повреждений на основе законов механики и прогнозировать их морфологию. Статья также освещает практические примеры применения данных технологий, одновременно объективно обозначая существующие проблемы и ограничения для их рутинного применения.

Ключевые слова: ситуационная экспертиза, трехмерное моделирование, математическое моделирование, конечно-элементный анализ.

Введение

В судебной медицине и криминалистике ситуационная экспертиза — это ретроспективное исследование обстановки места происшествия на основании свойств объектов, характера повреждений и следов для решения вопроса о возможности их образования при тех или иных обстоятельствах. Данный вид экспертиз широко распространен в следственно-судебной и судебно-медицинской практике. Ситуационные экспертизы составляют около 10 % от общего количества медико-криминалистических экспертиз. Отмечается ежегодный устойчивый рост числа СЭ, проведенных в медико-криминалистических отделениях, — с 5,3% (2009 г.) до 13,2% (2018 г.), в последние годы темпы роста увеличились за счет введения новых методов проведения СЭ [1].

Важно понимать, что повреждения и следы, формирующиеся последовательными воздействиями различных внешних факторов, содержат важную информацию о произошедшем событии. В связи с этим процедура судебно-медицинской экспертизы сопровождается установлением обстоятельств образования повреждений и следов с помощью элементов экспертной версии события, по совокупности которых специалист мысленно моделирует и реконструирует экспертную версию события в целом. На основе ее он может решить самые различные ситуационные вопросы: определить взаиморасположение тел пострадавшего и обвиняемого, порядок нанесения повреждений, механизм образования повреждений, месторасположение пострадавшего в салоне автомобиля на различных этапах травмирования и многое другое [1]. В решении данных задач могут быть крайне эффективны современные методы проведения ситуационных экспертиз – трехмерное и математическое моделирования.

Трехмерное моделирование. На сегодняшний день существует несколько способов создания трёхмерных виртуальных копий объектов, наиболее распространенные и эффективные из них – это трёхмерное сканирование и создание моделей на базе цифровых фотографий и кадров видеозаписи.

В появлении трехмерного сканирование важная роль принадлежит развитию современного медицинского программного обеспечения, используемого в КТ и МРТ, при этом появилась возможность моделировать разрушения костных объектов, вводя в трехмерное пространство графического редактора модель кости конкретного человека. В полученной костной модели можно генерировать различные напряженно-деформированные состояния для получения той или иной морфологии повреждений, которая соответствует оригиналу. В настоящее время с помощью

созданных на основании данных компьютерной томографии трёхмерных моделей возможно решать вопросы о силе и направлении удара при образовании повреждения, проводить трасологические исследования с идентификацией травмирующего предмета.

Вторым, но не менее значимым способом получения трехмерных копий объектов является создание моделей на базе цифровых фото- и видеозаписей. Разработка таких моделей осуществляется методом трехмерной фотограмметрии – построением трехмерных моделей с высокоточными характеристиками из серии двухмерных изображений одного объекта, выполненных с разных углов, при этом каждое следующее изображение должно на 60-80% перекрывать предыдущее. Создание моделей указанным методом может быть проведено в специализированных компьютерных программах, таких как «Agisoft Photoscan», «Context Capture» и др.

Для последующей работы с трехмерными моделями в рамках экспертных исследований возможно использование компьютерных программ «Autodesk 3ds Max», «Poser Pro» (программные системы для создания и редактирования трёхмерной графики и анимации), «Adobe Photoshop CC» (многофункциональный графический редактор, оснащенный возможностью работы с трёхмерными объектами) и многих других [2].

Применение 3D-технологий в рамках проведения ситуационных экспертиз позволяет выполнить:

1. Реконструкцию повреждений костей черепа по данным КТ. Созданную модель возможно использовать при САПР (система автоматизированного проектирования) расчетах по оценке и прогнозированию характера разрушения, например, оценить характер и объем деформации кости при ударе полуоболочечным снарядом.
2. Реконструкцию траекторий полета брызг крови по фотографиям места происшествия и позиционирование источника кровотечения в пространстве с учетом анатомических особенностей жертвы, оригинального ранения и траекторий выстрелов. Методом фотограмметрии можно получить оригинальную модель трупа и, применив специальный оператор (например, в программе «3DS Max», оператор «bone»), обеспечить необходимый объем движений трехмерной модели человека.
3. Реконструкцию механизма огнестрельной травмы. Трехмерная компьютерная модель тела человека позволяет в точности воспроизвести метрические параметры тела: длину, пропорции и др. Компьютерная модель позволяет учитывать подвижность в суставах конечностей, свойственную человеку. Моделирование в трехмерном пространстве дает возможность зафиксировать все повреждения, раневые каналы и, что наиболее важно, позволяет перемещать манекен в виртуальном пространстве в любом направлении.
4. Позиционирование модели на месте происшествия, определение положения стрелявшего. Модель получают методом фотограмметрии, используя снятые квадрокоптером видео- и фотоматериалы, которые позже импортируются в программу «Context Capture». По полученным данным модель места происшествия максимально упрощается до схемы для обеспечения только значимых для следователя участков местности — для производства визирования и определения положения стрелявшего [3].

Работа с трёхмерными моделями значительно расширяет спектр решаемых задач и возможностей судебно-медицинского эксперта при производстве судебно-медицинских экспертиз. С использованием созданных трёхмерных моделей возможно создание электронных архивов, по аналогии с созданными в лечебно-профилактических учреждениях архивами результатов лучевых исследований (КТ, МРТ, цифровых рентгенограмм и т.д.). Также возможно создание электронных музеев и библиотек объектов судебно-медицинских исследований. Особенно актуально это в отношении биологических объектов, которые со временем подвергаются гнилостным изменениям. Обезличенные трёхмерные модели могут быть переданы для консультации другим специалистам, а также демонстрироваться в ходе процесса обучения слушателей в образовательных организациях [2].

Математическое моделирование. Методы математического моделирования, применяемые в судебной медицине, основаны на знаниях физики, сопротивления материала и теории резания материала. Многие исследователи довольно успешно применяют их в своих научных трудах, объясняя с их помощью процессы образования переломов костей, формирования колото-резаных, огнестрельных и рубленых повреждений. С использованием базы этих знаний в судебной медицине

началась работа с программами типа САПР, базирующейся на методе конечно-элементного анализа, основанного на анализе прочности конструкций, который позволяет произвести анализ напряжений и деформаций в различных по сложности конструкциях, в том числе и моделях биологических объектов. Метод основан на решении сложных дифференциальных уравнений, и суть его в том, что область исследования разбивается на конечное число подобластей. Процессы деформации, происходящие в каждом элементе, отображаются математическими функциями и системой линейных уравнений, решение которых и дает необходимый результат [4].

Методика КЭА для решения задач механики деформируемого тела в судебной медицине состоит из следующих этапов:

1. Построение геометрической модели. Геометрическое моделирование включает создание объемной модели объекта исследования, пригодной для КЭА, в которой учитываются необходимые для расчетов параметры. На этом этапе из-за сложности геометрии биологических объектов чаще всего применяют достаточные для решения поставленных задач упрощенные модели, созданные на основании отдельных срезов КТ, содержащие меньшее количество узловых элементов, что упрощает расчет. Часто в моделях выделяют различные анатомические области, необходимые для моделирования граничных условий [5].
2. Выбор физических свойств материала. Каждой области модели должны быть присвоены свойства материала. Несопоставимы механические свойства материала, полученные из разных областей, поскольку свойства биологических тканей разных областей тела человека значительно отличаются. Для упрощенного анализа изотропной модели, когда свойства материала постоянны и одинаковы во всех направлениях, достаточно небольшого набора физических свойств материала — плотности, коэффициента Пуассона и модуля Юнга. Но чаще приходится иметь дело с анизотропной моделью, свойства которой различны по различным направлениям внутри нее самой. Для исследования такой модели и установления морфологии повреждения требуется больший набор параметров [6].
3. Создание сетки конечных элементов. На этом этапе определяют целесообразность использования конкретных видов конечных элементов и выполняют мероприятия по созданию максимально возможного количества областей с упорядоченной сеткой, имеющей одинаковый размер и форму конечных элементов, что увеличивает сходимость и точность полученных результатов исследования. Сеточные элементы могут быть неоднородны, часто их размер уменьшается в зоне, где ожидается наибольший градиент деформаций и напряжений (так называемое «сгущение сетки»), а более крупная сетка может применяться в зонах, не представляющих особого интереса для расчетчика.
4. Моделирование граничных условий. Для моделирования граничных условий учитываются особенности реального взаимодействия элементов КЭМ. К граничным условия относят закрепление моделей, наличие трения между соприкасающимися областями или частями модели, направление, вид и сила внешнего воздействия и преднагрузки, время взаимодействия.
5. Численное решение системы уравнений. В программных комплексах, применяемых для КЭА, численное решение системы уравнений равновесия выполняется автоматически после запуска на расчет и оценкой сходимости результатов в пределах достоверного интервала.
6. Анализ результатов. На этом этапе получают закономерность распределения напряжений и деформаций, форму, характер и последовательность разрушения объекта. Все современные программы КЭА позволяют визуализировать данные в виде 3D-изображения и табличных данных или в виде графика, что помогает иллюстрировать выводы исследования.
7. Валидация результатов. На этом этапе сравнивают полученные результаты моделирования с реальными экспериментами, полученными в анализируемых условиях. При схожести результатов моделирования с экспериментами на кадаверном материале или в практических наблюдениях по морфологии и полученных величинах энергии можно

утверждать о возможности применения разработанной модели для прогнозирования повреждений в других условиях [8].

Базовые основы КЭА в судебной медицине были заложены при анализе механизма образования рубленых и колото-резаных повреждений. В дальнейшем метод успешно применялся при оценке огнестрельной травмы, а также при прогнозировании морфологии тех или иных повреждений без проведения следственного или экспертного эксперимента. В настоящее время метод используется при анализе переломов различных костей скелета человека. Так, в ряде работ с помощью КЭА с применением модели THUMS (Total Human Model for Safety — полная модель человеческого тела для безопасности), разработанной компанией «Toyota», исследована возможность переломов костей таза при ударе и наезде транспортного средства на пешехода. Установлено, что нагрузка на переднюю и заднюю стороны тела пешехода имеет меньший риск переломов таза. В некоторых направлениях нагрузки (30°, 60°, 300°) общая деформация будет вызывать «диагональное» распределение переломов таза, что следует учитывать в судебно-медицинской практике [7].

Однако, несмотря на многочисленные преимущества, существует ряд проблем для использования метода КЭА в судебно-медицинской экспертизе: сложность создания анатомически точных моделей; отсутствие системного подхода к анализу механических свойств биологических материалов, что приводит к значительному различию показателей; сложность получения граничных условий в органах и тканях, так как значение коэффициента трения между разными элементами ткани не одинаково, что приводит к применению эмпирических значений; значительная стоимость оборудования и программного обеспечения для КЭА [8].

Заключение. Таким образом, современные методики ситуационной экспертизы, основанные на 3D- и математическом моделировании, представляют собой мощный инструментарий, кардинально повышающий объективность, точность и доказательную силу судебно-медицинских исследований, и открывают новые возможности для ретроспективного анализа обстоятельств происшествия.

Применение данных методик, однако, требует тщательного рассмотрения этических и юридических аспектов. С этической точки зрения, критически важным является обеспечение конфиденциальности и защиты персональных данных при разработке и использовании цифровых моделей, созданных на основе объектов биологического происхождения. Юридические вопросы касаются стандартизации методов, верификации и валидации моделей для обеспечения их допустимости в качестве доказательств в суде, а также определения процессуального статуса и ответственности экспертов, использующих данные технологии.

Дальнейшее развитие и интеграция этих методик в экспертную практику требуют не только решения существующих методологических и технических проблем, таких как стандартизация подходов, удешевление технологий, создание общих библиотек моделей и свойств материалов; но и формирования соответствующих этических принципов и правовых норм. Необходимо активное междисциплинарное сотрудничество специалистов в области судебной медицины, биомеханики, компьютерного моделирования, IT-технологий, права и биоэтики. Это в конечном итоге позволит перейти от эпизодического применения к рутинному, ответственному и легитимному использованию этих методов, обеспечивая новый качественный уровень судебно-медицинской экспертизы и правосудия в целом.

Список литературы:

1. Нагорнов М.Н., Владимиров В.Ю., Светлаков А.В., Леонова Е.Н., Золотенкова Г.В., Ломакин Ю.В. Варианты проведения ситуационных исследований и экспертиз в судебно-медицинской практике. Судебно-медицинская экспертиза. 2020;63(3):51-55. doi: 10.17116/sudmed20206303151

2. Шакирьянова Ю. П., Леонов С. В., Пинчук П. В. Возможности создания трехмерных виртуальных копий объектов и последующая экспертная работа с ними. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. 2017;16:93-96.

3. Леонов С. В., Шакирьянова Ю. П., Пинчук П. В. Перспективы развития трехмерного моделирования для решения судебно-медицинских экспертных задач: BIM-технология и 4D-моделирование. Судебная медицина. 2020;6(1):4-13. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-1-4-1

4. Попов В.А., Самчук В.В. Методы трехмерного и математического моделирования в судебной медицине (современное состояние вопроса). Судебная медицина. 2017;3(3):36-39. doi: 10.19048/2411-8729-2017-3-3-36-39

5. Shang Sh, Masson C, Llari M, Py M, Ferrand Q, Arnoux P-J, Simms C. The predictive capacity of the MADYMO ellipsoid pedestrian model for pe destrian ground contact kinematics and injury evaluation. Accident Analysis & Prevention. 2021;149(1):105803. doi: 10.1016/j.aap.2020.105803

6. Chen Y. Current state and progress of research on forensic biomechanics in China. Forensic Sciences Research. 2021;6(1):1-12. doi: 10.1080/20961790.2021.1879365

7. Li Z, Zou D, Zhang J, Ma K, Chen Y. Effects of Loading Conditions on the Pelvic Fracture Biomechanism and Discrimination of Forensic Injury Manners of Impact and Run-Over Using the Finite Element Pelvic Model. Applied Sciences. 2022;12(2):604. doi: 10.3390/app12020604

8. Пиголкин Ю.И., Кислов М.А., Крупин К.Н. Математическое моделирование с помощью конечно-элементного анализа в судебно медицинской экспертизе. Судебно-медицинская экспертиза. 2023;66(1):9–13. doi: 10.17116/sudmed2023660119

УДК 616.89-008.46-071

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ОТРАВЛЕНИИ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА И ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

А.В. Ишкубатова, Г.С. Осипова

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Кафедра судебной медицины и правоведения

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Оренбург, Россия

Научные руководители: доцент **Е.Ю. Калинина**, старший преподаватель **Н.А. Жилякова**, врач-судебно-медицинский эксперт **А.А. Деккер**

Резюме

В данном исследовании представлен комплексный анализ посмертных морфологических изменений внутренних органов у 15 лиц, скончавшихся в результате комбинированного отравления угарным газом (CO) и этиловым спиртом (C_2H_5OH). Установлено, что совместное воздействие указанных токсикантов индуцирует синергетический эффект, который усугубляет гипоксические процессы и прямое цитотоксическое действие, что в свою очередь, детерминирует системное поражение органов. Проведенное исследование выявило выраженные дистрофические и некротические изменения в центральной нервной системе (отек мозга, дистрофия нейроцитов), легких (отек, капилляростаз, десквамация эпителия), трахее (признаки аспирации), миокарде (дистрофия кардиомиоцитов, нарушение микроциркуляции), печени (жировая дистрофия, нарушение пигментного обмена) и почках (нефротоксический эффект, гиалиноз клубочков). Полученные результаты подтверждают значимое токсическое влияние комбинации угарного газа и этилового спирта на различные системы органов, что подчеркивает необходимость дальнейшего всестороннего изучения патогенеза данного вида отравлений.

Ключевые слова: окись углерода, сочетанное отравление, этиловый спирт, морфологические изменения.

Введение. Сочетанное воздействие угарного газа (CO) и этилового спирта (C_2H_5OH) представляет собой серьезную проблему в современной токсикологии, нередко возникающую в результате бытовых отравлений. Интоксикация перечисленными веществами способна вызвать синергетический эффект, многократно усугубляя тяжесть поражения внутренних органов, где главным фактором является нарушение кислородтранспортной функции крови и тканевого дыхания. Окись углерода обладает высоким сродством к гемоглобину, образуя карбоксигемоглобин, блокирующий доставку кислорода к тканям. Этанол, в свою очередь, угнетает дыхательный центр и снижает потребление кислорода тканями, тем самым усиливая гипоксию. Кроме того, этиловый спирт является мощным цитоплазматическим ядом, наносящим прямое токсическое воздействие на гепатоциты, кардиомиоциты и нейроциты. Значимость проблемы возрастает в связи с повсеместным распространением алкогольной зависимости и, как следствие, высоким риском случайных или преднамеренных отравлений угарным газом. Наиболее подвержены риску взрослые люди, чаще всего мужчины, в возрасте от 30 до 50 лет. Представленное исследование посвящено систематизации и комплексному изучению посмертных морфологических изменений, особое внимание уделено изменениям в центральной нервной системе, легких, трахее, миокарде, печени и почках – органах, наиболее уязвимых к деструктивному воздействию CO и C_2H_5OH.

Материалы и методы. Были изучены 15 аутопсийных материалов, полученных из архива Оренбургского бюро судебно-медицинской экспертизы за период с 2024 по 2025 год. Материалы были распределены по гендерной принадлежности (5 женщин и 10 мужчин). На всех этапах работы с биологическими материалами была обеспечена строгая конфиденциальность персональных данных. При спектрофотометрическом и газохроматографическом исследовании крови установлено, что содержание карбоксигемоглобина в исследованных образцах колебалось в пределах от 47 до 73%. При проведении газожидкостной хроматографии образцов крови было выявлено, что концентрация

этилового спирта варьировалась от 2,3‰ до 4,6‰, что свидетельствует о том, что пострадавшие незадолго до наступления смерти употребляли алкоголь, а его концентрация у людей со средней чувствительностью к этиловому спирту, соответствовала средней, сильной и тяжелой степени алкогольного опьянения. Для проведения гистологического исследования фрагменты внутренних органов были фиксированы в 10%-м водном растворе нейтрального формалина. После дегидратации исследуемый материал был залит в парафин-целлулоид с дальнейшим приготовлением гистологических срезов толщиной 5-6 мкм на ротационном микротоме KD-3358. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином, по методу Ван Гизона, а также по методу Вейгерта для визуализации эластических волокон. Изучение гистологических препаратов проводилось с применением световой микроскопии при увеличении х20 и х40 (MX-300T NicroOptix).

Результаты. При исследовании тканей головного мозга установлено, что твердая мозговая оболочка состоит из фиброзно-волокнистой ткани, с участками отложений бурых масс, на границе с оболочкой визуализируются нейтрофилы. Мягкая мозговая оболочка с признаками разволокнения и отека, стенки ее сосудов уплотнены и обладают базофильными свойствами. Отмечается неравномерное кровенаполнение сосудов вещества мозга. Отек вещества мозга носит неоднородный характер, что выражается в варьирующем просветлении периваскулярных и перицеллюлярных пространств, а также пространств, окружающих элементы глии. Наблюдаются выраженные дистрофические изменения нейроцитов, часть из которых имеет набухший вид с признаками кариолизиса. Легочная плевра утолщена и разволокнена. Ткань легких демонстрирует неравномерное воздухонаполнение, в некоторых альвеолах выявляется розовая масса, часть альвеол характеризуется усилением воздушности. Альвеолярные перегородки и стенки бронхов утолщены, с признаками капилляростаза. Бронхи различной формы, в некоторых отмечается тенденция к вытягиванию ядер. Сосуды полнокровны. При исследовании трахеи установлено, что фрагменты слизистой оболочки сохранены, однако деление на слои и клетки нечеткое, ядра клеток вытянуты и содержат признаки накопления слизи. На поверхности присутствуют небольшие отложения черных масс и лизированных эритроцитов. Подслизистый слой разрыхлен и содержит лимфогистиоцитарную инфильтрацию. Сосуды преимущественно полнокровны с признаками лизиса эритроцитов. В железистой ткани определяются железы светлого мукоидного типа. В сердце эпикард имеет прослойку жировой ткани. Мышечные волокна характеризуются различной толщиной и участками истончения, а также разнонаправленным расположением в некоторых областях. Саркоплазма миоцитов набухшая с бледными ядрами, часть волокон фрагментирована и содержит включения бурого пигмента. Артериальное кровенаполнение снижено, артериолы демонстрируют признаки спастического сокращения, в то время как некоторые вены сохраняют кровенаполнение. Периваскулярно и между отдельными группами мышц присутствуют тонкие прослойки соединительной или жировой ткани. В печени сохранена дольчатая и балочная структура. Гепатоциты имеют бледную зернистую цитоплазму и бледные ядра, в некоторых клетках наблюдается тенденция к дискомплексации с включением бурого пигмента. Преобладает венозное полнокровие, а перипортально отмечается тонкая лимфогистиоцитарная инфильтрация. В почках капсула разволокнена. Клубочки характеризуются сниженным кровенаполнением капиллярных петель. Эпителий канальцев бледный и набухший, часть клеток утратила четкую структуру и ядра, в просвете канальцев присутствует розовая масса и гиалиновые цилиндры. Некоторые капилляры полнокровны. Артериолы имеют утолщенные стенки. Отмечаются клубочки с явлениями гиалиноза и небольшой лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг.

Заключение. Морфологические изменения, выявленные при исследовании органов, свидетельствуют о системном поражении. В центральной нервной системе доминируют признаки отека и дистрофических изменений нейроцитов, что является следствием гипоксического повреждения, вызванного карбоксигемоглобинемией. Наличие нейтрофилов в твердой мозговой оболочке – признак воспалительной реакции, спровоцированной токсическим воздействием этанола и продуктов его метаболизма. Неравномерное воздухонаполнение легочной ткани, сопровождаемое явлением розовой массы и усилением воздушности в альвеолах, утолщением и капилляростазом в альвеолярных перегородках и стенках бронхов, а также переполнением сосудов, указывает на полнокровие и очаговой отек с участками острой эмфиземы. Лизис эритроцитов и наложения черных масс, обнаруженные в трахее, свидетельствуют об аспирации содержимого дыхательных путей, что

типично для отравлений, сопровождающихся угнетением сознания и нарушением защитных рефлексов, таких как кашлевой и глотательный. Лимфогистиоцитарная инфильтрация подслизистого слоя отражает воспалительный ответ на повреждение слизистой оболочки трахеи аспирированным содержимым. Изменения в миокарде, проявляющиеся в различной толщине мышечных волокон, их фрагментации и отложении бурого пигмента (липофусцина), указывают на дистрофические процессы, развившиеся вследствие гипоксии и прямого кардиотоксического действия этилового спирта. Спастическое сокращение артериол свидетельствует о нарушении микроциркуляции в миокарде. Бледная зернистость цитоплазмы гепатоцитов в печени и тенденция к дискомплексации с включением бурого пигмента (липофусцина) свидетельствуют о развитии жировой дистрофии и нарушении пигментного обмена, что является характерным морфологическим признаком токсического поражения печени этанолом. Венозное полнокровие отражает нарушение оттока крови из печени, способствуя прогрессированию дистрофических изменений. Изменения канальцевого эпителия в почках, наличие гиалиновых цилиндров и гиалиноз клубочков свидетельствуют о развитии нефротоксического эффекта, вызванного как гипоксией, так и прямым воздействием токсических веществ, в частности, этанола и продуктов его метаболизма, таких как ацетальдегид. Утолщение стенок артериол указывает на сосудистые нарушения в почках, усугубляющие нарушение их функции. Таким образом, комплекс морфологических изменений, выявленных в исследованных органах, указывают на полиорганное поражение, вызванное воздействием гипоксии и прямого токсического эффекта этанола, оказывающего деструктивное воздействие на различные ткани и системы организма.

Список литературы:

1. Алиев Р.А., Мамедов М.А. Комплексное отравление монооксидом углерода и алкоголем: судебно-медицинские и патоморфологические аспекты. Журнал судебной медицины. 2022;8(1):15-23.
2. Булгаков В.А., Петров В.В., Соловьев А.Б. Морфологическая картина поражения печени при сочетанных интоксикациях. Архив патологии. 2021;83(3):45-51.
3. Григорьев Е.В., Козлов И.А., Сидоров П.И. Роль гипоксии в развитии нейродегенеративных изменений при экспозиции к угарному газу. Вестник интенсивной терапии. 2023;25(4):287-295.
4. Данилов А.И., Смирнова Е.В. Кардиотоксические эффекты этилового спирта: современные представления. Кардиология. 2021;61(9):105-112.
5. Жуков Н.В., Иванов И.В. Нарушения функций почек при токсических поражениях. Нефрология. 2022;26(2):78-85.
6. Иванова А.Н., Петрова М.С. Патоморфология дыхательной системы при острых интоксикациях. Пульмонология. 2023;33(1):112-119.
7. Карпов А.А., Морозов К.Л. Цинизм алкоголя и угарного газа: системное воздействие на организм. Токсикологический вестник. 2021;15(5):34-40.
8. Куликов А.Н., Сорокина Е.Л. Аспирационные явления при угнетении сознания: патоморфологический анализ. Судебно-медицинская экспертиза. 2022;65(3):28-33.
9. Лебедев В.Ф., Соколов Ю.Н. Морфологические признаки нефротоксического действия алкоголя и его метаболитов. Урология. 2024;28(1):54-61.
10. Миронов А.В., Николаева Е.А. Сочетанное отравление угарным газом и алкоголем: клинико-морфологические корреляции. Скорая медицинская помощь. 2022;23(4):55-63.
11. Озеров В.В., Попов А.В. Роль липофусцина в оценке дистрофических изменений при хроническом алкоголизме. Архив патологии. 2021;83(5):30-36.
12. Павлов И.И., Семёнов А.С. Гипоксия головного мозга: патогенез и морфологические проявления. Неврологический журнал. 2023;28(2):98-106.
13. Разумов А.Н., Коновалов А.В. Судебно-медицинская оценка сочетанных отравлений. Теория и практика судебной медицины. 2022;7(4):15-22.
14. Савельев В.И., Федоров А.С. Патоморфология миокарда при хронической алкогольной интоксикации. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(6):88-95.
15. Сидорова О.Н., Воробьев П.А. Значение гистологических методов в диагностике отравлений. Лабораторная служба. 2022;11(1):45-52.

16. Смирнов В.К., Тихонов Е.Н. Диагностика и лечение отравлений окисью углерода. Медицинский вестник. 2023;19(3):111-118.

17. Толстых Н.Н., Захарова И.В. Морфологические изменения печени при хроническом злоупотреблении алкоголем. Гастроэнтерология. 2021;5(3):210-218.

18. Ушаков А.В., Егоров А.П. Особенности гистологической картины легких при аспирации. Судебно-медицинская экспертиза. 2024;67(2):35-41.

19. Щербаков И.Н., Орлов Д.С. Влияние алкоголя на ЦНС: морфологический аспект. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(8):76-84.

20. Яковлев А.Н., Константинов В.В. Сочетанные отравления: современные тенденции и терапевтические подходы. Вестник экстренной медицины. 2023;16(5):67-75.

21. Adachi S, et al. Neuropathological findings in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 2021;45(8):1540-1552. doi: 10.1002/acr.24567.

22. Ashton C, et al. Carbon monoxide poisoning: a review of recent literature and case presentations. J Clin Toxicol. 2023;7(4):1-9.

23. Bharadwaj S, et al. Histopathological changes in the liver following chronic alcohol consumption. Ann Hepatol. 2022;21(3):100721. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100721.

24. Cakir E, et al. Morphological changes of the kidney in chronic alcoholism. Ren Fail. 2021;43(1):879-888. doi: 10.1080/0886022X.2021.1925815.

25. Deakin CD, et al. Carbon monoxide poisoning in emergency medicine. Emerg Med Clin North Am. 2024;42(1):145-160.

26. Goldfrank LR, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education; 2021.

27. Hamilton RJ, et al. Carbon monoxide poisoning. J Intensive Care Med. 2023;38(7):698-709. doi: 10.1177/08850607221142969.

28. Lee WM, et al. Alcohol-related liver disease. N Engl J Med. 2023;388(17):1610-1622. doi: 10.1056/NEJMra2205322.

29. Skopp G, et al. Forensic toxicology of alcohol and carbon monoxide. Forensic Sci Res. 2022;7(1):45-58. doi: 10.1080/20961762.2022.2105493.

30. White CS, et al. Pulmonary toxicity of carbon monoxide. J Toxicol Clin Toxicol. 2021;39(7):1055-1065.

УДК 616-006.66

ТРУДНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Кашкина, Ю.А Кашкина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии

Научный руководитель: доцент **Ю.Р. Юнусова**

Резюме

Рак поджелудочной железы характеризуется агрессивным течением и поздней диагностикой вследствие бессимптомного развития. В статье представлен клинический случай пациентки 77 лет, госпитализированной с болями в животе, расцененными как функциональное расстройство кишечника. Летальный исход наступил через 19 часов. Патологоанатомическое исследование выявило аденокарциному тела и хвоста поджелудочной железы с прорастанием в желудок, забрюшинное пространство и верхнюю брыжеечную артерию, что привело к ее тромбозу, тотальному некрозу тонкой кишки и перитониту. Установлено расхождение диагнозов I категории. Диагностическая ошибка обусловлена кратковременностью наблюдения, тяжестью состояния и неспецифичностью симптомов. Представленное наблюдение обосновывает необходимость онкологической настороженности у пациентов с абдоминальным болевым синдромом неясной этиологии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, диагностическая ошибка, тромбоз верхней брыжеечной артерии, некроз тонкой кишки

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой распространенное онкологическое заболевание желудочно-кишечного тракта с высоким риском неблагоприятного исхода. Данная патология является четвертой по частоте причин смертности от онкологических заболеваний в мире. Прогнозы свидетельствуют о том, что к 2030 году РПЖ станет второй по распространенности причиной смерти от рака. Наибольшие показатели заболеваемости и смертности при РПЖ регистрируются в развитых странах [1]. В Российской Федерации по данным на 2023 год зарегистрировано 14 033 новых случаев РПЖ (показатель заболеваемости составил 63,3 на 100 тыс. населения), при этом летальность на первом году после установки диагноза достигла 63,3%, а общая летальность за данный период — 39,3%. Одним из основных факторов, усугубляющих неблагоприятный прогноз при РПЖ, является его бессимптомное течение и диагностика на поздних стадиях [2].

Гистологически РПЖ в 95% случаев представлен протоковой аденокарциномой, развивающейся из эпителия протоков и обладающей различной степенью клеточной дифференцировки, реже диагностируется ацинарно-клеточный рак. Наиболее частой локализацией РПЖ является головка (63,8%), реже поражается тело (23,1%) и хвост (7,1%) ПЖ.

Развитие РПЖ происходит путём многоэтапного процесса от интраэпителиальной неоплазии (PanIN) до инвазивной карциномы. Ключевую роль в патогенезе играет мутация онкогена KRAS, наблюдаемая уже в 30% случаев ранних новообразований и достигающая 95% при прогрессирующей опухоли. Онкоген KRAS не только обеспечивает пролиферацию и выживание опухолевых клеток, но и индуцирует активацию звездчатых клеток и компонентов иммунного микроокружения, создавая благоприятные условия для опухолевой прогрессии [3].

Важную роль в патогенезе РПЖ играет опухолевое микроокружение. В процессе малигнизации опухолевые клетки активно изменяют окружающую строму и устанавливают с ней взаимную связь, способствуя стимуляции собственного роста. Так, стромальный цитокин CXCL12, захватываемый опухолевыми клетками, стимулирует их пролиферацию, метастазирование и формирование химиорезистентности. В свою очередь, клетки аденокарциномы поджелудочной железы секретируют белок Sonic hedgehog (SHH), который по паракринному механизму индуцирует десмопластическую реакцию стромы, поддерживая тем самым онкогенез [4].

Опухоль поджелудочной железы отличается высокой метастатической активностью: у большинства пациентов метастазы присутствуют уже на момент постановки диагноза. Важную роль в этом процессе играет формирование преметастатических ниш. Установлено, что тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP1), продуцируемый опухолевыми клетками, способствует метастазированию РПЖ в печень.

Для аденокарциномы тела и хвоста поджелудочной железы характерно раннее распространение на соседние анатомические структуры, что обусловливает ее более агрессивное течение по сравнению с опухолью головки органа. Типичными зонами инвазии являются желудок, толстая кишка, почки, надпочечники, печень, а также расположенные поблизости магистральные сосуды.

Основным фактором риска развития РПЖ является воспаление. Наследственный панкреатит, обусловленный мутациями гена PRSS1, служит классической моделью, демонстрирующей связь между хроническим воспалением и высоким риском развития рака поджелудочной железы [5].

Специфических симптомов заболевания не существует, его начальные признаки неотличимы от проявлений активного хронического панкреатита. Клиническая картина РПЖ варьирует в зависимости от локализации опухоли. При поражении головки относительно ранним симптомом нередко выступает механическая желтуха, обусловленная компрессией дистального отдела внепеченочных желчных протоков, которая сопровождается мучительным кожным зудом, потемнением мочи и обесцвечиванием кала. При локализации опухоли в теле и хвосте железы клинические симптомы возникают на поздних стадиях и носят неспецифический характер. Часто наблюдаются диспепсические расстройства: тошнота, анорексия, раннее насыщение, нарушения стула, что нередко ведет к неэффективной эмпирической терапии и, как следствие, к запоздалой диагностике.

Лабораторное обследование пациентов с подозрением на рак поджелудочной железы предусматривает выполнение развернутого клинического и биохимического анализов крови, оценку показателей коагулограммы, а также исследование сывороточных уровней опухолевых маркеров — ракового эмбрионального антигена (РЭА) и аденогенных раков антигена СА 19-9. В перечень обязательных исследований также входит общий анализ мочи [6].

Диагностика РПЖ основана на лучевых методах: мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием является «золотым стандартом», а магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией обеспечивает детальную визуализацию опухоли и протоковой системы. Для выявления небольших образований и морфологической верификации методом выбора служит эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной биопсией. Также при механической желтухе и необходимости стентирования выполняется ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ). Диагностическая лапароскопия применяется при подозрении на диссеминацию по брюшине или невозможности верификации опухоли иными способами [7, 8].

Лечебная тактика при РПЖ определяется степенью резектабельности опухоли. При резектабельных формах заболевания (I–III стадии, T1–3N0–1M0) показано комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство в сочетании с адъювантной или периоперационной химиотерапией. В случаях пограничо резектабельного и нерезектабельного рака (T3–4N0–1M0) рекомендуется проведение предоперационной или индукционной химиотерапии соответственно с последующим направлением пациентов в специализированные центры, обладающие опытом лечения данной патологии, для повторной оценки возможности хирургического вмешательства.

Представленный ниже клинический случай демонстрирует типичные трудности диагностики РПЖ, приведшие к расхождению клинического и патологоанатомического диагнозов, а также иллюстрирует фатальные осложнения распространенного опухолевого процесса.

Клинический случай

25 сентября 2024 года в 01:15 часов пациентка А., 77 лет доставлена бригадой СМП в инфекционное отделение ГБУЗ СО «Кинель-Черкасская ЦРБ» в тяжелом состоянии. При поступлении предъявляла жалобы на схваткообразные боли в животе, жидкий стул до 3 раз в сутки, рвоту, резкую общую слабость. Из анамнеза: считает себя больной около 1 недели, когда появились

вышеперечисленные жалобы. Усиление болей в день госпитализации послужило поводом для вызова СМП.

Пациентка А. осмотрена дежурным терапевтом и хирургом. Состояние тяжёлое, сознание ясное. Отмечается выраженная слабость. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Сатурация (SpO_2) составила 98%. Тоны сердца приглушены, аритмичны. ЧСС 87 уд/мин, АД 150 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в околопупочной области. В области левой боковой области пальпируется образование больших размеров. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Видимая перистальтика кишечника отсутствует. Венозных коллатералей передней брюшной стенки нет.

Были выполнены диагностические мероприятия.

В первые часы госпитализации пациентке проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований. В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз ($42{,}2\times10^9$/л), анемия (Hb 96 г/л), тромбоцитоз (424×10^9/л), ускорение СОЭ (35 мм/ч). Биохимический анализ крови показал выраженное повышение маркеров цитолиза (АсАТ 167,8 Ед/л), воспаления (С-реактивный белок 170 мг/л), азотемию (креатинин 150 мкмоль/л, мочевина 11,5 ммоль/л), гипопротеинемию (общий белок 48,93 г/л). Коагулограмма: гипокоагуляция (ПТИ 57%, МНО 1,32).

Инструментальная диагностика включала: фиброгастродуоденоскопию с биопсией образования желудка; эхокардиографию, выявившую дилатацию камер сердца, легочную гипертензию, недостаточность трикуспидального клапана 3-4 ст. при сохраненной фракции выброса (62%); на УЗИ органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства была диагностирована гепатомегалия с диффузно-очаговыми изменениями паренхимы, очаговое образование желудка, свободную жидкость в брюшной полости, пневматоз кишечника, конкремент правой почки, диффузные изменения паренхимы обеих почек.

В связи с тяжестью состояния пациентка была переведена в ОРИТ, где выполнялась интенсивная терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние прогрессивно ухудшалось. 25.09.2024 в 20:27 наступила остановка кровообращения и дыхания. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут эффекта не дали. В 20:57 констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз представлен следующим образом:

Основной: Функциональное расстройство кишечника.

Сопутствующие заболевания: Образование желудка. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза. Хроническая ишемия головного мозга.

Результаты патоморфологического исследования.

Наружный осмотр: телосложение правильное, рост 159 см, масса тела 67 кг (ИМТ 26,5 кг/м², ожирение 1 степень). Кожные покровы бледно-розовые. Трупные пятна разлитые, багрово-синюшные, расположены по задней поверхности тела. Трупное окоченение выражено во всех группах мышц. Отмечается умеренный отек левой голени. На коже обоих предплечий, в области локтевых ямок и единично на плечах определяются множественные сливающиеся точечные кровоизлияния багрово-синюшного цвета. Живот увеличен в объеме, отмечается выпячивание в пупочной области, при пальпации плотной консистенции.

При осмотре брюшной полости обнаружено, что внутренние органы расположены анатомически правильно. В области пупочного кольца грыжевое выпячивание диаметром 3 см, содержимым которого является прядь большого сальника, без каких-либо признаков ущемления. Практически вся тонкая кишка (за исключением первых 25 см от связки Трейца) находится в состоянии некроза: её стенка имеет тёмно-серый оттенок с багрово-синюшным отливом вплоть до слепой кишки. На участках с неполным некрозом (очаги некробиоза) под серозной оболочкой видны множественные мелкие кровоизлияния. Слепая кишка отёчна, имеет серый цвет с расширенными субсерозными сосудами. Во всех отделах брюшной полости присутствует 520 мл мутного выпота тёмно-коричневого цвета без фибриновых включений. Толстый кишечник на всём остальном протяжении не имеет патологических изменений.



Рис.1 Практически тотальный некроз тонкого кишечника

Исследование магистральных сосудов: аорта диаметром 2 см, на разрезе интима цвета слоновой кости. На всём её протяжении отмечается распространённый атеросклеротический процесс: в грудном отделе преобладают изменения в виде липоидоза и липосклероза, в брюшном отделе визуализируются более выраженные изменения — атероматоз и очаги кальциноза. Атеросклеротические бляшки покрывают практически всю площадь интимы.

В просвете верхней брыжеечной артерии обнаружен тромб размером 1,3 × 0,7 × 0,2 см, плотно спаян с интимой. Устье чревного ствола резко сужено (до 3 мм в диаметре) вследствие компрессии извне опухолью тела поджелудочной железы.

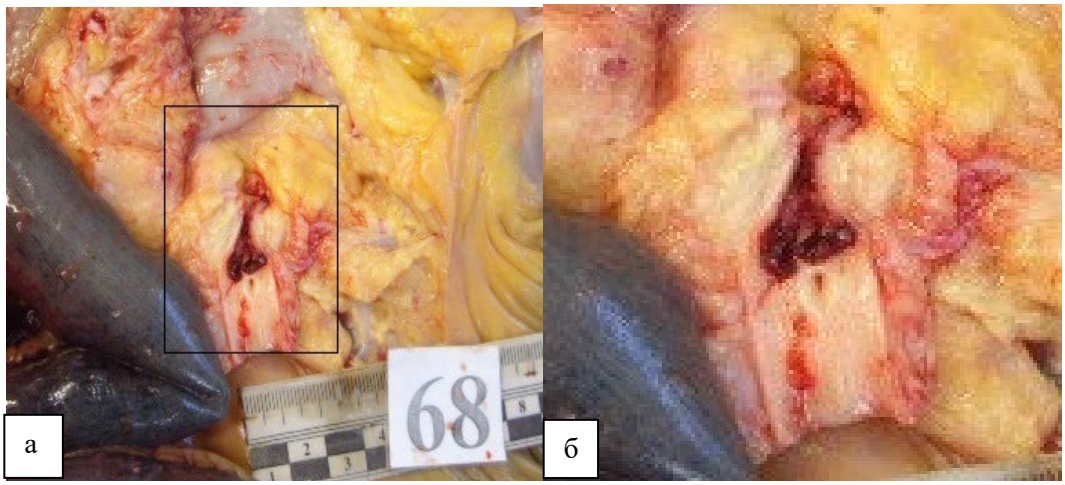


Рис.2 Тромб в устье верхней брыжеечной артерии. Артерия вскрыта.
а) Внешний вид. Обведен участок тромбоза. б) Увеличенный обведенный участок тромбоза устья верхней брыжеечной артерии

Органы пищеварения: **желудок** крючковидной формы, плотно спаян с забрюшинным пространством. Слизистая оболочка серо-розового цвета, сглажена, складчатость практически отсутствует, поверхность покрыта слизью серо-коричневого цвета. На задней стенке тела желудка определяется плотная, неподвижная опухолевая структура размерами 11,5×10,5×3,5 см. Слизистая оболочка над новообразованием подверглась глубокому изъязвлению с формированием множественных дефектов диаметром от 2 до 11 мм; отдельные язвы прорастают через серозную оболочку в подлежащую опухолевую ткань.

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, имеет размеры 15×4,5×2,5 см. В области

тела и хвоста визуализируется опухоль неправильной формы, размерами 11×5,5×7 см, интимно спаянная с задней стенкой желудка. На разрезе ткань опухоли неоднородная, с множественными очагами распада. Отмечается прорастание новообразования через стенку желудка и в забрюшинное пространство. Опухоль сдавливает мезентериальные сосуды, прорастая в них, а также вызывает компрессию устья верхней брыжеечной артерии с формированием тромботических масс в её просвете.

Гистологическое исследование.

Материалом для исследования послужили фрагменты стенки желудка с инвазивной опухолью, ткани поджелудочной железы с новообразованием, а также участок верхней брыжеечной артерии с тромбом.

Микроскопическое описание: в препарате стенки крупной артерии с прилежащей жировой клетчаткой выявлен пристеночный эритроцитарно-фибриновый тромб с фиксацией к интиме сосуда. При исследовании фрагмента поджелудочной железы определяются гладкомышечные и соединительнотканные структуры с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и комплексами аденокарциномы с некрозом.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: рак (гистологически: аденокарцинома) тела и хвоста поджелудочной железы pT4N1M0G1 (OTH) с метастазами в парааортальные наддиафрагмальные лимфатические узлы, прорастанием в заднюю стенку тела желудка, с распадом опухоли и изъязвлением стенки желудка, прорастанием в забрюшинное пространство, брыжейку тонкой кишки, верхнебрыжеечную артерию с тромбозом последней.

Осложнения: тромбоз верхней брыжеечной артерии. Тотальный некроз и некробиоз тонкого кишечника. Острый диффузный серозный перитонит. Аутоинтоксикация смешанного генеза (синдром распада опухоли, эндотоксикоз вследствие серозного перитонита и некроза кишечника). Отёк лёгких. Хроническая правожелудочковая недостаточность, компенсация: венозное полнокровие внутренних органов, "мускатная" печень.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Хронический обструктивный бронхит вне обострения. Хроническое лёгочное сердце. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Диффузно-узловой коллоидный зоб. Постинфарктный рубец селезёнки. Атеросклероз аорты 2 степени, 4 стадии по Г.Г. Автандилову.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует типичные для рака поджелудочной железы трудности прижизненной диагностики, обусловленные скрытым течением и неспецифичностью симптомов. При сопоставлении прижизненного и патологоанатомического диагнозов установлено расхождение I категории: функциональное расстройство кишечника, диагностированное клинически, по данным аутопсии оказалось аденокарциномой тела и хвоста поджелудочной железы. Диагностическая ошибка обусловлена кратковременностью пребывания в стационаре (19 часов), тяжёлым состоянием и неподготовленностью пациентки к проведению УЗИ брюшной полости. Проведение компьютерной томографии с контрастным усилением, вероятно, позволило бы выявить опухоль при жизни, однако настороженность по поводу онкологического заболевания у данной пациентки возникла лишь в терминальной стадии. Расхождение не повлияло на исход заболевания, который был фатальным в силу запущенности процесса.

Список литературы

1. Marstrand-Daucé L, Lorenzo D, Chassac A, Nicole P, Couvelard A, Haumaitre C. Acinar-to-Ductal Metaplasia (ADM): On the Road to Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) and Pancreatic Cancer. Int J Mol Sci. 2023 Jun 9;24(12):9946. doi: 10.3390/ijms24129946. PMID: 37373094; PMCID: PMC10298625.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. – 262 с.

3. Lin Y, Pu S, Wang J, Wan Y, Wu Z, Guo Y, Feng W, Ying Y, Ma S, Meng XJ, Wang W, Liu L, Xia Q, Yang X. Pancreatic STAT5 activation promotes KrasG12D-induced and inflammation-induced acinar-to-ductal metaplasia and pancreatic cancer. Gut. 2024 Oct 7;73(11):1831-1843. doi: 10.1136/gutjnl-

2024-332225. Erratum in: Gut. 2025 Jul 7;74(8):e17. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332225corr1. PMID: 38955401; PMCID: PMC11503187.

4. Del Poggetto E, Ho IL, Balestrieri C, Yen EY, Zhang S, Citron F, Shah R, Corti D, Diaferia GR, Li CY, Loponte S, Carbone F, Hayakawa Y, Valenti G, Jiang S, Sapio L, Jiang H, Dey P, Gao S, Deem AK, Rose-John S, Yao W, Ying H, Rhim AD, Genovese G, Heffernan TP, Maitra A, Wang TC, Wang L, Draetta GF, Carugo A, Natoli G, Viale A. Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis. Science. 2021 Sep 17;373(6561):eabj0486. doi: 10.1126/science.abj0486. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34529467; PMCID: PMC9733946.

5. Tao X, Xiang H, Pan Y, Shang D, Guo J, Gao G, Xiao GG. Pancreatitis initiated pancreatic ductal adenocarcinoma: Pathophysiology explaining clinical evidence. Pharmacol Res. 2021 Jun;168:105595. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105595. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823219.

6. Ke C, Yuan L, Xiujiang Y, Danjie S. Integrated analysis of metabolome in a EUS-FNA sample with transcriptome in the TCGA cohort of pancreatic head and body/tail adenocarcinoma. Aging (Albany NY). 2021 Mar 10;13(6):8880-8894. doi: 10.18632/aging.202700. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33714949; PMCID: PMC8034907.

7. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Семеная Е.В., Козлов Г.Н., Крайникова Е.А. Рак поджелудочной железы: обзор литературы и описание клинического случая. Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17. № 3. С. 84-91.

8. Cao K, Xia Y, Yao J, Han X, Lambert L, Zhang T, Tang W, Jin G, Jiang H, Fang X, Nogues I, Li X, Guo W, Wang Y, Fang W, Qiu M, Hou Y, Kovarnik T, Vocka M, Lu Y, Chen Y, Chen X, Liu Z, Zhou J, Xie C, Zhang R, Lu H, Hager GD, Yuille AL, Lu L, Shao C, Shi Y, Zhang Q, Liang T, Zhang L, Lu J. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning. Nat Med. 2023 Dec;29(12):3033-3043. doi: 10.1038/s41591-023-02640-w. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37985692; PMCID: PMC10719100.

УДК 616-006.4

БОЛЕЗНЬ ЭРДГЕЙМА-ЧЕСТЕРА: ДИАГНОСТИКА РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОЛИСИСТЕМНОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ

А.Д. Коробова[1], М.А. Плешивцев[2], Т.А. Федорина[1], Ю.Р. Юнусова[1].

[1]Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии,

[2]ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №2», патологоанатомическое отделение, Тольятти, Россия

Резюме

В представленной статье описан случай болезни Эрдгейма-Честера (БЭЧ) — редкого нелангергансоклеточного гистиоцитоза, характеризующегося системной инфильтрацией тканей гистиоцитами с развитием фиброза и полиорганным поражением. На примере пациентки 70 лет продемонстрированы типичные проявления заболевания: поражение костей (остеосклероз бедренных костей), кожи (ксантелазмы), почек («волосатая почка»), аорты («обложенная аорта»), а также развитие острой почечной недостаточности, ставшей причиной летального исхода. Диагностика включала лучевые методы (КТ, остеосцинтиграфию) и патологоанатомическое исследование, подтвердившее диагноз. Подчеркивается важность своевременной диагностики и дифференциального подхода при полисистемных поражениях.

Ключевые слова: Болезнь Эрдгейма-Честера, гистиоцитоз, остеосцинтиграфия, «волосатая почка», «обложенная аорта».

Введение

Гистиоциты – макрофаги соединительной ткани – это иммунные клетки, обнаруженные в различных тканях организма, функции которых разнообразны и включают в себя поддержание жизнедеятельности посредством фагоцитоза, активацию иммунной системы посредством презентации антигена Т-клеткам и повышение периферической толерантности посредством пролиферации регуляторных Т-клеток [1].

Опухоли гистиоцитарного ряда, возникающие из клеток-предшественников мононуклеарных фагоцитов и дендритных клеток (ДК), представляют собой относительно редкую группу заболеваний. Злокачественные гистиоцитозы, поражающие лимфоидную ткань, составляют менее 1% всех лимфом и могут развиваться в любой возрастной группе[2].

В 1987 году была разработана одна из первых систем классификации гистиоцитарных опухолей. Она разделяла эти заболевания на три основные категории, основываясь на типе пораженных клеток.

Первая группа объединяла опухоли, происходящие из дендритных клеток (ДК). К ним относился наиболее частый гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), а также самые редкие заболевания - ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) и болезнь Эрдгейма–Честера (ЭЧБ), которые не были связаны с клетками Лангерганса.

Вторая группа включала состояния, вызванные нарушениями в работе макрофагальных клеток. Примерами таких заболеваний являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и болезнь Розаи–Дорфмана.

Третья группа, названная "злокачественным гистиоцитозом", охватывала агрессивные формы опухоли, такие как некоторые виды лейкемии (хронический миеломоноцитарный, острый миеломонобластный) и злокачественные опухоли, например, гистиоцитарную саркому, клетки которой имели признаки дендритных клеток или макрофагов [3].

Ранее первые две группы считались заболеваниями с непредсказуемым течением, тогда как третья группа– со злокачественным.

Из-за различий в клинических проявлениях, результатах рентгена, гистологических исследованиях, иммунологических анализах и генетических особенностях потребовалось изменить классификацию гистиоцитарных болезней. Новая версия классификации была предложена J.F. Emile и его коллегами в 2016 году:

L-группа (Langerhans) – заболевания, родственные ГКЛ: лангергансоклеточный гистиоцитоз, опухоль из дендритических клеток неуточненная, ЭЧБ, смешанный вариант ГКЛ/ЭЧБ;

C-группа (Cutaneous) – кожные нелангергансоклеточные гистиоцитозы, семейная ксантогранулема, в том числе ювенильная;

R-группа (Rosai–Dorfman) – заболевания, родственные болезни Розаи–Дорфмана (спорадические, экстранодальные, классические);

M-группа (Malignant) – первичный/вторичный злокачественный гистиоцитоз;

H-группа (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) – заболевания, родственные гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, синдром активации макрофагов. Однако по своим биологическим особенностям данная группа является формой первичного иммунодефицита и также относится к группе иммунных дизрегуляций [4].

Важно отметить, что ранее широко применявшиеся термины, такие как гранулематоз из клеток Лангерганса, болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена и болезнь Абта–Леттерера–Сиве, теперь считаются устаревшими, поскольку они описывают различные клинические проявления одного и того же патологического процесса [5,6].

Болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ) – редкий нелангергансоклеточный гистиоцитоз, характеризующийся мультисистемным поражением. Патологические инфильтраты, состоящие из макрофагов и реактивного окружения, накапливаются в различных органах и тканях, вызывая воспалительную реакцию и выраженный фиброз [7].

Первые два случая БЭЧ были описаны австрийским патологом Якобом Эрдгеймом (Jakob Erdheim) и его американским учеником Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. В 1972 г. Р. Яффе (Ronald Jaffe) сообщил о третьем случае заболевания и дал ему название «болезнь Эрдгейма–Честера» [8].

Причины возникновения БЭЧ до сих пор не установлены. Изначально, результаты гистологических исследований приводили к предположению о связи болезни с нарушениями в обмене жиров, но эта идея не получила экспериментального подтверждения. Современные исследования рассматривают возможность клонального происхождения БЭЧ, однако и эта гипотеза требует дальнейшего изучения и подтверждения [9].

Патогенез ЭЧБ остается предметом активного изучения, однако, с открытием часто встречающейся мутации V600E протоонкогена BRAF: подмена глютаминовой кислоты на валин в позиции 600 белка BRAF, вектор исследований сместился в сторону молекулярно-генетических аспектов [10].

BRAF является серин-треонин протеинкиназой, вовлеченной в сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), посредством которого осуществляется регуляция пролиферации и выживания клеток [11]. В настоящее время ведущая роль в патогенезе БЭЧ отводится активации сигнальных каскадов MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) и PI3K/AKT/mTOR[12,13]. Согласно данной концепции, макрофаги, несущие активирующую мутацию, синтезируют ряд профибротических и провоспалительных цитокинов и рекрутируют в очаг поражения клетки микроокружения [7].

Диагностика заболевания основывается на гистопатологическом исследовании (инфильтрация гистиоцитами фенотипа CD68+, CD1a-, S100- с липидной вакуолизацией (пенистые гистиоциты) в сочетании с характерной рентгенологической картиной:

- симметричное контрастирование дистальных отделов трубчатых костей нижних конечностей, иногда верхних конечностей, при остеосцинтиграфии с технецием Tc^{99m};
- симметричный остеосклероз надкостницы диафиза и метафиза трубчатых костей при плановой рентгенографии;
- признаки «волосатости почек» и «обложенной аорты» при забрюшинном и периаортальном инфильтрате на КТ-снимках органов брюшной полости [14,15].

Наибольшая частота встречаемости у мужчин в возрасте 40-70 лет, преимущественно поражаются длинные трубчатые кости, двусторонний кортикальный остеосклероз (90%). Часто встречаются поражения сердечно-сосудистой системы (45%), особенно стенки аорты, ЦНС (50%), легких (20%) и эндокринной системы (5%), симптом волосатой почки (30%), экзоплазмы, диплопия и/или нарушение зрения (25%), а также кожные поражения (30%) Наиболее частыми первичными

проявлениями являются несахарный диабет (25%) и боли в костях (17%). Как правило, они затрагивают >1 системы органов (90%), что составляет 60% смертности [6].

Поражение скелета является наиболее общим проявлением ЭЧБ и наблюдается у всех пациентов; при этом оно зачастую никак не проявляется клинически, жалобы высказывают только 50% пациентов. Обычно поражаются нижние конечности; другие очаги располагаются в скелете туловища, верхних конечностей и головы. Наиболее частым симптомом являются жалобы на умеренную, непрекращающуюся и не сковывающую боль [9].

Поражение скелета, бессимптомное или клинически выраженное, может быть однозначно диагностировано при применении соответствующих радиологических методов исследования. К типичным и почти патогномоничным признакам относят билатеральный, симметричный остеосклероз надкостницы на диафизарных и/или метафизарных частях дистальных участков нижних и иногда верхних конечностей, выявляемый на плановых рентгеновских снимках, и симметричное контрастирование трубчатых костей нижних конечностей технецием Tc^{99m} при остеосцинтиграфии. Так, наличие типичных признаков поражения скелета является краеугольным камнем в постановке диагноза ЭЧБ [16,17].

Более чем у 20% пациентов одним из симптомов ЭЧБ является поражение кожи. Наиболее частыми формами являются: ксантелазмы (четко очерченные, желтоватые, подкожные отложения жира в периорбитальных областях) и ксантомы (по всей поверхности тела). Менее часто встречаются зудящая сыпь и папулонодулярные образования [9].

Примерно у 30% пациентов ведущим симптомом при ЭЧБ является инфильтрация забрюшинного пространства, которую часто ошибочно диагностируют как идиопатический забрюшинный фиброз (ИЗФ). Могут также развиваться соответствующие урологические симптомы, такие как пережатие мочеточников с последующим гидроутеронефрозом. При угрозе развития почечной недостаточности или неэффективности медикаментозной терапии зачастую прибегают к стентированию мочеточников. К прочим проявлениям относят почечно-сосудистую гипертонию из-за компрессии почечных артерий, лечение которой зачастую требует стентирования почечных артерий, а также боль в спине [9,18].

Симптом «волосатой почки» — это кольцо из мягких тканей, свидетельствующее о перинефральной инфильтрации, видимое при исследованиях КТ с болезнью Эрдгейма-Честера и которое считается патогномоничным признаком этого заболевания. Слово «волосатый» относится к сопутствующему утолщению соединительнотканных перегородок перинефральной (околопочечной) клетчатки (перегородки Кунина), которые представляют собой полосы фиброзной ткани, расположенные между почечной капсулой и почечной фасцией (фасцией Героты) [19,20].

Еще один патогномоничный рентгенологический признак БЭЧ – поражение аорты. Когда в ее стенках начинают накапливаться комплексы гистиоцитов, она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для БЭЧ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. введен термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [21].

Представляем клинический случай редкой патологии.

При поступлении 22.05.2025 в урологическое отделение стационара в экстренном порядке у пациентки Т., 70 лет, были отмечены жалобы на тошноту, рвоту, головокружение, общую слабость, снижение диуреза, отеки на нижних конечностях и в области лица, боли в коленном суставе, а также появление сыпи в области живота и поясницы. За последние два месяца зафиксирована потеря массы тела на 2 кг.

При лабораторном обследовании в биохимическом анализе крови было выявлено значительное повышение уровня мочевины (20 ммоль/л) и креатинина (до 295 мкмоль/л). В общем анализе мочи обнаружены клетки плоского эпителия и лейкоцитурия.

Ультразвуковое исследование органов мочевыделения выявило двусторонний гидронефроз, на фоне чего пациентке была выполнена катетеризация мочеточников с двух сторон. На следующий день, 23.05.2025, в условиях развившейся анурии и по данным УЗИ — гидрокаликоза, были проведены чрезкожные пункционные нефростомии (ЧПНС) с обеих сторон. В дальнейшем, 24.05.2025, в связи с сохраняющейся анурией, была выполнена нефрэктомия слева и нефростомия справа.

Вскоре пациентка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние пациентки расценивалось как крайне тяжелое, с признаками нарастающей острой почечной недостаточности и в последствии полиорганной недостаточности. Позже дежурным реаниматологом была зафиксирована остановка сердечной деятельности.

В ходе обследования женщине проводили совмещенную позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию 18.11.2024 г, было выявлено накопление радиофармпрепарата в верхнешейных лимфоузлах, в стенках аорты. Были отмечены изменения в костной системе и костном мозге длинных трубчатых костей (бедренных), сопровождающиеся уплотнением костного мозга, а также эрозированные изменения в головках бедренных костей. Помимо этого, наблюдалось неравномерное увеличение чашечек почек, пиелонефрит с двух сторон. Такая общая картина позволила заподозрить у пациентки болезнь Эрдгейма-Честера. На момент смерти пациентки морфологического подтверждения данного заболевания получено не было.

Тем не менее, основываясь лишь на клинических данных, в заключительном клиническом диагнозе основным заболеванием указан нелангергансоклеточный гистиоцитоз – болезнь Эрдгейма-Честера: участки фиброза костного мозга бедренных костей, забрюшинной жировой клетчатки, эпикардиальной клетчатки, жировой клетчатки ворот почек; ксантелазмы кожи век с обеих сторон; двусторонний гидронефроз, двусторонний диффузный хронический пиелонефрит.

Осложнения основного заболевания: острая почечная недостаточность

Сопутствующие заболевания: мелкоочаговый кардиосклероз миокарда задней стенки левого желудочка сердца, коронарный атеросклероз с сужением просвета на 70%, атеросклероз аорты 4 стадии 5 степени, лентиго-меланома кожи правой голени (после оперативного лечения в 2007г).

Труп отправлен на патоморфологическое исследование. Предоставляем макроскопические органные описания системных изменений, относящихся к рассматриваемой патологии.

В результате исследования органов мочеполовой системы: левая почка отсутствует, правая увеличена, под капсулой гематома. На разрезе чашечно-лоханочная система расширена, в воротах почки плотная желтоватая ткань 5х3.5х4 см с распространением вдоль стенок чашечно-лоханочной системы до вещества почки (рис. 1).

При исследовании органов кровообращения был отмечен атеросклероз аорты 4 стадии 5 степени, коронарный атеросклероз с кальцинозом со стенозом просвета 70%, а под эпикардом отложения жировой ткани с участками уплотнения интенсивно желтого цвета с распределением вдоль правой коронарной артерии.

В жировой клетчатке, прилежащей к правому надпочечнику и брюшному отделу аорты, очаговые уплотнения желтого цвета.

Кроме того, при наружном осмотре тела на коже верхних век и под нижними веками обнаружены неправильной формы желтоватого цвета участки гиперпигментации – ксантелазмы. Таким образом, при макроскопическом исследовании во многих локализациях были обнаружены уплотнения желтого цвета, на которые и необходимо было обратить внимание.



Рис. 1. В воротах почки плотная желтоватая ткань с распространением вдоль стенок чашечно-лоханочной системы до вещества почки.

Костный мозг трубчатых костей буроватый с желтыми включениями, уплотнение головки бедренной кости (рис. 2).

А.  Б. 

Рис. 2. А. Костный мозг трубчатых костей буроватый с желтыми включениями; Б - Уплотнение головки бедренной кости

Для гистологического исследования были взяты фрагменты внутренних органов: легкие, сердце, почка, печень, поджелудочная железа, селезенка, головной мозг, аорта, забрюшинная клетчатка, правый надпочечник, костный мозг бедренных костей.

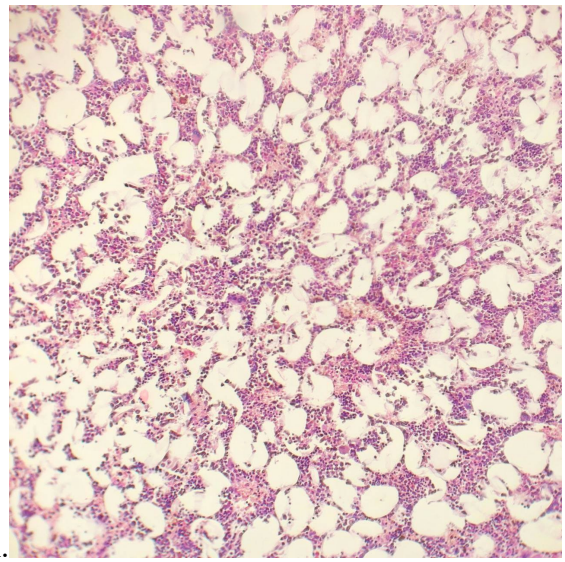
В результате патогистологического исследования кусочка сердца отмечена гипертрофия мышечных волокон, отек стромы, эпикардиальная клетчатка содержит участки фиброза с инфильтрацией крупными светлыми клетками (рис.3 А).

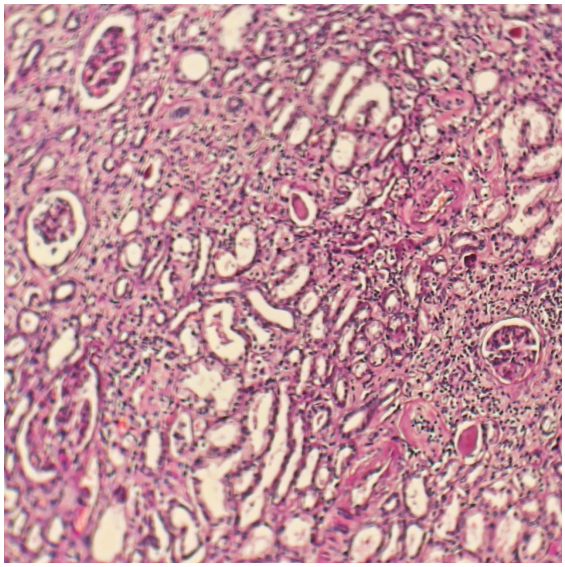
При исследовании правой почки большое количество клубочков оказалось склерозированным в состоянии пиелонефритического сморщивания, строма с очаговым фиброзом с лимфоцитарной инфильтрацией, фиброэластоз стенок артериальных сосудов среднего калибра. В жировой клетчатке ворот почки и в забрюшинной клетчатке наблюдается фиброз с инфильтрацией крупными округлыми клетками.

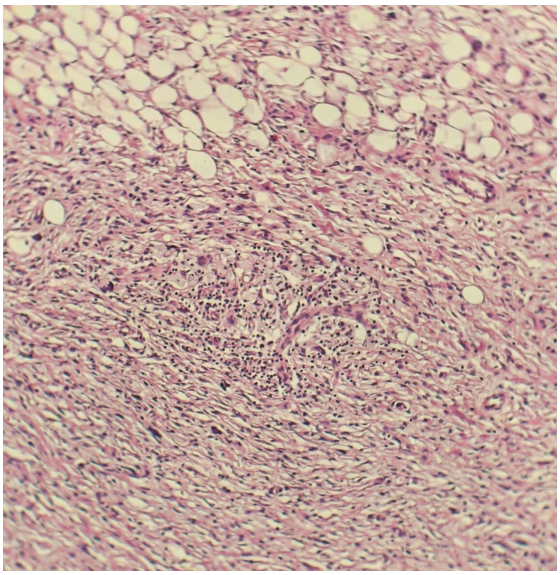
Стенка аорты при исследовании имеет атеросклеротические бляшки с атероматозом, обызвествлением, в адвентиции массивная инфильтрация уже описанными крупными клетками с зернистой светлой цитоплазмой. Костный мозг бедренных костей представлен жировой тканью с мелкими очагами кроветворения.

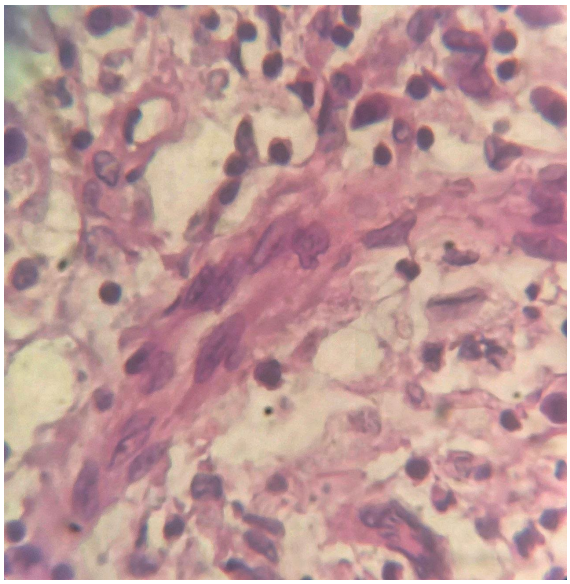
Таким образом, результаты гистопатологического исследования почки, сосудов, клетчатки, костей позволили подтвердить предположительный клинический диагноз. Во всех локализациях отмечены участки фиброза с инфильтрацией крупными округлыми клетками с прозрачной зернистой цитоплазмой.

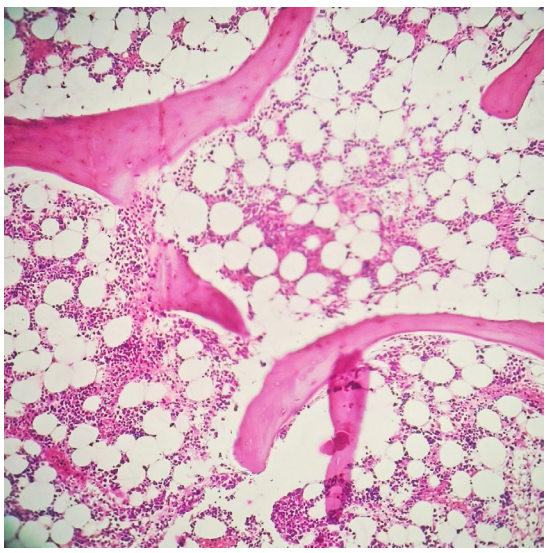
При аутопсии у пациентки был обнаружен гистиоцитоз Эрдгейма-Честера, приведший к разрушению костей, склерозу, нарушениям функций почек с последующей острой почечной недостаточностью. Данное заболевание через свои осложнения и явилось основной причиной смерти. При сравнении заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов имеет место их совпадение.

А. 

Б. 

В. 

Г. 

Д. 

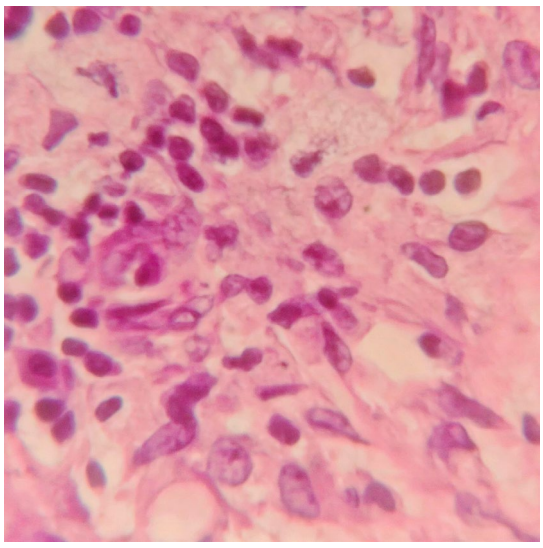
Е. 

Рис. 3. А- Эпикардиальная клетчатка: видны содержит участки фиброза с инфильтрацией крупными светлыми клетками, окраска Г+Э, х150; Б- Почки: склерозированные клубочки, строма с очаговым фиброзом, фиброэластоз стенок артериальных сосудов, окраска Г+Э, х150; В, Г- Жировая клетчатка ворот почки: фиброз с инфильтрацией крупными округлыми клетками, окраска Г+Э, х150, Гх400; Д, Е -Костный мозг бедренной кости представлен жировой тканью с мелкими очагами кроветворения, окраска Г+Э, Д- х150, Г-х400

Заключение

Болезнь Эрдгейма-Честера остается сложной для диагностики из-за редкости и вариабельности клинических проявлений. Описанный случай иллюстрирует типичную картину полиорганного поражения с преимущественным вовлечением костей, почек, сосудов и кожи. Ключевую роль в диагностике играют лучевые методы, выявляющие патогномоничные признаки: симметричный остеосклероз, «волосатую почку» и «обложенную аорту». Однако, как показано в работе, даже при наличии характерной клинико-рентгенологической картины окончательный диагноз часто требует морфологического подтверждения.

Особого внимания заслуживает связь БЭЧ с мутацией BRAF V600E, что определяет возможность таргетной терапии. В данном случае молекулярно-генетическое исследование не проводилось, что отражает реальные ограничения рутинной практики. Тем не менее, наличие типичных гистологических изменений (инфильтрация CD68+ гистиоцитами с липидной вакуолизацией) позволило верифицировать диагноз посмертно.

Дифференциальная диагностика БЭЧ должна проводиться с другими гистиоцитозами, идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом и лимфопролиферативными заболеваниями. Важным отличительным признаком является отсутствие поражения нижней полой вены и уретры, а также негативная реакция на лимфоидные маркеры (CD20, CD3).

Проведенный разбор случая подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода и повышения настороженности в отношении БЭЧ у пациентов с полисистемными поражениями неясного генеза. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии (включая таргетные препараты) могут улучшить прогноз и снизить летальность при этом тяжелом заболевании.

Список литературы

1. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M., et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. Med Pediatr Oncol. 1997;29(3):157-166.
2. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology. 2002;41(1):1-29. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01418.x
3. Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Павловская А. И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25.
4. Emile J.F., Abla O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytosis and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
5. Swerdlow S.H, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):57-66. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66.
7. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim–Chester disease: a rapidly evolving disease model. Leukemia. 2020;34(12):2840-2857. DOI: 10.1038/s41375-020-0944-4.
8. Chester W. Uber lipoid granulomatose. Virchows Arch (Pathol Anat Phys)1930;279:561–602.
9. Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, Sabbadini MG, Dagna L. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim–Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1691-1695. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202542.
10. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700-2703. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430140.
11. Sebolt-Leopold JS, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. Nat Rev Cancer. 2004;4(12):937–947. DOI: 10.1038/nrc1503.

12. Emile J-F, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim–Chester disease. Blood. 2014;124(19):3016-3019. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570937.
13. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. Cancer Discov. 2016;6(2):154-165. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913.
14. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim–Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135(22):1929-1945. DOI: 10.1182/blood.2019003507.
15. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al. Erdheim–Chester disease: clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine (Baltimore). 1996;75(3):157-169.
16. Bancroft LW, Berquist TH. Erdheim–Chester disease: radiographic findings in five patients. Skeletal Radiol. 1998;27(3):127-132.
17. Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim–Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. Radiology. 2006;238(2):632-639.
18. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim–Chester disease. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(1):53-59. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834ddb6a.
19. Scolaro JC, Peiris AN. The hairy kidney of Erdheim–Chester disease. Mayo Clin Proc. 2018;93(5):671-672. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.003.
20. Kraniotis P, Daoussis D. Periaortitis, hairy kidneys and bone lesions. Rheumatology (Oxford). 2016;55(12):2118-2119. DOI: 10.1093/rheumatology/kew331.
21. Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim–Chester disease. J Rheumatol. 2000;27(6):1550-1553.

УДК 616-006

ТЕРАТОМА ЯИЧНИКА

Т.В. Ларина, К.А. Комарова, В.Е. Дикамов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Самарская городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова, Самара, Россия

Научные руководители: доцент **Н.В. Исакова**, доцент **Т.В. Шувалова**

Резюме

Аналитическое исследование прижизненных гистологических препаратов пациентов гинекологического отделения №14 больницы им. Пирогова №1 в течение года. В данной работе проведен комплексный анализ структуры новообразований яичников на базе ГКБ им. Н.И. Пирогова №1 за период с декабря 2024 по декабрь 2025 года. Основное внимание уделено изучению патогенеза и морфологических особенностей зрелых тератом (дермоидных кист), развивающихся из тотипотентных зародышевых клеток. В статье рассмотрены факторы риска и клинические осложнения, такие как развитие анти-NMDA-рецепторного энцефалита при наличии в опухоли нервной ткани и снижение репродуктивного потенциала вследствие фиброза капсулы яичника. Результаты статистического исследования показали, что дермоидные кисты составляют 7,53% в структуре выявленных новообразований, при этом 66,6% случаев приходится на женщин наиболее активного репродуктивного возраста (20–39 лет). Гистологический анализ подтвердил доброкачественный характер опухолей и наличие производных всех трех зародышевых листков. Работа подчеркивает критическую важность ранней дифференциальной диагностики с использованием онкомаркеров и инструментальных методов (УЗИ, КТ) для выбора тактики своевременного лапароскопического лечения с целью сохранения фертильности пациенток.

Ключевые слова: тератома, дермоидная кисты, новообразования яичника, гистология, репродуктивное здоровье.

Тератома — это герминогенная опухоль, развивающаяся в результате отщепления одной из бластомер. В основе патогенеза тератомы лежит нарушение мейоза в тотипотентной зародышевой клетке[1]. Дермоидные кисты способны малигнизировать, что является их в основном отличительной чертой, с образованием тератобластомы. Тератомы, содержащие нервную ткань, могут инициировать аутоиммунный ответ с наработкой антител, тропных к NR1- и/или NR2B-субъединицам NMDA-рецептора, селективно связывающего N-метил-D-аспартат. Эта аутоиммунная реакция проявляется психоневрологическим дефицитом в виде угнетения сознания, ухудшения памяти, головной боли, непроизвольных движений ртом и ногами, судорог, бессонницы[2].

К факторам риска развития тератом относятся: позднее начало менструаций с их нерегулярностью, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе кистозной тератомы, бесплодие, занятия спортом в подростковом возрасте, это связано с ановуляторными менструальными циклами[3]. Эти опухоли чаще всего односторонние и поражают правый яичник (72 %), а в 12 % случаев являются двусторонними[4].

Тератомы варьируют по размеру от нескольких см. до более 39 см в размере, при этом 80 % из них имеют размер 10 см или меньше[5] и обычно содержат хорошо дифференцированные энто-, экто- и мезодермальные ткани. Макроскопически зрелые тератомы представляют собой однокамерные кисты, которые не имеют характерной формы, поскольку зависят от микроскопической неоднородности содержимого. Они также могут иметь перегородки и заметный выступ, называемый узелком Рокитанского. Зубы, кости и большая часть волос зрелой тератомы, которые легко идентифицируются при макроскопическом исследовании, образуются из этой структуры. Полость опухоли в основном состоит из кожного сала, кератина и содержит плавающие волосы, в то время как стенка кисты обычно состоит из плоского эпителия и снаружи покрыта стромой яичника. 90% зрелых тератом содержат мезодермальную ткань, такую как жир, который находится в жидком состоянии при температуре тела и затвердевает при комнатной температуре. Также может присутствовать энтодермальная ткань, такая как реснитчатый или муцинозный эпителий.

Морфологический случай

Так как тератома яичника, развивается из тотипотентных зародышевых клеток, которые находятся в яичнике, то эти клетки обладают способностью дифференцироваться во все типы тканей организма. В норме зародышевые клетки участвуют в формировании гамет, но при развитии тератомы они начинают неорганизованную дифференцировку вне обычного эмбрионального пути. Этот процесс приводит к формированию случайного набора зрелых тканей, представляющих различные зародышевые листки.

На микрофотографиях зрелой дермоидной кисты хорошо визуализируются дифференциации всех трех зародышевых листков.

На рисунке 2 визуализируется продольный срез волосяного фолликула, многослойный плоский ороговевающий эпителий с сальными железами. Приведенные структуры являются производными эктодермальной ткани.

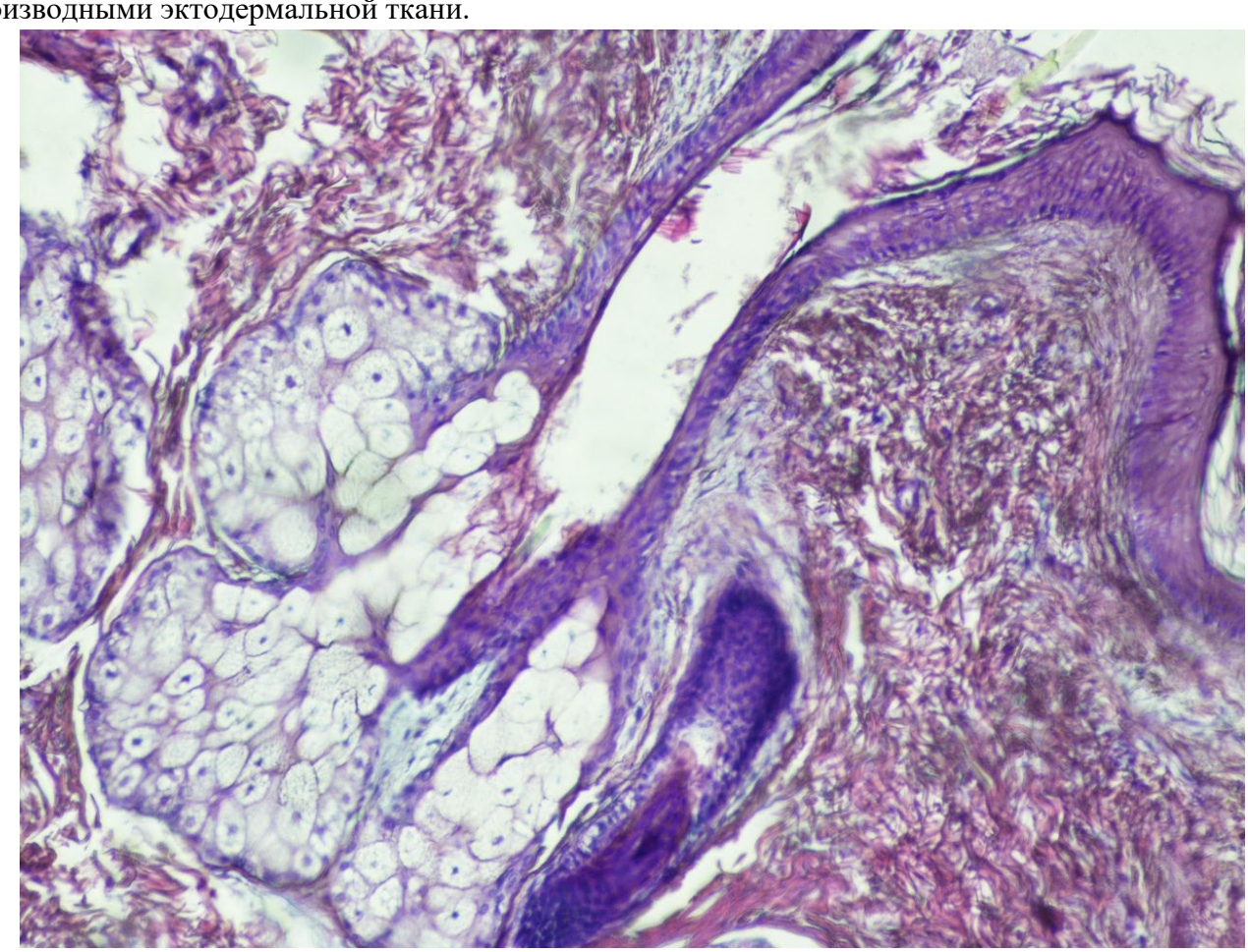


Рис. 1. Тератома. Сальные железы, окраска: гематоксилин и эозин, х400.

Развитие тератомы у девушек репродуктивного возраста может существенно снизить их фертильность, вплоть до первичного бесплодия. На рисунке 2 изображена гистология нормального яичника, в то время как на рисунке 3 изображен яичник 20-летней пациентки. Мы можем наблюдать толстую, фиброзную капсулу яичника, через которую яйцеклетки с трудом будут овулировать. Само количество яйцеклеток критически низкое, относительно гистологии здорового яичника. Корковый слой сформирован неправильно.

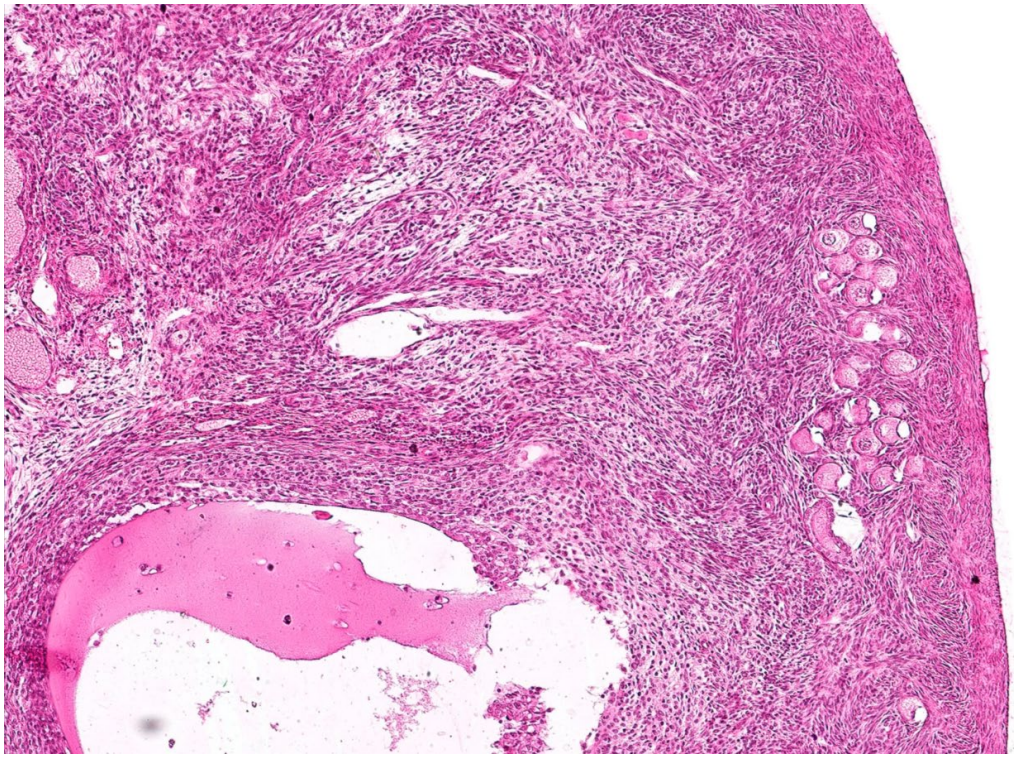


Рис. 2. Яичник. Корковый слой фолликула, окраска: гематоксилин и эозин, х200.

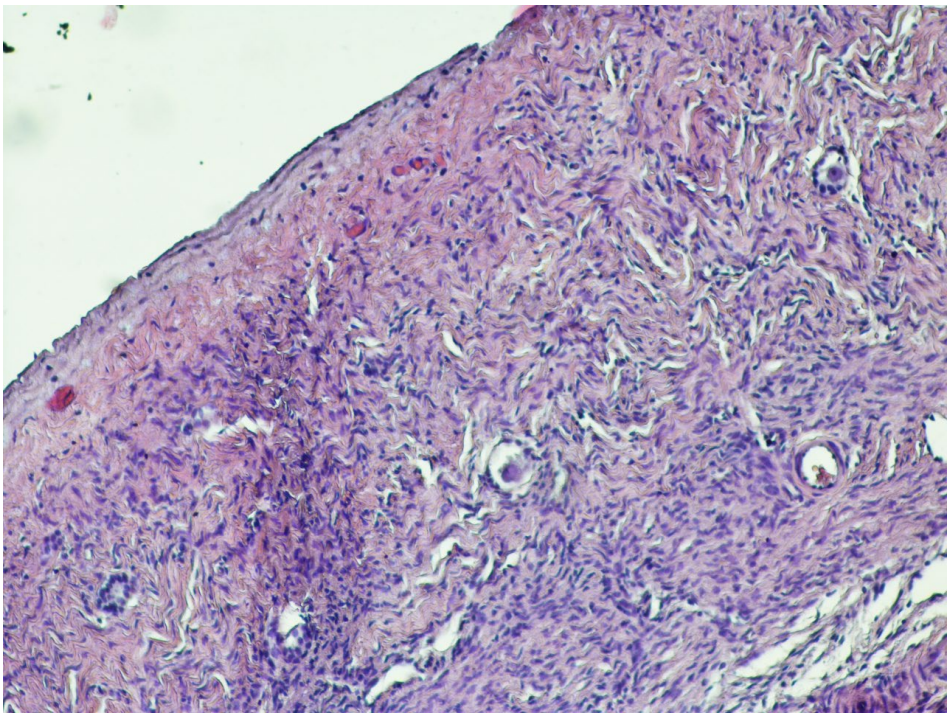


Рис. 3. Тератома. Корковый слой яичника, окраска: гематоксилин и эозин, х200.

Наличие в тератоме нервных волокон, как указано на рисунке 4, может привести к аутоиммунному ответу, сопровождающемуся угнетением сознания, ухудшенем памяти, головной болью, как уже было сказано ранее.

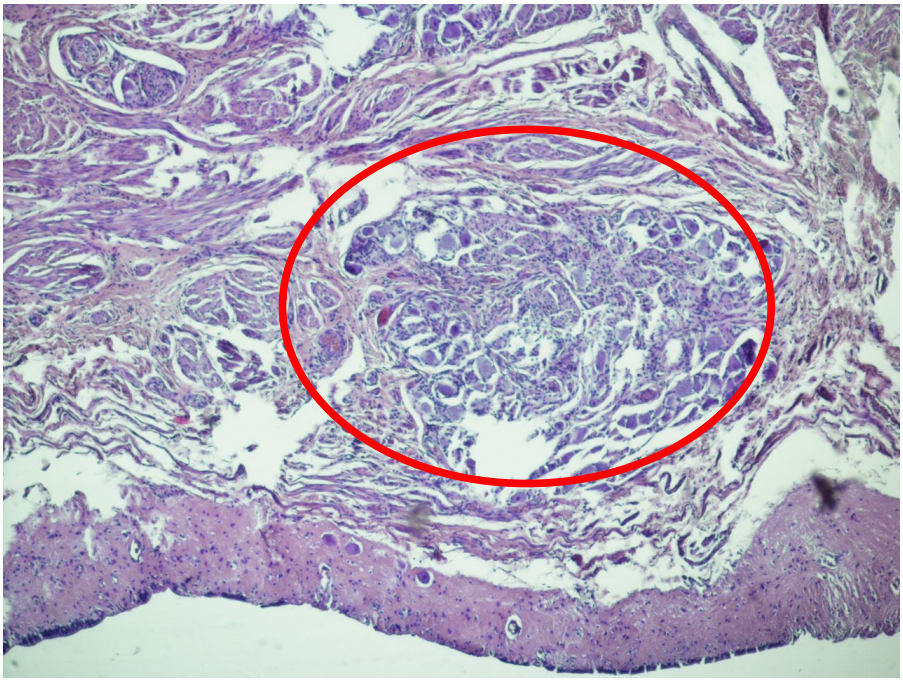


Рис. 4. Тератома. Нервное волокно, окраска: гематоксилин и эозин, х200.

При большом увеличении нервного волокна, на рисунке 5, можно увидеть, что нервные клетки находятся в состоянии дистрофии.

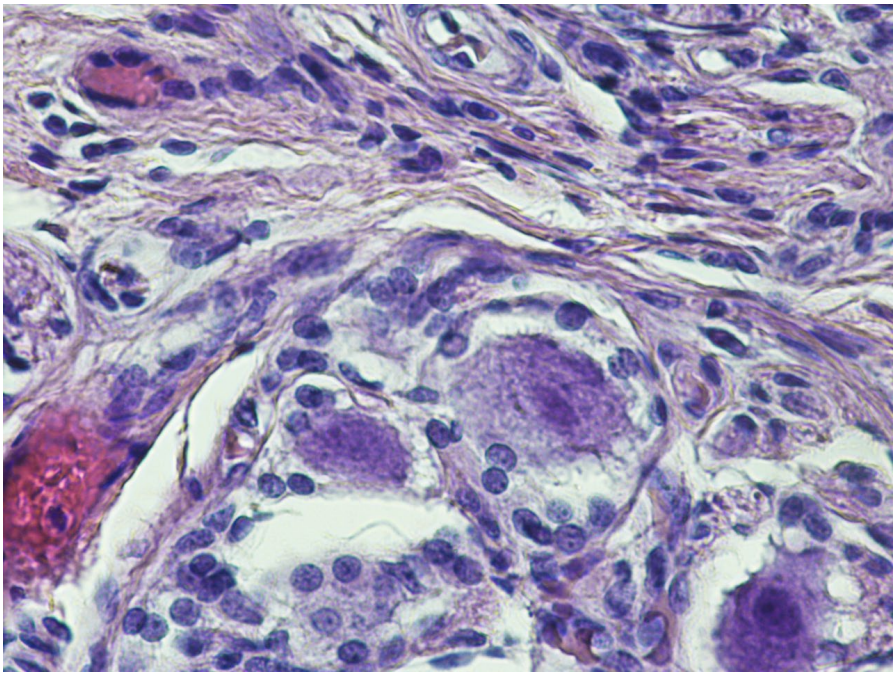


Рис. 5. Тератома. Нервные клетки, окраска: гематоксилин и эозин, х400.

Таким образом, микроскопическая картина свидетельствует о хорошо дифференцированной доброкачественной опухоли, содержащей фрагменты различных зрелых тканей, образовавшихся в результате неорганизованной, но полной дифференцировки зародышевых клеток. Отсутствие клеточной атипии и митотической активности подтверждает ее доброкачественность.

В ходе статистического анализа прижизненных гистологических препаратов пациентов больницы им. Пирогова №1 в течение года (с 01.12.2024-01.12.2025) была проведена дифференцировка больных по типам новообразований. (табл. 1).

Табл. 1. Распределение числа больных по типам новообразований

Тип новообразования	Абсолютное число	Процент от общего (%)
Киста желтого тела	109	45,60
Эндометриоидная киста	37	15,47
Фиброзная киста	20	8,37
Дермоидная киста	18	7,53
Серозная киста	15	6,28
Серозная цистаденома	15	6,28
Фолликулярная киста	10	4,18
Фиброма	4	1,67
Цистаденома	3	1,26
Цистаденофиброма	2	0,84
Муцинозная цистаденома	2	0,84
Кистома	1	0,42
Серозно-муцинозная цистаденома	1	0,42
Муцинозная киста	1	0,42
Гонадобластома	1	0,42
Всего	239	100,0

Среди больных, представленных в таблице, пациенты с дермоидной кистой (7,53%) имеют вариабельную возрастную группу. (табл. 2).

Табл. 2. Распределение пациентов с диагнозом «Дермоидная киста яичника» по возрастной группе.

Возрастная группа (лет)	Число случаев	Доля (%)
19 и младше	1	5,6
20–29	6	33,3
30–39	6	33,3
40–49	3	16,7
50–59	2	11,1
Всего	18	100

Дифференциальная диагностика дермоидной кисты в лаборатории заключается в использовании основного онкомаркера — АФП (альфа-фетопротеин), который синтезируется клетками опухоли эндодермального синуса. В качестве инструментальной диагностики при данной патологии используют ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и рентгенографию. На КТ незрелые тератомы визуализируются как гетерогенные солидные или кистозные массы, как правило, с односторонней локализацией. При проведении УЗИ органов малого таза в режиме доплерографии солидные компоненты в незрелой тератоме могут не иметь признаков кровотока или могут регистрироваться небольшие зоны васкуляризации[6]. Лечение некоторых незрелых тератом может дополняться химиотерапией[7], а основным методом лечения на сегодняшний момент является лапароскопическое удаление тератомы.

Заключение

В контексте современной медицины онкологические заболевания женской репродуктивной

системы представляют собой актуальную и многогранную проблему, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению. Примечательно, что средний возраст манифестации онкологических патологий данной локализации приходится на репродуктивный период женщин, охватывающий возрастной диапазон от 20 до 39 лет. Этот факт имеет важное клиническое значение, поскольку он сопряжен с морфофункциональными изменениями в структуре яичников, что, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на репродуктивный потенциал пациенток.

Список литературы:

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

2. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2021. 512 p.

3. Prabhu S, Singh S. Ovarian Teratoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325/ (accessed: 23.02.2026).

4. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

5. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A challenging question for gynecologic oncologists. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:92-98.

6. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Скапенков И.Н., и др. Особенности дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей яичников у девочек (клинический случай незрелой тератомы яичника). Педиатрическая фармакология. 2023;20(3):256-260. doi:10.15690/pf.v20i3.2585.

7. Вяльцева М.А. Незрелая тератома яичника. В: I Всероссийская научно-практическая конференция «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы»: сборник материалов. Самара; 2020. с. 239-243.

УДК 340.624.4.6-053.31

ВЛИЯНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ПОГРЕШНОСТЕЙ НА ОЦЕНКИ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ МЕТОДОМ HENSSGE

Г.В. Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Кафедра судебной медицины

Резюме

Целью исследования явилась разработка единого метода для оценки совокупного влияния всех ключевых метрологических погрешностей на неопределенность определения давности наступления смерти по стандартному методу C. Henssge. В работе выявлен и преодолен фундаментальный методологический пробел предыдущих исследований — изолированный анализ влияния таких факторов, как масса тела, корректирующий фактор и температура, без учета их взаимосвязи в математической модели. Для решения этой задачи на основе аппарата полного дифференциала предложен новый аналитический подход, позволяющий количественно оценить как парциальный, так и суммарный вклад погрешностей измерений в итоговую ошибку расчета. Установлены четкие границы применимости метода Henssge; показано, что его надежность критически снижается на ранних стадиях посмертного периода, когда температура тела еще значительно не снизилась. Практическим результатом стала реализация данного подхода в виде специализированного программного обеспечения. Этот инструмент позволяет эксперту автоматизировать комплексный анализ неопределенности, получая детализированную метрику точности и обеспечивая объективную верификацию расчетов давности наступления смерти для каждого конкретного случая в судебно-медицинской практике.

Ключевые слова: давность наступления смерти, метод Henssge, метрологические погрешности, ошибки оценок, компьютерная программа.

THE INFLUENCE OF MEASUREMENT UNCERTAINTIES ON POSTMORTEM INTERVAL ESTIMATES USING HENSSGE'S METHOD

G.V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara, Russia
Department of Forensic Medicine

Abstract

The aim of the study was to develop a unified method for assessing the combined influence of all key measurement uncertainties on the estimation of the postmortem interval using the standard C. Henssge method. The work identified and addressed a fundamental methodological gap in previous research - the isolated analysis of factors such as body weight, corrective factor, and temperature without considering their interrelation within the mathematical model. To solve this problem, a new analytical approach based on the total differential was proposed, enabling the quantitative assessment of both partial and total contributions of measurement errors to the overall calculation error. Clear limits of applicability for the Henssge method were established; it was demonstrated that its reliability critically decreases during the early postmortem period when body temperature has not yet significantly dropped. A practical outcome was the implementation of this approach as specialized software. This tool allows experts to automate comprehensive uncertainty analysis, obtaining a detailed accuracy metric and ensuring objective verification of postmortem interval calculations for each specific case in forensic medical practice.

Key words: postmortem interval, Henssge method, measurement uncertainties, estimation errors, computer program.

В судебно-медицинской практике определение давности наступления смерти (ДНС) по температуре тела остается ключевым методом, а модель C. Henssge признана его мировым

стандартом [1-3]. Ее популярность обусловлена оптимальным балансом достоверности и практичности, а также наличием обширных эмпирических данных о погрешностях в различных условиях [1, 4]. Однако эта эмпирическая база, закрепившая восприятие метода как окончательного, долгое время маскировала фундаментальную проблему – отсутствие строгого метрологического обоснования установленных им временных границ [5-9].

Первым системным исследованием неопределенности метода Henssge с метрологических позиций стала работа группы M. Hubig [10]. Их анализ выявил, что основными источниками ошибок являются не только измерения температуры тела, но и погрешности в определении начальной температуры трупа и температуры окружающей среды, а также массы тела и корректирующего фактора [10-12]. Кроме того, было доказано, что интуитивно применяемая многократная термометрия во времени и пространстве не только не гарантирует повышения точности, но и может ухудшить оценку ДНС из-за накопления стохастических ошибок [13].

Несмотря на свою значимость, эти исследования содержат ряд методологических ограничений. В частности, влияние ошибок массы тела и корректирующего фактора анализировалось изолированно, без учета их взаимосвязи, а для оценки погрешности корректирующего фактора использовалась приближенная формула, а не ее точный аналог. Также отсутствовал аналитический аппарат для оценки совокупного влияния всех метрологических погрешностей на итоговую неопределенность ДНС.

В этой связи целью настоящего исследования явилась разработка единого метода, позволяющего оценить как парциальный вклад каждой погрешности, так и их совокупное влияние на ошибку определения ДНС по методу Henssge.

Аналитический вывод формул, реализующий эту цель, основан на учете функциональной связи между параметрами модели, которая в отличие от закона Marshall-Hoare учитывает дополнительную информацию о наличии прямой пропорциональности между константами охлаждения и температурного плато:

$$p = mk\,, \qquad (1)$$

где p и k – константы температурного плато и охлаждения, $ч^{-1}$, а m – коэффициент пропорциональности, в зависимости от типа диагностической точки и внешней температуры принимающий одно из трех возможных значений.

С учетом условия (1) закон Marshall-Hoare принимает вид:

$$\frac{m}{m-1}e^{-kt} - \frac{1}{m-1}e^{-mkt} - \frac{T-T_a}{T_0-T_a} = 0\,, \qquad (2)$$

где T и T_0 – текущая и начальная температуры трупа, ºС; T_a – внешняя температура.

Разрешить ограничения модели M. Hubig и др. можно, рассматривая закон (2) как неявно заданную функцию

$$t = f\left(m,k,T,T_a,T_0\right). \qquad (3)$$

Частные производные функции (3) равны:

$$\frac{\partial t}{\partial k} = -\frac{t}{k}, \qquad (4)$$

$$\frac{\partial t}{\partial m} = \frac{e^{kt}\left(k\left(t-mt\right)-1\right)+e^{mkt}}{km\left(m-1\right)\left(e^{kt}-e^{mkt}\right)}, \qquad (5)$$

$$\frac{\partial t}{\partial T} = -\frac{\left(m-1\right)e^{kt(m+1)}}{km\left(T_a-T_0\right)\left(e^{kt}-e^{mkt}\right)}, \qquad (6)$$

$$\frac{\partial t}{\partial T_a} = -\frac{\left(m-1\right)\left(T_0-T\right)e^{kt(m+1)}}{km\left(T_a-T_0\right)^2\left(e^{mkt}-e^{kt}\right)}, \qquad (7)$$

$$\frac{\partial t}{\partial T_0} = \frac{(m-1)(T_a - T)e^{kt(m+1)}}{km(T_a - T_0)^2(e^{kt} - e^{mkt})}. \qquad (8)$$

Тогда предельная абсолютная ошибка ДНС по методу C. Henssge вычисляется как

$$\Delta_t = \left|\frac{\partial t}{\partial k}\right|\Delta_k + \left|\frac{\partial t}{\partial m}\right|\Delta_m + \left|\frac{\partial t}{\partial T}\right|\Delta_T + \left|\frac{\partial t}{\partial T_a}\right|\Delta_{T_a} + \left|\frac{\partial t}{\partial T_0}\right|\Delta_{T_0}, \qquad (9)$$

а ее дисперсия при отсутствии взаимной коррелированности аргументов (3) определяется формулой:

$$\sigma_t^2 = \left(\frac{\partial t}{\partial k}\right)^2\sigma_k^2 + \left(\frac{\partial t}{\partial m}\right)^2\sigma_m^2 + \left(\frac{\partial t}{\partial T}\right)^2\sigma_T^2 + \left(\frac{\partial t}{\partial T_a}\right)^2\sigma_{T_a}^2 + \left(\frac{\partial t}{\partial T_0}\right)^2\sigma_{T_0}^2, \quad (10)$$

где Δ – абсолютная ошибка.

Поскольку предложенные C. Henssge уравнения, в отличие от исходного закона Marshall-Hoare предполагают отрицательные значения корректирующего фактора, то для ректальной температуры в формулах (2) - (10) вместо константы охлаждения следует брать ее абсолютное значение, вычисляемое с учетом уточненного уравнения:

$$k = \left|-3,24596e^{-0,89959 f_{70}}(M^{-0,625} - 0,028) - 0,007\right|, \qquad (11)$$

где f_{70} – значение поправочного коэффициента для трупа массой 70 кг [1-3].

Рассматривая (11) как функцию, описывающую зависимость константы k от веса тела M и корректирующего фактора f_{70}, можно вычислить влияние ошибок измерения указанных аргументов на погрешности оценок k:

$$\Delta_k = \left|\frac{2,02873e^{-0,89959 f_{70}}}{M^{1,625}}\right|\Delta_M + \left|2,92003e^{-0,89959 f_{70}}\left(M^{-0,625} - 0,028\right)\right|\Delta_{f_{70}}, \qquad (12)$$

$$\sigma_k^2 = \left(\frac{2,02873e^{-0,89959 f_{70}}}{M^{1,625}}\right)^2\sigma_M^2 + \left(2,92003e^{-0,89959 f_{70}}\left(M^{-0,625} - 0,028\right)\right)^2\sigma_{f_{70}}^2. \qquad (13)$$

Зная величину ошибки поправочного коэффициента, несложно вычислить парциальное и суммарное влияние всех видов метрологических погрешностей на результат определения ДНС по методу C. Henssge.

Пример

Труп массой 90 кг без одежды обнаружен в помещении с постоянной температурой воздуха 18,0 °C. Ректальная температура трупа 30,0 °C. Необходимо определить ДНС и степень неопределенности ее оценки, обусловленную метрологическими погрешностями термометрии трупа и внешней среды, равными соответственно 0,1 и 1 °C, ошибкой оценки начальной температуры трупа, равной 0,5 °C, погрешностями корректирующего фактора и коэффициента пропорциональности m, равными 0,1 и 0 соответственно, а также ошибкой измерения веса трупа, равной 1 кг.

Корректирующий фактор для обнаженного трупа в помещении равен 1,0. Какие-либо адаптации корректирующего фактора для заданных условий не проводятся. Согласно (11)

$$k = \left|-3,24596e^{-0,89959\cdot 1}(90^{-0,625} - 0,028) - 0,007\right| = 0,04933 \text{ ч}^{-1}.$$

Поскольку температура окружающей среды меньше 23,2 °C, то константу m следует брать равной 5. ДНС находим, решая уравнение

$$\frac{5}{5-1}e^{-0,04933\cdot t} - \frac{1}{5-1}e^{-5\cdot 0,04933\cdot t} - \frac{30-18}{37,2-18} = 0,$$

корень которого равен 13,782 ч.

В соответствии с (12) предельная ошибка константы охлаждения, обусловленная влиянием погрешностей измерения веса тела и корректирующего фактора составляет

$$\Delta_k = \left|\frac{2,02873e^{-0,89959}}{90^{1,625}}\right| + \left|2,92003e^{-0,89959}\left(90^{-0,625} - 0,028\right)\right|\cdot 0,1 = 0,00436 \text{ ч}^{-1}.$$

Производные (4) – (8) равны

$$\frac{\partial t}{\partial k} = -\frac{13,782}{0,04933} = -279,393 \text{ ч}^2,$$

$$\frac{\partial t}{\partial m} = \frac{e^{0,04933\cdot 13,782}\cdot\left(0,04933\cdot(13,782-5\cdot 13,782)-1\right)+e^{5\cdot 0,04933\cdot 13,782}}{0,04933\cdot 5\cdot 4\cdot\left(e^{0,04933\cdot 13,782}-e^{5\cdot 0,04933\cdot 13,782}\right)} = -0,819 \text{ ч},$$

$$\frac{\partial t}{\partial T} = -\frac{(5-1)\cdot e^{0,04933\cdot 13,782\cdot(5+1)}}{0,04933\cdot 5\cdot(18-37,2)\cdot\left(e^{0,04933\cdot 13,782}-e^{5\cdot 0,04933\cdot 13,782}\right)} = -1,785 \text{ ч/°C},$$

$$\frac{\partial t}{\partial T_a} = -\frac{(5-1)\cdot(37,2-30)\cdot e^{0,04933\cdot 13,782\cdot(5+1)}}{0,04933\cdot 5\cdot(18-37,2)^2\cdot\left(e^{5\cdot 0,04933\cdot 13,782}-e^{0,04933\cdot 13,782}\right)} = -0,669 \text{ ч/°C},$$

$$\frac{\partial t}{\partial T_0} = \frac{(5-1)\cdot(18-30)\cdot e^{0,04933\cdot 13,782\cdot(5+1)}}{0,04933\cdot 5\cdot(18-37,2)^2\cdot\left(e^{0,04933\cdot 13,782}-e^{5\cdot 0,04933\cdot 13,782}\right)} = 1,115 \text{ ч/°C}.$$

Совокупное влияние заданных метрологических ошибок находим, суммируя:

$$\Delta_t = 279,393\cdot 0,00436 + 0,819\cdot 0 + 1,785\cdot 0,1 + 0,669\cdot 1 + 1,115\cdot 0,5 = 2,623 \text{ ч}.$$

Разделив заданные предельные ошибки на 4, вычисляем их стандартные отклонения. Произведения стандартных отклонений метрологических ошибок на квадраты соответствующих частных производных равны:

$$\left(\frac{\partial t}{\partial T}\right)^2 \sigma_T^2 = (-1,785)^2\cdot(0,1/4)^2 = 1,991\cdot 10^3 \text{ ч}^2,$$

$$\left(\frac{\partial t}{\partial T_a}\right)^2 \sigma_{T_a}^2 = (-0,669)^2\cdot(1/4)^2 = 0,028 \text{ ч}^2,$$

$$\left(\frac{\partial t}{\partial T_0}\right)^2 \sigma_{T_0}^2 = 1,115^2\cdot(0,5/4)^2 = 0,019 \text{ ч}^2,$$

$$\left(\frac{\partial t}{\partial m}\right)^2 \sigma_m^2 = (-0,819)^2\cdot(0/4)^2 = 0 \text{ ч}^2,$$

$$\left(\frac{\partial t}{\partial k}\right)^2 \sigma_k^2 = (-279,393)^2\cdot(0,00436/4)^2 = 0,093 \text{ ч}^2,$$

Отсюда суммарная дисперсия ошибок определения ДНС методом C. Henssge, обусловленная метрологическими погрешностями всех типов, равна:

$$\sigma_t^2 = 1,991\cdot 10^3 + 0,028 + 0,019 + 0,093 = 0,142 \text{ ч}^2.$$

Таким образом, $\sigma_t = \sqrt{0,142} = 0,377$ ч.

Для удобства практического применения разработанный аналитический метод был реализован в формате программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации № 2025697963). Программа предназначена для определения давности наступления смерти на основе феноменологических уравнений охлаждения тела Marshall-Hoare и Henssge, включая модификации для ректальной и краниоэнцефальной температуры, и получения детализированной метрики точности этого определения. Программа вычисляет корни уравнений охлаждения методом Ньютона и проводит комплексный анализ неопределенности, количественно оценивая влияние погрешностей исходных измерений (температур трупа и внешней среды, массы тела, эмпирических констант) на итоговый результат через расчет парциальных абсолютных предельных ошибок и их дисперсий. Дополнительно по методу Henssge оцениваются стандартное отклонение и абсолютный предельный интервал ошибки определения давности смерти, причем для безразмерной температуры менее 0,2 эти значения вычисляются по полиномиальным регрессионным аппроксимациям [14]. Программа предназначена для использования в судебно-медицинской экспертной практике в качестве инструмента, обеспечивающего объективную и количественную верификацию точности расчетов

ДНС.

Следует отметить, что полученные С. Henssge методом ректальной термометрии ошибки оценок ДНС при значениях безразмерной температуры

$$Q = (T - T_a)/(T_0 - T_a)$$

в диапазоне $0{,}1 < Q < 0{,}998$ намного больше своих расчетных значений при любых возможных метрологических погрешностях (рис. 1). Это свидетельствует о наличии существенных отклонений оценок модели (1) от их истинных значений даже при отсутствии погрешностей, связанных с проведением измерительных процедур.

Данный результат закономерен, поскольку модель (1) по своей сути является регрессионной, позволяющей оценивать ее константы в соответствии с весом и типом условий нахождения трупа. Эти внутрикластерные оценки, хотя и превосходят по своей точности общепопуляционные, но не лишены случайных ошибок, поскольку не учитывают всего множества факторов, определяющих процесс остывания трупа.

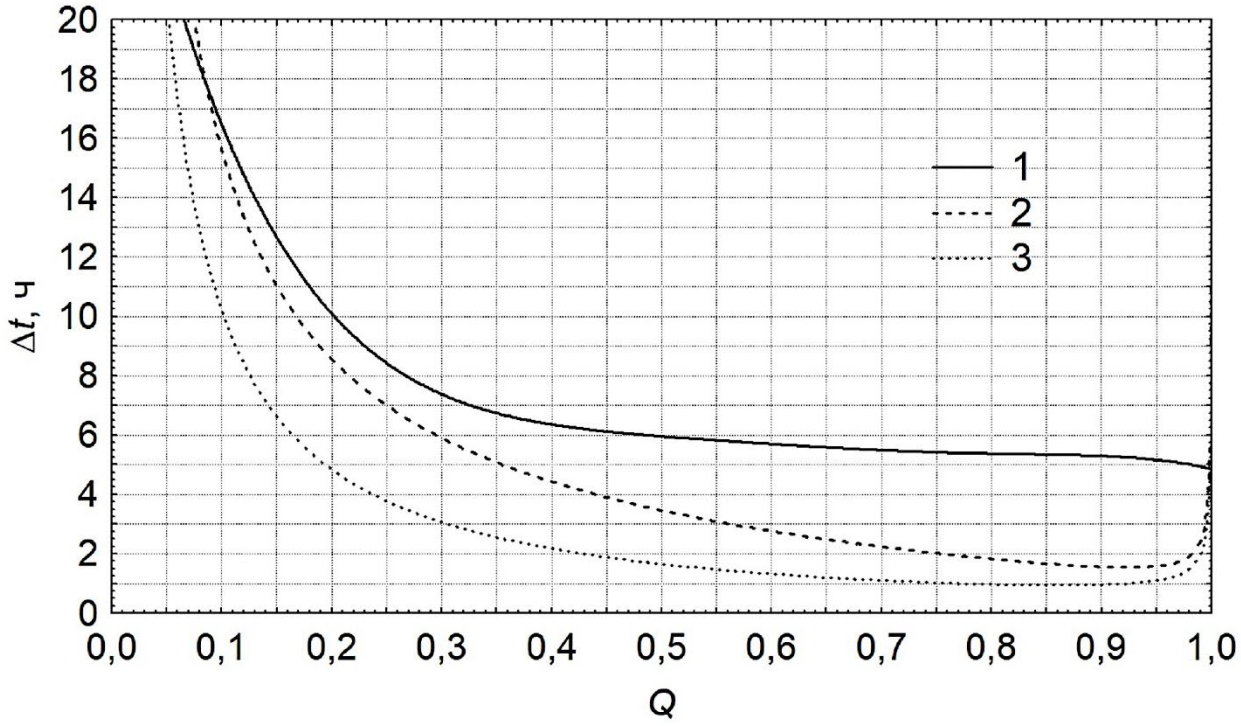


Рисунок 1. Влияние метрологических погрешностей на ошибку определения ДНС методом С. Henssge по данным ректальной термометрии трупа массой 90 кг в при $f = 1$, $T_a = 18$ °С и $T_0 = 37{,}2$ °С. Условные обозначения: 1 – здесь и на рисунке 2 предельная абсолютная ошибка оценок ДНС согласно регрессионной аппроксимации [14] экспериментальных данных С. Henssge, ч; 2 – расчетная предельная абсолютная ошибка оценок ДНС при $\Delta_f = 0{,}1$, $\Delta_M = 1$ кг; $\Delta_{T_a} = 1$ °С, $\Delta_T = 0{,}1$ °С, $\Delta_{T_0} = 0{,}5$ °С, 3 - расчетная предельная абсолютная ошибка оценок ДНС при $\Delta_f = 0$, $\Delta_M = 0{,}1$ кг, $\Delta_T = 0{,}01$ °С и тех же Δ_{T_a} и Δ_{T_0}.

Отклонения модельных оценок (1) от своих истинных значений также обусловлены наличием ошибок оценки коэффициента пропорциональности m, входящего в структуру всех уравнений С. Henssge. Вычислить парциальное влияние ошибок значений данного коэффициента без проведения дополнительных исследований затруднительно. Однако можно вычислить совместное влияние ошибок оценок константы охлаждения k и коэффициента пропорциональности m на неопределенность метода С. Henssge:

$$\left|\frac{\partial t}{\partial k}\right|\Delta_k + \left|\frac{\partial t}{\partial m}\right|\Delta_m = \Delta_t - \left|\frac{\partial t}{\partial T}\right|\Delta_T - \left|\frac{\partial t}{\partial T_a}\right|\Delta_{T_a} - \left|\frac{\partial t}{\partial T_0}\right|\Delta_{T_0}.$$

Это неучтенное в рассмотренном примере влияние, видимо, представляет собой площадь рисунка, ограниченную сверху кривой 1, а снизу – кривыми 2 или 3 (см. рис. 1).

При $Q \le 0{,}1$ и $Q \ge 0{,}998$ влияние только метрологических погрешностей любой величины на метод C. Henssge становится настолько сильным, что расчетные значения ошибок оценок ДНС начинают намного превышать экспериментальные (см. рис. 1). Это ограничивает область применения метода C. Henssge неравенством $0{,}1 < Q < 0{,}998$.

Изолированное повышение точности термометрии трупа не приводит к существенному уменьшению ошибок метода C. Henssge (см. рис. 1). Кроме того, влияние погрешностей термометрии и взвешивания трупа до 0,2 °C и 0,5 кг соответственно уже учтено в номограммах C. Henssge, поскольку имело место в ходе его экспериментов [1].

В отличие от уравнений C. Henssge, предназначенных для анализа ректальных температурных профилей, значения констант охлаждения и температурного плато в уравнении для краниоэнцефальной температуры являются общепопуляционными. По этой причине необъясняемая метрологическими погрешностями часть ошибок определения ДНС по краниоэнцефальной температуре еще больше, чем по ректальной (рис. 2).

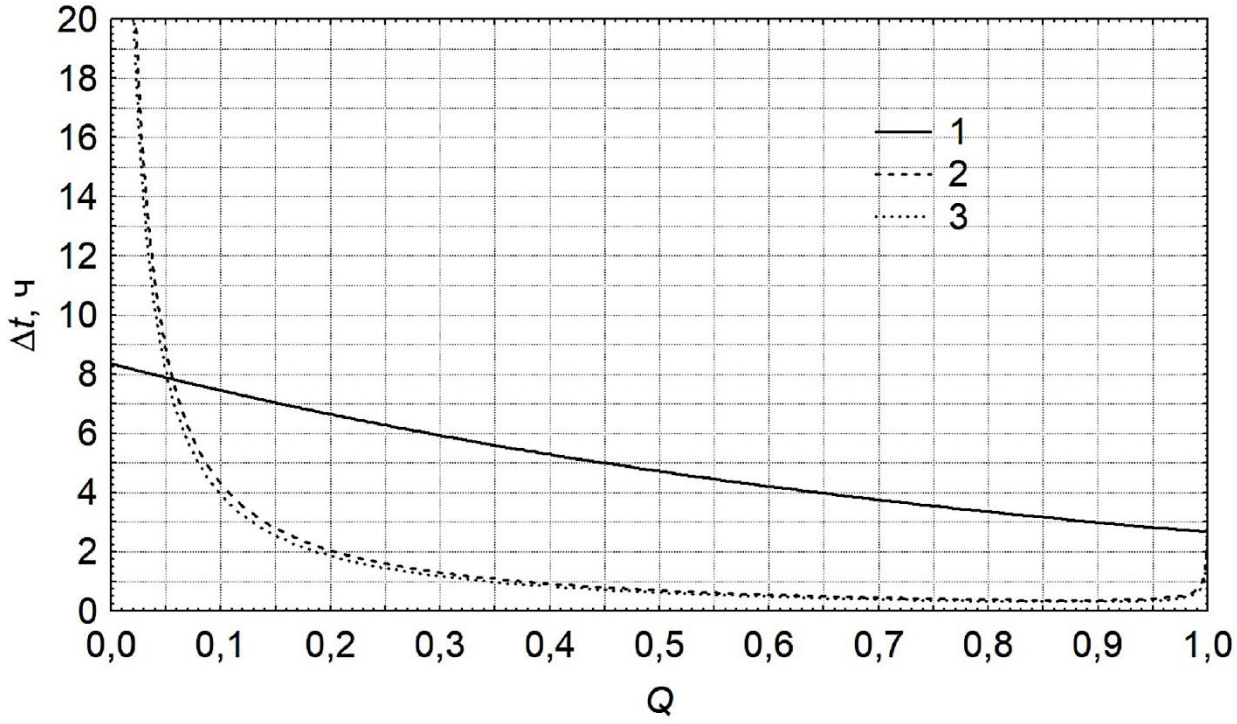


Рисунок 2. Суммарное влияние метрологических погрешностей на ошибку определения ДНС методом C. Henssge по данным краниоэнцефальной термометрии при T_a = 18 °C и T_0 = 37,2 °C. Условные обозначения: 2 – расчетная предельная абсолютная ошибка определения ДНС при $\Delta_T = 0{,}1$ °C; $\Delta_{T_a} = 1$ °C, $\Delta_{T_0} = 0{,}5$ °C; 3 - расчетная предельная абсолютная ошибка определения ДНС при $\Delta_T = 0{,}01$ °C и тех же Δ_{T_a} и Δ_{T_0}.

Таким образом, в силу приближенного характера уравнений C. Henssge этот метод характеризуется наличием погрешностей оценок ДНС, неустранимых исключением метрологических ошибок и особенно значительных при нестандартных условиях охлаждения.

Метод C. Henssge противопоказан при значениях безразмерной температуры $Q \le 0{,}1$ и $Q \ge 0{,}998$, поскольку в указанных областях влияние метрологических погрешностей на оценки ДНС

резко возрастает, но не учитывается. При остальных значениях Q на практике достаточно не превышать погрешность термометрии трупа более 0,1 °C, а его веса более 0,5 кг.

Дальнейшее совершенствование феноменологических моделей может быть связано с поиском методов конкретизации процесса охлаждения трупа в любых уникальных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование позволило разработать единый аналитический подход к оценке неопределенности определения ДНС по методу C. Henssge, учитывающий совокупное влияние ключевых метрологических погрешностей. В отличие от предыдущих работ, в которых такие факторы, как масса тела и корректирующий фактор, рассматривались изолированно, предложенная модель на основе полного дифференциала неявной функции позволила оценить их взаимосвязанный вклад в итоговую ошибку расчета, а также использовать точные, а не приближенные формулы.

Основным результатом стала систематизация и количественная оценка границ применимости классического метода Henssge. Было установлено, что, помимо инструментальных погрешностей, на результат существенно влияет приближенный характер самих расчетных уравнений, что проявляется в расхождении между экспериментальными и расчетными ошибками. Это особенно выражено для краниоэнцефальной температуры, где константы являются общепопуляционными. Критической областью, где метод теряет надежность, являются малые значения безразмерной температуры ($Q <$ 0,1), поскольку влияние даже незначительных погрешностей здесь резко возрастает.

Для практического применения в стандартных условиях ($Q > 0{,}1$) при ректальной термометрии достаточной точностью являются погрешность измерения температуры тела не более 0,1 °C и взвешивания — не более 0,5 кг, что уже учтено в оригинальных номограммах Henssge. Изолированное повышение точности термометрии не приводит к существенному улучшению оценки, так как ограничение задается самой моделью. Таким образом, метод требует информированного применения с обязательной проверкой на соответствие условию $Q > 0{,}1$ и оценкой метрологической составляющей ошибки.

Разработанный вычислительный алгоритм и программная реализация предоставляют эксперту практический инструмент для такого комплексного анализа неопределенности в каждом конкретном случае, повышая объективность заключения. Перспективой дальнейшего развития феноменологических моделей видится не столько увеличение точности измерений, сколько создание адаптивных методов, позволяющих конкретизировать константы охлаждения для уникальных нестандартных условий.

Список литературы:

1. Henssge C. Death time estimation in case work. I. The rectal temperature time of death nomogram. Forensic Sci Int. 1988;38(3-4):209-236. doi: 10.1016/0379-0738(88)90168-5

2. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death in the early post-mortem period. Forensic Sci Int. 2004;144(2-3):167-175. doi: 10.1016/j.forsciint. 2004.04.051.

3. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death. Forensic Sci Int. 2007;165(2-3):182-184. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.05.017

4. Verica P, Janeska B, Gutevska A, Duma A. Post mortem cooling of the body and estimation of time since death. Soud Lek. 2007;52(4):50-56.

5. Muggenthaler H, Sinicina I, Hubig M, Mall G. Database of post-mortem rectal cooling cases under strictly controlled conditions: a useful tool in death time estimation. Int J Legal Med. 2012;126(1):79-87. doi: 10.1007/s00414-011-0573-6

6. Burger E, Dempers J, Steiner S, Shepherd R. Henssge nomogram typeset-ting error. Forensic Sci Med Pathol. 2013;9(4):615-617. doi: 10.1007/s12024-013-9488-5

7. Hubig M, Muggenthaler H, Sinicina I, Mall G. Temperature based forensic death time estimation: The standard model in experimental test. Leg Med (Tokyo). 2015 Sep;17(5):381-7. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.05.005. Epub 2015 May 19. PMID: 26028161.

8. Cappelletti S, Bottoni E, Fiore PA, Straccamore M, Henssge C, Ciallella C. Time since death in a case of simultaneous demise due to a single gunshot: an issue concerning the use of Henssge's nomogram. Int J Legal Med. 2018;132(3):781-785. doi: 10.1007/s00414-017-1707-2

9. Potente S, Kettner M, Ishikawa T. Time since death nomographs imple-menting the nomogram, body weight adjusted correction factors, metric and imperial measurements. Int J Legal Med. 2019;133(2):491-499. doi: 10.1007/s00414-018-1928-z

10. Hubig M, Muggenthaler H, Mall G. Influence of measurement errors on temperature-based death time determination. Int J Legal Med. 2011;125(4):503-17. doi: 10.1007/s00414-010-0453-5

11. Hubig M, Muggenthaler H, Sinicina I, Mall G. Body mass and corrective factor: impact on temperature-based death time estimation. Int J Legal Med. 2011;125(3):437-44. doi: 10.1007/s00414-011-0551-z

12. Hubig M, Muggenthaler H, Mall G. Confidence intervals in temperature-based death time determination. Leg Med (Tokyo). 2015;17(1):48-51. doi: 10.1016/j.legalmed.2014.08.002

13. Hubig M, Muggenthaler H, Schenkl S, Mall G. Do multiple temperature measurements improve temperature-based death time estimation? The information degradation inequality. Int J Legal Med. 2016;130(5):1243-51. doi: 10.1007/s00414-016-1323-6

14. Недугов Г.В. Новые компьютерные технологии определения давности наступления смерти по методу Henssge. Судебная медицина. 2021;7(3):152–158. doi: 10.17816/fm406

УДК 616-091

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ В ЭНДОМЕТРИЙ

А.К. Орлова, С.В. Полетаева, А.В. Селезнева, Ю.Г. Баканова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Резюме

В статье описывается редкий клинический случай метастазирования меланомы кожи в эндометрий через 8 лет после удаления первичной опухоли. Диагностические трудности были обусловлены отсутствием пигмента в метастатическом очаге, что на светооптическом уровне имитировало эндометриальную стромальную саркому. Решающую роль для верификации диагноза сыграло иммуногистохимическое исследование. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие мутации BRAF V600E с согласованным статусом. Данный клинический случай демонстрирует необходимость применения ИГХ-исследований для дифференциальной диагностики амеланотических метастазов меланомы и важность определения мутационного статуса BRAF для выбора таргетной терапии.

Ключевые слова: Меланома кожи; метастатическая меланома; беспигментная меланома; клинический случай.

Введение

Меланома кожи представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в результате неопластической трансформации меланобластов, меланоцитов и невусных клеток, являясь первым локальным проявлением общего неопластического заболевания всей меланоцитарной системы организма человека.

В большинстве случаев (90%) первичной локализацией меланомы является кожа, но первичная меланома может быть в других органах и тканях (в слизистых оболочках носа, ротоглотки, пищевода, вульвы, влагалища, нижнеампулярного отдела прямой кишки, мочевого пузыря и уретры).

В структуре опухолевых заболеваний кожи частота меланомы составляет 3–5%, однако именно она является главной причиной смерти до 80% онкологических больных данной категории. Это связано с характерным для меланомы ранним и обширным метастазированием, что ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, при выявлении метастазов пятилетняя выживаемость составляет всего лишь 5% [4]. Отдаленные метастазы выявляют в любые сроки после обнаружения первичной опухоли и проведенного лечения. Иногда между выявлением первичного очага и генерализацией процесса достигает 10–20 лет [5]. Отдаленные метастазы в первые 5 лет после операции обнаруживают у 88% больных [6]. При гематогенной диссеминации метастазы меланомы локализуются преимущественно в легких, печени, головном мозге, реже в сердце, органах ЖКТ, надпочечниках и селезенке. Метастазы меланомы кожи в эндометрий — довольно редкая находка, при отсутствии пигмента в метастазе, требующая дифференциальной диагностики с применением иммуногистохимического исследования (ИГХ). Спектр дифференциальной диагностики включает: эндометриальную стромальную саркому, низкодифференцированную эндометриоидную карциному, недифференцированную карциному, периваскулярную эпителиоидноклеточную опухоль, светлоклеточную карциному, эпителиоидноклеточную гладкомышечную опухоль, первичную меланому эндометрия- крайне редкая злокачественная опухоль, возникающая из меланоцитов в матке, составляет менее 0,1% всех злокачественных новообразований матки. Первичная меланома эндометрия может возникать из эктопированных меланоцитов в эндометрии, из клеток нервного гребня, из меланоцитарных невусов в матке.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) прочно вошло в клиническую практику при различных онкологических заболеваниях и является определяющим для верификации процесса, дифференциальной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения и прогноза. В настоящее время целью подтверждения метастатической меланомы необходимо обнаружение диагностически значимых меланоцитарных маркеров: S100- высокочувствительный, но низкоспецифичный маркер, который может встречаться в светлоклеточной саркоме. SOX10- Высокочувствительный и более специфичен для меланомы, чем S100, сохраняется в

дедифференцированных меланомах, где HMB45 и Melan A могут теряться. HMB45 – Высокоспецифичен, но чувствительность вариабельна (60-80%), может быть негативен в десмопластических или метастатических меланомах. Melan A – Высокочувствительный, более специфичный маркер, чем HMB45. Так же для исключения низкодифференцированной аденокарциномы эндометрия необходимо отсутствие экспрессии в опухолевых клетках маркеров Cytokeratin 8/18, Estrogen, Progesteron.

Помимо иммуногистохимического исследования (ИГХ) «золотым стандартом» для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения пациентов является молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование – флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) с определением состояния генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6 – устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями [7]. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена CCND1 на ядро ≥2,5; ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т.е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) ≥63 %; ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 ≥31 %; среднее количество гена MYB на ядро ≥2,5. Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого, отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией или с делецией исследуемых генов. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1 %) подвержен аберрациям ген RREB1. Не менее чем у 50 % больных меланомой обнаруживаются мутации генов BRAF V600E, NRAS, C-KIT, которые играют важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения.

Обнаружение мутации гена BRAF V600E является стандартом первой линии диагностики и абсолютно обязательно перед началом системной терапии у пациентов с локализованной меланомой высокого риска после резекции (IIB — III стадии) и пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой. Статус BRAF не является статичной характеристикой опухоли и может различаться между первичной опухолью и метастазами. Изменение статуса мутации гена BRAF в метастазе— это известное и клинически значимое явление, особенно в контексте меланомы. Это называется гетерогенностью опухоли (внутриопухолевой и межклональной) [9]. Возможны различные варианты при определение гетерогенности :

1) Согласованный статус (Concordance): Наиболее частый сценарий. И первичная опухоль, и метастаз(ы) имеют одинаковую мутацию BRAF (чаще всего V600E). Это позволяет планировать таргетную терапию на основе биопсии первичной опухоли.

2) Несогласованный статус (Discordance): Встречается в ~10-20% случаев (по разным исследованиям)[8]. Существует два варианта:

- первичный очаг BRAF-мутантный, а метастаз — BRAF-дикий тип (BRAF wt). Это более частый вариант дискордантности.
- первичный очаг BRAF wt, а метастаз — BRAF-мутантный. Встречается реже.

Могут быть различные причины дискордантности:

- Клональная эволюция и гетерогенность: Опухоль изначально состоит из разных субклонов клеток. Под давлением микроокружения или терапии один клон (например, без мутации BRAF) может получить селективное преимущество для метастазирования.

-Технические и биологические факторы:

· Качество образца: В старых парафиновых блоках первичной опухоли ДНК может быть деградирована, что приводит к ложноотрицательному результату.

· Опухолевая клеточность: В образце первичной опухоли может быть мало опухолевых клеток, или мутация присутствует не во всех клетках (мозаицизм).

- Эпигенетические изменения: "Выключение" экспрессии мутантного белка без потери самой мутации.

- Влияние предшествующей терапии: Лечение (например, иммунотерапия) может селективно уничтожить BRAF-мутантные клоны, что приведет к росту и метастазированию резистентных клонов с другим генетическим профилем.

-Приобретение новой мутации: В процессе эволюции опухоли в клетках метастаза может возникнуть de novo мутация BRAF, которой не было в первичной опухоли.

Это явление имеет критически важное значение для выбора лечения:

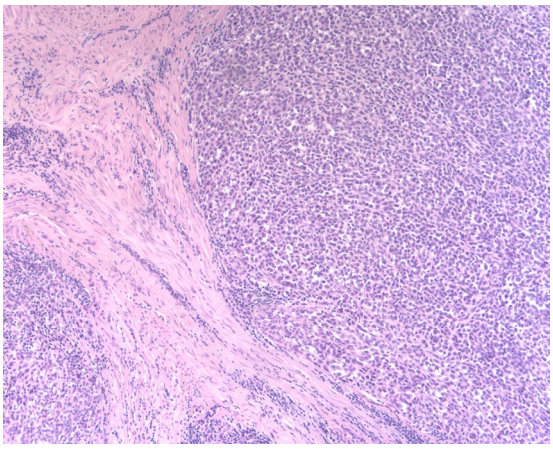
1. Необходимость ре-биопсии метастаза: Современные клинические рекомендации (например, для меланомы) подчеркивают, что идеальным материалом для молекулярно-генетического тестирования с целью назначения таргетной терапии является образец метастатической опухоли, особенно если с момента диагностики первичной опухоли прошло много времени [10].

2. Объяснение резистентности к терапии: Если пациент с предполагаемой BRAF-мутантной меланомой не отвечает на комбинированную терапию ингибиторами BRAF/MEK, одной из причин может быть дискордантность (т.е. в метастазах опухоль на самом деле BRAF wt).

3. Изменение тактики: Обнаружение мутации BRAF в метастазе, когда первичная опухоль была wt, открывает возможность применения эффективной таргетной терапии.

Ниже приведен клинический случай метастазирования меланомы в эндометрий.

Больная С., 45 лет. Обратилась в ГБУЗ СОКОД 2017г. с жалобами на образование кожи передней брюшной стенки. Status localis: На коже передней брюшной стенки справа экзофитное, пигментное, ассиметричное образование 2х3 см. В 2017 году проведено футлярно-фасциальное иссечение опухоли кожи передней брюшной стенки справа с пластикой местными тканями. Заключение послеоперационного гистологического исследования: Узловая, пигментная, эпителиоидноклеточная меланома, 3 уровень инвазии по Кларку, толщиной 3 мм, без изъязвления, 2 митоза в 1 мм.кв., с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией, без опухолевого роста в краях резекции. Был выставлен клинический диагноз : С43.5 Меланома кожи передней брюшной стенки справа pT3N0M0 IIA стадия. С 2017 по 2021 года состояла на диспансерном наблюдении, данных за прогрессию заболевания выявлено не было. В июле 2025 года обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на внеменструальные кровянистые выделения. Выполнено диагностическое раздельное выскабливание, направлена в ГБУЗ СОКОД для дообследования. Заключение пересмотра гистологических препаратов: Фрагменты эндометриальной стромальной S-A и фиброзно-железистого полипа эндометрия. Проведено УЗИ органов брюшной полости, данных за mts не выявлено. Пациентка госпитализирована в отделение онкогинекологии ГБУЗ СОКОД проведена экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища (Тип I по Piver). Заключение послеоперационного гистологического исследования: Недифференцированная злокачественная опухоль (эндометриальная стромальная саркома/низкодифференцированная эндометриоидная карцинома), 25 мм в диаметре в полипе с инвазией в миометрий менее ½. Железисто-фиброзный полип эндометрия. Поверхностный и очаговый аденомиоз. Придатки без метастазов. Для уточнения



гистогенеза рекомендовано проведение ИГХ-исследования.

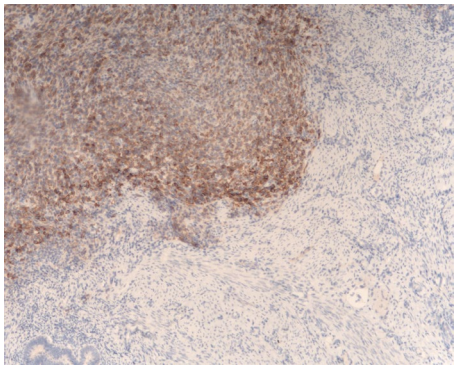
Рис. 1 Метастаз беспигментной меланомы в матку. Окраска гематоксилин-эозин х10.

После проведения ИГХ-исследования были выявлены следующие изменения (табл. 1).

Таблица 1. Оценка результатов ИГХ-исследования

Estrogen	Отсутствие экспрессии
Progesteron	Отсутствие экспрессии
Cytokeratin 8/18	Отсутствие экспрессии
Vimentin	Диффузное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток
CD 10	Очаговое мембранное окрашивание стромы эндометрия
Actin Smooth Muscle	Диффузное цитоплазматическое окрашивание миометрия
Melan A	Диффузное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток
Desmin	Диффузное цитоплазматическое окрашивание миометрия
Ki67	30%

Таким образом при проведении ИГХ-исследования были исключены эндометриальная стромальная саркома/низкодифференцированная эндометриоидная карцинома и с учетом анамнеза и экспрессии диагностически значимого маркера Melan A в опухолевых клетках подтвержден метастаз беспигментной эпителиодноклеточной меланомы.



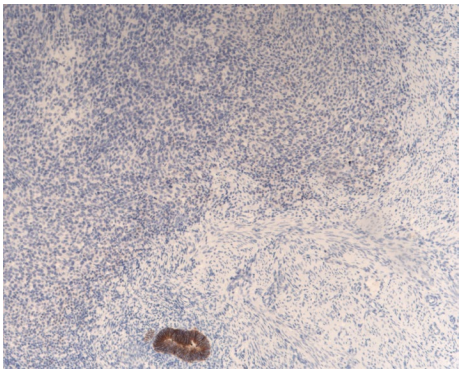


Рисунок 2. ИГХ Melan A,x10. Диффузное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток

Рисунок 3. ИГХ Cytokeratin 8/18, x10. Отсутствие экспрессии в опухолевых клетках.

У пациентки обнаружена мутация V600E в гене BRAF методом ПЦР (определение проводилось в первичной опухоли и метастазе эндометрия, ввиду изменения гистологического строения опухоли (отсутствие пигмента в метастазе). Выявлен согласованный статус мутации BRAF в первичной опухоли и метастазе эндометрия).

Проведено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Выявлено образование хвоста поджелудочной железы (прогрессия заболевания в сравнении с данными УЗИ, выполненного 4 месяца назад). Выполнено КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием: Гиподенсное образование в хвосте поджелудочной железы по КТ картине дифференцировать mts и t-r. Очаговые уплотнения легких, по КТ картине больше данных за mts. Липофиброз поджелудочной железы. Выставлен клинический диагноз: С43.5 Меланома кожи передней брюшной стенки справа pT3aN0M0 IIA стадия. Футлярно-фасциальное иссечение опухоли кожи передней брюшной стенки справа с пластикой местными тканями. Прогрессия 2025г. Метастаз в стенку матки. Лапаротомия. Экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища. (тип I по Piver) 2 кл.гр. Прогрессия

заболевания —в легких и поджелудочной железе образования, по данным КТ с большей вероятностью расценены как метастастические. Запланирован врачебный консилиум для определения дальнейшней тактики лечения.

Заключение

В данном клиническом случае была необходимость применения ИГХ-исследования, ввиду отсутствия пигмента в метастазе, что на светооптическом уровне напоминало эндометриальную стромальную саркому. У данной пациентки не проводилось определение статуса BRAF V600E, так как в 2017 году была вставлена IIA стадия, при которой не предусматривается определение BRAF. При выявлении прогрессии был выявлен согласованный статус мутации в первичной опухоли и метастазе эндометрия, что позволит клиницистам применить таргетную терапию. Таким образом данный клинический пример показывает сложность прижизненной диагностики метастазов меланомы кожи. Для своевременной постановки правильного диагноза необходимо использовать весь арсенал диагностических методик и методы объективного обследования.

Список литературы:

1. Metastatic malignant melanoma in an endometrial polyp Keely Ulmer et al. Dermatol Online J. 2021.

2. Cutaneous malignant melanoma metastatic to endometrium manifesting abnormal uterine bleeding in postmenopausal woman: a case report Hyoun Sook Song et al. J Obstet Gynaecol. 2019 Nov.

3. Malignant melanoma metastasizing to the uterus in a patient with atypical postmenopause metrorrhagia. A case report S Simeone et al. Minerva Ginecol. 2009 Feb.

4. Tsao H., Atkins M. B., Sober A. J. Management of cutaneous melanoma // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. N 10. P. 998–1012.

5. Сдвижков А. М., Васильева И. Д., Ядыков О. А. Заболеваемость, смертность и наблюдаемая выживаемость больных меланомой кожи в Москве // Тезисы докладов VII Московской ассамблеи «Здоровье столицы». М., 2008. С. 240.

6. Guraya S. Y., Naami M., Al Tuwaijri T., Arafah M. M. Malignant melanoma of the small bowel with unknown primary: a case report // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2007. Vol. 19. N 1. P. 63–65.

7. Gerami et al. (2009) American Journal of Surgical Pathology.

8. Heinzerling, L., et al. "Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations." British Journal of Cancer (2013).

9. Yancovitz, M., et al. "Intra-and inter-tumor heterogeneity of BRAF V600E mutations in primary and metastatic melanoma." Journal of Investigative Dermatology (2012).

10. Gonzalez, D., et al. "BRAF mutation testing algorithm for venurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel." British Journal of Cancer (2013).

УДК 612.63

МОРФОГЕНЕЗ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА В АСПЕКТЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Г.С. Осипова, А.В. Ишкубатова, Т.В. Болдырев
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Кафедра судебной медицины и правоведения
Научные руководители: профессор **А.А. Стадников**, доцент **Е.Ю. Калинина**

Резюме. В представленной работе проводится комплексный и многоаспектный обзор этапов морфогенеза, гистофизиологии и патологии плаценты человека. На основе анализа современных отечественных и зарубежных исследований детально рассматриваются критические периоды развития органа в I триместре, молекулярные механизмы инвазии трофобласта и гестационной перестройки спиральных артерий. Особое внимание уделено процессам васкулогенеза, ангиогенеза и функционального созревания ворсинчатого дерева во II и III триместрах беременности. Авторами обсуждается клиническое значение морфометрических и гистологических параметров плаценты для ретроспективной диагностики причин неблагоприятных перинатальных исходов. Работа демонстрирует, что морфологическое исследование последа является необходимым инструментом в системе практического здравоохранения для прогнозирования рисков материнской смертности и осложнений при последующих беременностях.

Ключевые слова: плацента, морфогенез, трофобласт, инвазия.

Введение. Плацента (от лат. placenta — лепешка) представляет собой уникальный провизорный орган, который является центральным звеном функциональной системы «мать — плацента — плод». Являясь генетически чужеродным для организма матери трансплантатом, плацента тем не менее обеспечивает не только физиологическое протекание беременности, но и формирование здоровья будущего индивидуума [1]. Ее роль в гестационном процессе невозможно переоценить: она выполняет дыхательную, трофическую, выделительную, эндокринную, иммунную и барьерную функции, фактически заменяя плоду легкие, почки, кишечник и печень на этапе внутриутробного развития [4]. В современном акушерстве и перинатологии плацента рассматривается как «дневник внутриутробной жизни», в котором фиксируются все неблагоприятные воздействия, перенесенные плодом. Понимание этапов ее развития и структурных особенностей на каждом этапе беременности является фундаментом для диагностики, профилактики и лечения тяжелых акушерских осложнений [3]. Как отмечают исследователи, большинство патологических состояний плода и новорожденного, а также значительная часть материнских осложнений (преэклампсия, кровотечения) этиологически восходят к нарушениям формирования плаценты на ранних сроках [2, 5].

Цель: систематизация современных представлений о морфогенезе плаценты и оценка клинической значимости выявляемых в ней патологических изменений.

Результаты: Первый триместр беременности справедливо считается самым ответственным этапом, так как именно в этот период происходят процессы имплантации, плацентации и органогенеза плода. Как отмечает Т.Л. Смирнова, плацентация – это строго последовательный процесс, нарушение которого на ранних стадиях может иметь необратимые последствия для всего гестационного периода [18]. Исследования А.П. Милованова и соавт. (2011) выделяют два ключевых параллельных процесса, определяющих успешность формирования плаценты: дифференцировку трофобласта с развитием ворсинчатого дерева и инвазию цитотрофобласта в ткани матери [12, 13].

На ранних стадиях (7–12 дни развития) трофобласт дифференцируется на два слоя: внутренний клеточный — цитотрофобласт и наружный — синцитиотрофобласт, представляющий собой многоядерную структуру без клеточных границ. Синцитиотрофобласт обладает высокой протеолитической активностью, что позволяет бластоцисте внедриться в эндометрий. В строме ворсин начинается процесс первичного васкулогенеза — образование сосудов из мезенхимальных клеток-предшественников [6-9]. К концу I триместра формируется базовая сосудистая сеть,

связывающая эмбрион с хорионом, и устанавливается маточно-плацентарное кровообращение.

Вторым, критически важным событием является инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта [17]. Этот процесс подразделяется на интерстициальную инвазию (проникновение клеток в строму децидуальной оболочки и миометрий) и эндоваскулярную инвазию (миграция клеток внутрь просвета спиральных артерий матки). Клетки трофобласта, проникая в стенки материнских сосудов, разрушают их мышечную и эластическую оболочки, замещая эндотелий и формируя фибриноидные массы [14]. Это явление носит название «гестационная перестройка спиральных артерий». В результате узкие, извитые сосуды с высоким сопротивлением превращаются в широкие, воронкообразные, низкорезистентные каналы, не способные к спазму. Это обеспечивает постоянный, обильный приток артериальной крови к межворсинчатому пространству, необходимый для растущего плода.

Недостаточная (поверхностная) инвазия трофобласта, когда перестройка ограничивается только децидуальными сегментами артерий и не затрагивает миометриальные, признана основным патогенетическим звеном в развитии преэклампсии и синдрома задержки роста плода (СЗРП) [15]. Сохранение мышечного слоя в артериях позволяет им спазмироваться, что ведет к ишемии плаценты, оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции у матери.

После завершения основных этапов органогенеза плацента вступает в фазу активного роста и функционального созревания. Во II и III триместрах происходят процессы, направленные на максимальное увеличение площади обменной поверхности и истончение гематоплацентарного барьера. В этот период мезенхимальные закладки сосудов сменяются активным ангиогенезом — образованием новых капилляров путем почкования от уже существующих. Происходит интенсивное ветвление ворсинчатого дерева: от стволовых и якорных ворсин отходят многочисленные промежуточные и, наконец, терминальные (конечные) ворсины [16]. Именно терминальные ворсины, количество которых исчисляется миллионами, являются основной функциональной единицей зрелой плаценты. Параллельно с ростом ворсин происходит истончение плацентарного барьера. Количество клеток цитотрофобласта уменьшается, слой синцития истончается, а ядра смещаются в локальные скопления (синцитиальные почки/узлы). Капилляры плода смещаются к периферии ворсины, тесно прилегая к синцитиотрофобласту. В зонах контакта формируются синцитио-капиллярные мембраны (СКМ) — участки экстремально тонкого барьера (2–4 мкм), через которые осуществляется газообмен методом простой диффузии. Эффективность работы плаценты напрямую зависит от количества и площади этих мембран. Нарушения процессов созревания ворсинчатого дерева приводят к развитию хронической фетоплацентарной недостаточности. Выделяют варианты патологической незрелости (эмбриональные, мезенхимальные ворсины), диссоциированного развития, а также преждевременного созревания («старения») плаценты. Все эти состояния коррелируют с гипоксией плода и снижением его адаптационных возможностей.

Современный подход к изучению плаценты, отраженный в работах Е.Д. Луцай (2021), подчеркивает необходимость тщательного макроскопического и микроскопического анализа последа [10]. Данные исследования позволяют не только установить причину перинатальной смертности, но и оценить качество ведения беременности. На этапе первичного осмотра в родильном зале оцениваются масса, форма и размеры плаценты. Гипоплазия плаценты часто ассоциирована с генетическими аномалиями и тяжелой плацентарной недостаточностью. Гиперплазия плаценты характерна для гемолитической болезни плода (отечная форма), сахарного диабета матери или внутриутробных инфекций (сифилис, токсоплазмоз). Важным является осмотр материнской поверхности на наличие инфарктов, кальцинатов и ретроплацентарных гематом. Наличие вдавления на материнской поверхности со сгустком крови является прямым доказательством преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — жизнеугрожающего состояния.

Гистологическое исследование позволяет верифицировать следующие группы патологий [19-21]. Воспалительные изменения: Хориоамнионит (воспаление оболочек), фунисит (воспаление пуповины), виллит (воспаление ворсин). Эти находки указывают на инфекционный генез осложнений. Нарушения кровообращения: Острые и хронические инфаркты, тромбоз межворсинчатого пространства, кровоизлияния в строму ворсин. Аномалии прикрепления: Плотное прикрепление или истинное врастание. Последнее характеризуется прорастанием ворсин хориона в миометрий из-за дефекта децидуальной оболочки (часто на фоне рубца на матке) и является ведущей

причиной акушерских кровотечений и гистерэктомий.

Как отмечает А.П. Милованов (2003), анализ причин материнских смертей показывает, что каждая третья смерть прямо или косвенно связана с патологией плаценты (кровотечения, эмболия околоплодными водами, эклампсия) [11]. Это диктует необходимость повышения квалификации патологоанатомов и клиницистов в вопросах плацентологии.

Заключение. Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод, что плацента является сложной, динамично развивающейся системой, зеркально отражающей состояние здоровья матери и плода. Начиная с этапа инвазии трофобласта в I триместре и заканчивая процессами инволюции перед родами, любой сбой в программе морфогенеза может привести к тяжелым клиническим последствиям. Послеродовое патологоанатомическое исследование плаценты должно стать «золотым стандартом» обследования в случаях осложненного течения беременности, антенатальной гибели плода, преэклампсии и задержки внутриутробного развития. Результаты такого исследования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя формировать группы риска и корректировать тактику ведения пациенток при планировании последующих беременностей.

Список литературы:

1. Александрович А.С., Пальцева А.И., Алексинский В.С. Особенности морфологии плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2019; 9:3-15. Aleksandrovich A.S., Pal'tseva A.I., Aleksinskii V.S. Osobennosti morfologii platsenty u beremennykh s fetoplatsentarnoi nedostatochnost'yu. Sovremennye problemy gigieny, radiatsionnoi i ekologicheskoi meditsiny. Grodnenskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet (Grodno). 2019; 9:3-15. (In Russ.)
2. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Вены ворсинок хориона при гипоплазии плаценты. Вестник новых медицинских технологий. 2024;31(4):34-37. doi: 10.24412/1609-2163-2024-4-34-37. Gansburgskii A.N., Yal'tsev A.V. Veny vorsinok khoriona pri gipoplazii platsenty. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2024;31(4):34-37. doi: 10.24412/1609-2163-2024-4-34-37. (In Russ.)
3. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В., Азарова К.О. Дополнительные мышечные структуры артерий и их роль в развитии инфарктов плаценты. Вестник новых медицинских технологий. 2018;25(3):96-100. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16117. Gansburgskii A.N., Yal'tsev A.V., Azarova K.O. Dopolnitel'nye myshechnye struktury arterii i ikh rol' v razvitii infarktov platsenty. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2018;25(3):96-100. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16117. (In Russ.)
4. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(3):45-49. Gansburgskii A.N., Yal'tsev A.V. Osobennosti morfogeneza krovenosnykh sosudov ploda pri platsentarnoi nedostatochnosti beremennykh. Rossiiskii Vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;60(3):45-49. (In Russ.)
5. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Структурные особенности стромы ворсинок хориона плодов человека 39-40 недель. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022;16(3):105-112. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-7. Gansburgskii A.N., Yal'tsev A.V. Strukturnye osobennosti stromy vorsinok khoriona plodov cheloveka 39-40 nedel'. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie. 2022;16(3):105-112. doi: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-7. (In Russ.)
6. Зенкина В.Г., Сахоненко В.А., Зенкин И.С. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6:129-129. Zenkina V.G., Sakhonenko V.A., Zenkin I.S. Patomorfologicheskie osobennosti platsenty na raznykh etapakh gestatsii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 6:129-129. (In Russ.)
7. Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Сус Л.А., Мордовина И.И. Прогрессирующая плацентарная недостаточность-морфологические критерии внутриутробной патологии. Морфология. 2020;157(2-3):95-95. Kasparova A.E., Kovalenko L.V., Sus L.A., Mordovina I.I. Progressiruyushchaya platsentarnaya nedostatochnost'-morfologicheskie kriterii vnutriutrobnoi patologii. Morfologiya. 2020;157(2-3):95-95. (In Russ.)
8. Кравченко Е.Н., Савельева И.В., Кривчик Г.В. и др. Анализ анамнеза, течения беременности и родов, морфологических особенностей плаценты у женщин с преждевременными родами и плодом с экстремально низкой массой тела. Мать и дитя в Кузбассе. 2023;3(94):29-36. doi:

10.24412/2686-7338-2023-3-29-36. Kravchenko E.N., Savel'eva I.V., Krivchik G.V. i dr. Analiz anamneza, techeniya beremennosti i rodov, morfologicheskikh osobennostei platsenty u zhenshchin s prezhdevremennymi rodami i plodom s ekstremal'no nizkoi massoi tela. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2023;3(94):29-36. doi: 10.24412/2686-7338-2023-3-29-36. (In Russ.)

9. Кузиев О., Холёров Н. К вопросу изучения о морфологических изменениях в плаценте при глубокой недоношенности. Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем. 2023;1(1):63-64. Kuziev O., Kholerov N. K voprosu izucheniya o morfologicheskikh izmeneniyakh v platsente pri glubokoi nedonoshennosti. Eksperimental'naya meditsina: segodnya i v budushchem. 2023;1(1):63-64. (In Russ.)

10. Луцай Е.Д., Митрофанова И.В., Ферхова Ю.А., Сирик Е.Н. К вопросу о морфологии плаценты человека. Оренбургский медицинский вестник. 2021;9(1(33)):10-17. Lutsai E.D., Mitrofanova I.V., Ferkhova Yu.A., Sirik E.N. K voprosu o morfologii platsenty cheloveka. Orenburgskii meditsinskii vestnik. 2021;9(1(33)):10-17. (In Russ.)

11. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей. Медицина. 2003;76.

12. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А., Александрович Н.В. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности. Морфология. 2011;139(2):72-76. Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Zolotukhina I.A., Aleksandrovich N.V. Morfogenez platsenty cheloveka v I trimestre beremennosti. Morfologiya. 2011;139(2):72-76. (In Russ.)

13. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности. Морфология. 2012;142(5):64-67. Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Aleksandrovich N.V., Zolotukhina I.A. Stroenie platsenty cheloveka vo II i III trimestrakh beremennosti. Morfologiya. 2012;142(5):64-67. (In Russ.)

14. Нагайцева Е.А., Серова Н.С. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017;(1):25-38. Nagaitseva E.A., Serova N.S. Sravnitel'nyi analiz ekhograficheskikh i morfologicheskikh izmenenii pri platsentarnoi nedostatochnosti. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2017;(1):25-38. (In Russ.)

15. Островская О.В., Кожарская О.В., Супрун С.В. и др. Морфометрическая характеристика терминальных ворсинок плаценты при недоношенности. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018; 70:68-73. doi: 10.12737/article_5c1269c4350159.55377375. Ostrovskaya O.V., Kozharskaya O.V., Suprun S.V. i dr. Morfometricheskaya kharakteristika terminal'nykh vorsin platsenty pri nedonoshennosti. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2018; 70:68-73. doi: 10.12737/article_5c1269c4350159.55377375. (In Russ.)

16. Парфёнова Я.А., Артымук Д.А., Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Марочко К.В. Гистологические особенности плаценты у женщин с преждевременными родами. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(2):33-41. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gistologicheskie-osobennosti-platsenty-u-zhenschin-s-prezhdevremennymi-rodami (дата обращения: 18.12.2025). Parfenova Ya.A., Artymuk D.A., Marochko T.Yu., Artymuk N.V., Marochko K.V. Gistologicheskie osobennosti platsenty u zhenshchin s prezhdevremennymi rodami. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2023;8(2):33-41. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gistologicheskie-osobennosti-platsenty-u-zhenschin-s-prezhdevremennymi-rodami (accessed 18.12.2025). (In Russ.)

17. Руденко К.А., Рощина Т.Ю., Стенюшкина А.Л., Зазерская И.Е. COVID-19: взаимосвязь между макро- и микрососудистыми изменениями в плаценте и гестационными осложнениями. Женское здоровье и репродукция. 2024;3(64). doi: 10.31550/2712-8598-2024-3-7-ZhZiR. URL: https://journalgynecology.ru/statyi/covid-19-vzaimosvyaz-mezhdu-makro-i-mikrososudistymi-izmeneniyami-v-placente-i-gestacionnymi-oslozhneniyami/ (дата обращения: 18.12.2025). Rudenko K.A., Roshchina T.Yu., Stenyushkina A.L., Zazerskaya I.E. COVID-19: vzaimosvyaz' mezhdu makro- i mikrososudistymi izmeneniyami v platsente i gestatsionnymi oslozhneniyami. Zhenskoe zdorov'e i reproduktsiya. 2024;3(64). doi: 10.31550/2712-8598-2024-3-7-ZhZiR. URL: https://journalgynecology.ru/statyi/covid-19-vzaimosvyaz-mezhdu-makro-i-mikrososudistymi-izmeneniyami-v-placente-i-gestacionnymi-oslozhneniyami/ (accessed 18.12.2025). (In Russ.)

18. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей. Вестник Чувашского университета. 2009; 2:73-79.

19. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2(2):53-63.

20. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина; 1986.

21. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. Новосибирск: Наука; 1980. Tsirel'nikov N.I. Gistofiziologiya platsenty cheloveka. Novosibirsk: Nauka; 1980. (In Russ.)

УДК 616.24-004

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Ю.В. Сердобольская, Ю.Р. Юнусова, Т.В. Сушкова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Кафедра педиатрии ИПО

Резюме

Пластический бронхит (фибринозный бронхит) представляет собой редкое и потенциально жизнеугрожающее заболевание, патоморфологическим субстратом которого являются плотные фибринозные слепки, обтурирующие просвет бронхов. Полиморфизм клинических проявлений и морфологического состава слепков создает своеобразные диагностические «маски», имитирующие другие бронхолегочные патологии, что затрудняет своевременную диагностику и выбор адекватной терапии. В представленной работе на основе ретроспективного анализа серии клинических случаев (n=6) и данных литературы проведена систематизация основных клинико-морфологических вариантов (фенотипов) пластического бронхита у детей. Выделены и описаны сердечный (постоперационный Фонтена), аллергический (астматический), постинфекционный, идиопатический/лимфатический варианты. Определены ключевые дифференциально-диагностические критерии, включая возраст дебюта, особенности клинической картины, данные визуализации (КТ) и результаты гистологического исследования бронхиальных слепков. Подчеркнута важность комплексного подхода, объединяющего оценку анамнеза, инструментальных и морфологических данных, для точной верификации патогенетического варианта («маски») заболевания, что является основой для персонализированного выбора терапевтической тактики и улучшения прогноза.

Ключевые слова: пластический бронхит, фибринозный бронхит, дети, клинико-морфологический вариант, фенотип, этиология, гистология, бронхиальные слепки, дифференциальная диагностика.

Введение

Пластический бронхит (ПБ) — тяжелое респираторное заболевание, характеризующееся образованием в просвете бронхов плотных, часто древовидных фибринозных слепков (цилиндров), приводящих к их обтурации. Клинический полиморфизм ПБ обусловлен гетерогенностью этиологических факторов, к которым относятся врожденные пороки сердца (особенно после паллиативных операций Фонтена), лимфатические аномалии, аллергические заболевания (бронхиальная астма), перенесенные респираторные инфекции, а также идиопатические формы [1, 2]. Различный патогенез формирования слепков находит отражение в их гистологической структуре и, соответственно, в особенностях клинического течения. Это создает ситуацию, при которой ПБ может «маскироваться» под обострение бронхиальной астмы, затяжную пневмонию, ателектаз, инородное тело бронха или проявления хронической сердечной недостаточности. В связи с этим, выделение и детальное описание клинико-морфологических фенотипов («масок») ПБ имеет paramount практическое значение для своевременной диагностики, проведения дифференциального диагноза и назначения патогенетически обоснованной терапии.

Цель исследования: на основе сравнительного анализа клинических случаев и данных литературы систематизировать основные клинико-морфологические варианты («маски») пластического бронхита у детей, выделив их дифференциально-диагностические критерии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н. Ивановой в период 2022–2025 гг. с верифицированным диагнозом «пластический бронхит». Критерии включения: возраст до 18 лет, подтверждение диагноза фактом откашливания или бронхоскопического удаления характерных фибринозных слепков. Для каждого случая

проанализированы: демографические данные, возраст дебюта, этиологический предиктор, клиническая картина (наличие и степень дыхательной недостаточности — ДН), данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, результаты гистологического исследования бронхиальных слепков. С целью обобщения и интерпретации данных выполнен поиск и анализ публикаций в базах данных PubMed и eLibrary за последние 7 лет (2018–2025 гг.), по ключевым словам: plastic bronchitis, fibrinous bronchitis, children, etiology, histology, clinical phenotypes.

Результаты и их обсуждение

На основе проведенного анализа и данных литературы выделено 4 основных клинико-морфологических варианта ПБ, каждый из которых обладает характерными «масками».

1. Сердечный (постоперационный Фонтена) вариант. Наиболее тяжелый и прогностически неблагоприятный фенотип. Этиология связана с повышенным давлением в лимфатической системе после паллиативных операций по поводу сложных врожденных пороков сердца. Клиническая маска: рецидивирующие эпизоды острой дыхательной недостаточности, часто резистентные к стандартной бронхолитической терапии, симптомы могут имитировать сердечную астму или отек легких. КТ-картина: диффузные или сегментарные нарушения архитектоники легочной ткани, признаки легочной гипертензии. Морфология слепка: богатые белком, с низким клеточным компонентом, часто хилезные (при лимфатическом компоненте) [1, 2]. В нашем анализе данный вариант представлен в литературном обзоре, в собственной серии случаев за указанный период дети с подтвержденной постоперацией Фонтена госпитализации не проходили.

2. Аллергический (астматический) вариант. Связан с гиперэргическим воспалением дыхательных путей на фоне атопии и бронхиальной астмы. Клиническая маска: классический приступ бронхиальной астмы, однако откашливание плотного слепка на пике удушья является патогномоничным признаком. Течение может быть как легким (ДН 0), так и тяжелым с развитием ателектазов (ДН II–III). КТ-картина: бронхоэктазы (чаще в нижних долях), долевые или сегментарные ателектазы, признаки гипервоздушности. Морфология слепка: выраженная эозинофильная инфильтрация, наличие мастоцитов (тучных клеток), обилие муцина, что отражает активный аллергический процесс и гиперсекрецию [3, 5]. В наших случаях представлен пациентами 1 (12 лет, ДН 0, бронхоэктазы) и 3 (3 года, ДН II, ателектаз).

3. Постинфекционный вариант. Возникает как осложнение тяжелого вирусного или бактериального бронхита/пневмонии, вследствие массивного повреждения слизистой оболочки бронхов. Клиническая маска: затяжная или осложненная пневмония, рецидивирующий бронхит. Часто протекает как острый, единичный эпизод. КТ-картина: локальные изменения по типу пневмофиброза, сегментарные уплотнения. Морфология слепка: состоит преимущественно из нитей фибрина с клеточным детритом (десквамированный эпителий, макрофаги) без специфического воспалительного инфильтрата (эозинофилы, нейтрофилы) [4]. В наших случаях соответствует пациенту 2 (6 лет, ДН 0, пневмофиброз).

4. Идиопатический / Лимфатический вариант. Этиология не установлена или связана с врожденными лимфангиэктазиями. Клиническая маска: хронический кашель, рецидивирующие бронхиты, возможно откашливание молочно-белой мокроты (хилезной). Течение вариабельное, непредсказуемое. КТ-картина: может быть неспецифичной или выявлять признаки лимфатических нарушений (медиастинальный фиброз, инфильтраты). Морфология слепка: хилезные или смешанные слепки. В нашей серии случаев за анализируемый период чисто идиопатические случаи не зафиксированы.

Сравнительный анализ клинико-морфологических вариантов представлен в Таблице 1.

Диагностические алгоритмы и перспективы

Внедрение стандартизированных диагностических алгоритмов, включающих поэтапную оценку анамнеза, визуализации и морфологии, способно сократить время до верификации диагноза. Перспективным направлением является использование малоинвазивных методов, таких как эндобронхиальный ультразвук и оптическая когерентная томография, для оценки структуры бронхиальной стенки и слепков in vivo. Также актуально изучение биомаркеров в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови, которые могли бы помочь в неинвазивной дифференциации фенотипов ПБ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-морфологических вариантов («масок») пластического бронхита у детей

Критерий	Сердечный (Фонтена)	Аллергический (Астматический)	Постинфекционный	Идиопатический/Лимфатический
Основная этиология	ВПС (после операции Фонтена)	Бронхиальная астма, атопия	Тяжелая респираторная инфекция	Неизвестна / врожденные лимфангиэктазии
Типичный возраст дебюта	Ранний (первые годы жизни)	Любой, чаще дошкольно-школьный	Чаще дошкольный	Различный
Клиническая картина	Тяжелая, рецидивирующая ДН	Приступ удушья + откашливание слепка	Симптомы затяжной инфекции	Хронический кашель, рецидивирующие бронхит
Тяжесть ДН	Чаще II–III ст.	От 0 до III ст.	Чаще 0–I ст.	Вариабельно
КТ-картина	Легочная гипертензия, диффузные изменения	Бронхоэктазы, ателектазы, гипервоздушность	Локальный пневмофиброз	Может быть неспецифичн или с признаками стаза
Гистология слепка	Фибрин, низкая клеточность, возможен хилезный компонент	Эозинофилы, мастоциты, обилие муцина	Фибрин, десквамированный эпителий, макрофаги	Хилезные или смешанные слепки
Ответ на терапию	Сложный, требует коррекции гемодинамики	Хороший на ингаляционные/системные кортикостероиды	Часто разрешается после терапии основной инфекции	Непредсказуемы, возможе эффект от диеты, ОКТ

Заключение

1. Пластический бронхит у детей представляет собой заболевание-«хамелеон», способное принимать различные клинико-морфологические «маски» в зависимости от лежащего в его основе этиопатогенетического варианта.
2. Выделение четырех основных фенотипов — сердечного, аллергического, постинфекционного и идиопатического/лимфатического — позволяет структурировать диагностический поиск и проводить целенаправленную дифференциальную диагностику с другими бронхолегочными патологиями.
3. Ключевыми элементами для идентификации «маски» ПБ являются: тщательный сбор анамнеза (особенно кардиохирургического, аллергологического, инфекционного), оценка данных КТ

органов грудной клетки и обязательное гистологическое исследование удаленных бронхиальных слепков, которое является золотым стандартом верификации типа воспаления.

4. Ранний возраст дебюта (особенно до 5 лет) является независимым фактором риска более тяжелого течения любого варианта ПБ, что требует повышенной настороженности врачей.

5. Персонализированный терапевтический подход, основанный на точном определении клинико-морфологического варианта ПБ, является залогом повышения эффективности лечения и профилактики необратимых структурных изменений в легких.

Список литературы

1. Колганова Н. И., Овсянников Д.Ю., Малахов А.Б. и др. Пластический бронхит у детей: результаты многоцентрового исследования. Педиатрия. 2023; 102(3): 45–52. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-45-52.
2. Сапаева Р.Д., Воробьева М.В., Симонова О.И. Этиологическая структура и современные подходы к диагностике пластического бронхита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(5): 112–118.
3. Иванова Е.С., Петровский А.Н. Особенности течения и терапии аллергического варианта пластического бронхита при бронхиальной астме у детей. Астма и аллергия. 2022; (4): 28–33.
4. Smith J.A., Miller K.L., Johnson R.W. Post-infectious fibrinoid casts in children: a clinicopathological analysis. Pediatric Pulmonology. 2020; 55(8): 2105–2112.
5. Brown Z.T., Lee E., Garcia B. Mast cell and eosinophil involvement in the inflammatory milieu of asthmatic plastic bronchitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2024; 12(1): 234–241.
6. Симонова О.И., Колосова Н.Г. Редкие причины кашля у детей: пластический бронхит. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(4): 287–293.
7. Dori Y., Keller M.S., Rome J.J., et al. Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow in patients with plastic bronchitis. Pediatrics. 2016; 137(3): e20153428.
8. Wang K., Li Y., Zhang H. Plastic bronchitis associated with adenovirus infection in children: a case series and literature review. BMC Pediatrics. 2022; 22(1): 450.
9. Галстян А.А., Белова Е.В. Роль лимфатической системы в патогенезе пластического бронхита у детей. Лимфология. 2023; 17(2): 89–95.
10. Miller R.W., Johnson B.T., Davis S.E. Imaging modalities for the diagnosis of plastic bronchitis: a comparative study. Pediatric Radiology. 2021; 51(9): 1675–1684.
11. Tanaka Y., Sato M., Kobayashi T. Clinical features and outcomes of idiopathic plastic bronchitis in children. Respiratory Investigation. 2020; 58(5): 345–351.
12. Карпов О.И., Мельникова И.М. Современные возможности терапии пластического бронхита в детском возрасте. Фарматека. 2023; (8): 56–62.
13. Chen L., Zhang X., Wang J. Genetic predisposition to plastic bronchitis in children with congenital heart disease. Journal of Pediatric Genetics. 2022; 11(3): 201–208.
14. Adams T.N., Ramirez J.A., Banks R.K. The role of bronchoscopy in the management of plastic bronchitis: a 10-year experience. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. 2021; 28(4): 285–291.
15. Соколова Л.П., Федорова О.А. Гистологические особенности бронхиальных слепков при различных вариантах пластического бронхита. Архив патологии. 2023; 85(1): 34–40.
16. Gonzalez B., Ruiz P., Morales M. Plastic bronchitis after Fontan operation: current concepts and future directions. Cardiology in the Young. 2022; 32(7): 1021–1028.
17. Ильина Н.А., Кузнецов В.В. Дифференциальная диагностика пластического бронхита и хронических заболеваний легких у детей. Пульмонология. 2021; 31(5): 612–619.

УДК 616-006.66

РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО ОТДЕЛА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С ПРОРАСТАНИЕМ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.А. Сургутанова, П.А. Журавлев

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

ГБУЗ СО «Кинель-Черкасская центральная районная больница», патологоанатомическое отделение, Кинель-Черкасск, Россия

Научный руководитель: доцент **Ю.Р. Юнусова**

Резюме

В работе приведено клиническое наблюдение пациента с основным диагнозом – рак ректосигмоидного отдела ободочной кишки с прорастанием в заднюю стенку мочевого пузыря, осложнения которого привели к тромбообразованию и последующей тромбоэмболией легочной артерии, что послужило причиной смерти пациента. Использованы данные истории болезни пациента в стационарных условиях, и данные патологоанатомического исследования. В обзоре литературы представлены данные, касающиеся этиологии, патогенеза и морфологических проявлений данного заболевания.

Ключевые слова: ректосигмоидный рак с инвазией мочевого пузыря, тромбоэмболия легочной артерии, патоморфология.

Введение

На сегодняшний день колоректальный рак (КРР) сохраняет за собой позицию одного из наиболее социально значимых онкологических заболеваний. По данным глобальной статистики, КРР занимает третье место по заболеваемости и второе – по смертности в общей структуре злокачественных новообразований, что определяет важность совершенствования методов диагностики и лечения.

Эпидемиологическая динамика КРР неоднородна. В развитых странах за последнее десятилетие наблюдается стабилизация или даже снижение заболеваемости КРР, тогда как в развивающихся все еще сохраняется тенденция к росту. Наблюдаемая диспропорция подчеркивает необходимость продолжения исследований в данной области [1-3].

Канцерогенез КРР включает в себя ряд патофизиологических механизмов, таких как аномальная клеточная пролиферация, дифференцировка клеток, устойчивость к апоптозу, инвазия соседних структур клетками колоректальной опухоли и отдаленное метастазирование. В онкогенезе КРР участвует множество генов, в связи с чем данный, достаточно сложный механизм в настоящий момент остается исследованным не до конца.

В развитии КРР прослеживаются два возможных пути: классический, из обычных аденом, начинающийся с мутации гена APC, и «зубчатый» путь, отличающийся уникальным генетическим профилем и морфологическими характеристиками на начальных этапах развития. Превалирующая часть случаев КРР является спорадической, медленно развивающейся в течение нескольких лет по линии «аденома – карцинома», вне зависимости от генетического компонента.

Путь «аденома – карцинома» инициируется инактивирующей мутацией в гене-супрессоре опухолей APC. При инактивации гена APC происходит конституциональная активация сигнального пути Wnt (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных новообразований) и запуск формирования аденоматозного полипа. Прогрессия полипа в инвазивную аденокарциному обусловлена хромосомной нестабильностью (CIN). В результате происходит накопление грубых хромосомных аббераций, последовательно затрагивающих онкогены (KRAS) и гены-супрессоры, в первую очередь – TP53, кодирующий транскрипционный белок p53. В результате каскада мутаций, злокачественная клетка приобретает свои фундаментальные свойства: неконтролируемая пролиферация, устойчивость к апоптозу и возможность к инвазии.

Второй, альтернативный путь развития КРР – «зубчатый», или «серратный», пусковой точкой которого является мутация в онкогене BRAF, вследствие чего запускается развитие зубчатых поражений слизистой оболочки кишечника (например, сидячих зубчатых аденом). Одним из основных звеньев в прогрессии по этому пути является CpG островковый метилаторный фенотип (CIMP) – фенотип злокачественных опухолей, обусловленный плотным гиперметилированием CpG-островков регуляторных областей одновременно многих генов. В результате действия CIMP возможна инактивация генов-супрессоров опухолей, в том числе и гена MHL1. В случае потери гена MHL1 происходит развитие микросателлитной нестабильности (MSI-H), в условиях которой ускоряется накопление мутаций, а также возникает риск более быстрой малигнизации [4-6].

Несмотря на предрасположенность, ведущую роль в запуске генетических механизмов при развитии КРР занимают факторы риска.

Развитие КРР ассоциируют с действием модифицированных и немодифицированных факторов риска. К немодифицированным факторам риска исследователи относят личные медицинские данные, а также семейный анамнез. В категорию личных медицинских данных входят такие критерии, как пол, возраст, этническая принадлежность, наличие воспалительных заболеваний кишечника и аденоматозных полипов. В частности, КРР ассоциирован с язвенным колитом и болезнью Крона. Механизм указанной связи объясняется наличием хронического воспаления в слизистой оболочке, усилением процесса клеточного обновления и частоты мутаций.

При анализе возрастно-половых особенностей, исследователи отмечают, что в настоящий момент наблюдается «омоложение» КРР. Согласно расширенным эпидемиологическим исследованиям, акселерация данного заболевания проявляется в росте заболеваемости среди лиц моложе 50 лет. Кроме того, отмечено, что в структуре заболеваемости КРР заболевание чаще диагностируется у мужчин.

К модифицированным факторам риска исследователи в первую очередь относят особенности образа жизни пациентов, такие как гиподинамия, избыточный вес, злоупотребление алкоголем, табакокурение, чрезмерное употребление в пищу красного мяса и мясных полуфабрикатов [3,6,7].

К основным морфологическим формам КРР относятся аденокарцинома, слизистый рак, перстневидно-клеточный рак, плоскоклеточный рак (развивающийся в анальном канале), железисто-плоскоклеточный рак, недифференцируемый и неклассифицируемый виды рака. Макроскопически рак может быть экзофитным, эндофитным (инфильтративным) и смешанным.

В структуре анатомической локализации КРР наиболее часто поражается прямая кишка. Кроме того, около 50% опухолей ободочной кишки приходится на рак сигмовидной кишки и ректосигмоидного соединения.

Данная анатомическая область вследствие фиксации в полости малого таза и непосредственной близости к органам мочеполовой системы создает предпосылки для развития местных осложнений, в частности – прямой инвазии в соседние анатомические структуры. Данное осложнение характерно для злокачественных опухолей на стадии T4b по классификации TNM.

В первую очередь для опухолей ректосигмоидной зоны это означает риск прорастания в стенку мочевого пузыря с дальнейшим формированием ректовезикального свища. Описанное осложнение значительно ухудшает качество жизни пациента, а также отягощает его состояние. Кроме того, данное осложнение имеет особую клиническую значимость, поскольку требует мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и ведению пациента [8].

В качестве иллюстрации представляем следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 64 года, поступил в хирургическое отделение стационара 14.04.2024 в 11:50 в экстренном порядке, с жалобами на выраженную слабость, потерю веса за последние два месяца, наличие жидкого стула, наличие каловых масс в моче.

Со слов пациента, наблюдал жидкий стул в течение прошедшего месяца. При проведении ректального пальцевого исследования на удалении от ануса 8,0 см по передней стенки прямой кишки пальпировалось опухолевидное плотное образование. Иных особенностей при проведении объективного исследования врачами хирургического отделения отмечено не было.

Пациенту были проведены ультразвуковое и рентгенологическое исследования. УЗИ брюшной полости выявило очаговые образования печени на фоне диффузных изменений и

умеренной гепатомегалии (требовали дифференциальной диагностики между гемангиомами и метастазами), увеличение желчного пузыря с конкрементом и пристеночным осадком.

Рентгенография органов грудной клетки показала диффузный пневмосклероз, ХОБЛ, эмфизему легких (требовали дифференциации с метастазами и параканкрозной пневмонией). Обзорная рентгенография брюшной полости без особенностей. Цистография выявила пузырно-толстокишечный свищ и дивертикул мочевого пузыря.

18.04. 24 в 8:10 в состоянии с отрицательной динамикой, было принято решение о госпитализавии пациента К. в отделение реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние больного оставалось крайне тяжёлым, с отрицательной динамикой.

Спустя три часа после поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, дежурным реаниматологом была зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в полном объеме, которые проводились в течение тридцати минут, оказались неэффективными, и 18.04.24 г. в 12:00 пациенту была констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз: Основное заболевание: Пузырно-кишечный свищ. Осложнения: Уросепсис, острая сердечно-сосудистая недостаточность. ТЭЛА? Сопутствующие заболевания: Опухоль прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь, метастазы в верхнюю долю правого легкого, печень. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 4. ХСН IIA. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанного генеза. Хронический латентный пиелонефрит вне обострения. ХБП 3А стадии. Хроническая анемия смешанного генеза тяжелой степени.

Труп отправлен на патоморфологическое исследование. Предоставляем макроскопические органные описания системных изменений, относящихся к рассматриваемой патологии.

При наружном осмотре тела отмечается отек правой стопы. Кроме того, наблюдается выраженное цианотическое окрашивание с пропитыванием кожи верхней трети бедра и паховой области справа, площадью 22*9 см (рис.1а).

При разрезе в данной области в правой общей бедренной вене обнаружен тромб (рис. 1б). Тромб рыхлый, красного цвета, местами белого цвета, легко отделяется от сосуда. Длина тромба составила 15 см.

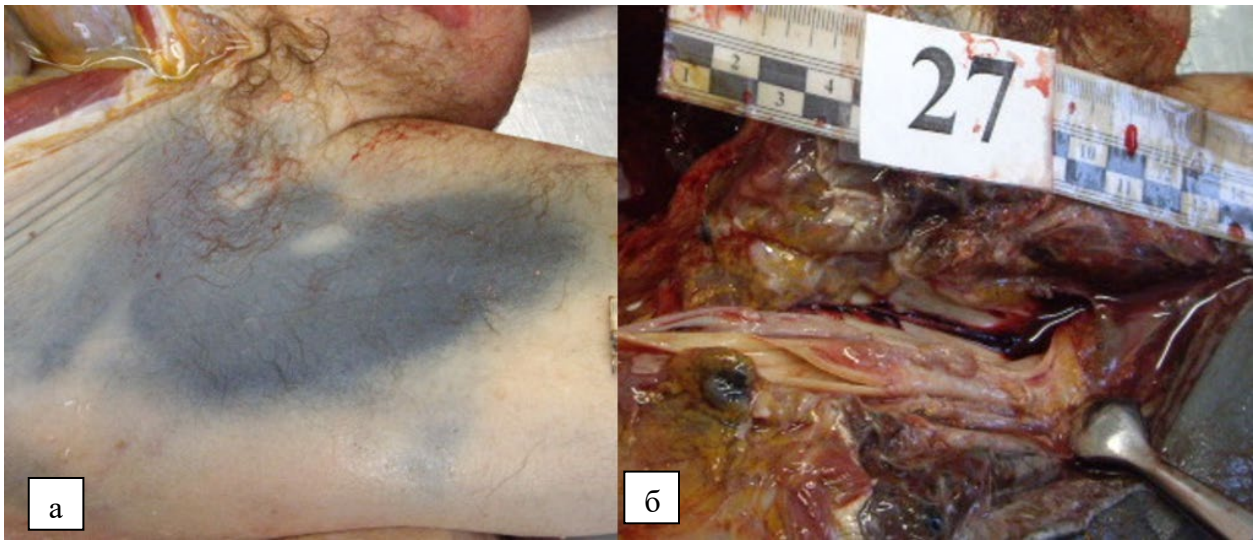


Рис. 1. Тромбоз общей бедренной вены
а – выраженное цианотическое окрашивание с пропитыванием кожи,
б – тромб в общей правой бедренной вене

По итогам исследования органов кровообращения было обнаружено, что в перикардиальной полости содержится около 70 мл прозрачной серозной жидкости. Сердце дряблой консистенции, в правом предсердии в области ушка имеется плотно прикрепленный к стенке тромб, распространяющийся на правый желудочек и на легочной ствол и его ответвления (рис. 2).

Трикуспидальный клапан гладкий, эластичный. Отмечается гипертрофия хорд трикуспидального клапана, а так же умеренная гипертрофия сосочковых и трабекулярных мышц. Под трикуспидальным клапаном в отдельных трабекулах фрагменты тромба достаточно плотно сращены с эндокардом. Периметр легочного ствола 9 см. Клапан легочного ствола правильного строения, створки гладкие, полупрозрачные, эластичные. В левой половине содержатся красные свертки крови. Ткань миокарда на разрезе красно-коричневого цвета, на ощупь дряблой консистенции, со множественными белесоватыми прожилками.

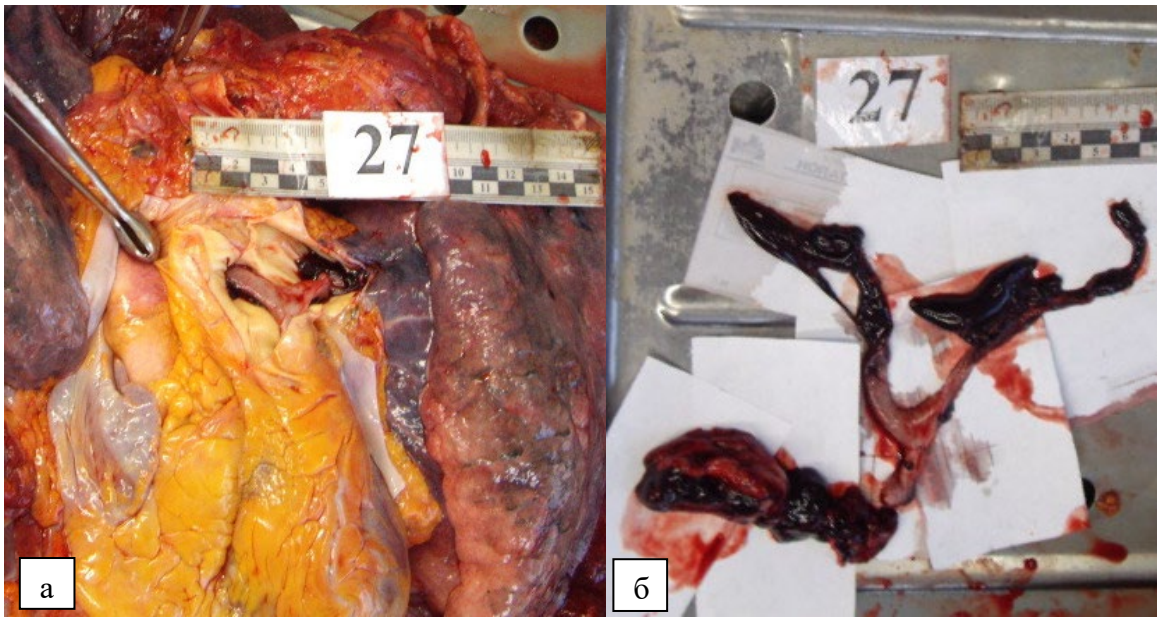


Рис. 2. а – белый тромб в легочном стволе, распространяющийся в обе лёгочные артерии
б – тромб из лёгочной артерии извлечён

При осмотре органов дыхания было обнаружено следующее: легкие слева пушистой консистенции. На разрезе ткань легких темно-красного цвета, с поверхности стекает большое количество серой пенящейся мокроты и жидкой красной крови. При надавливании из крупных субсегментарных и сегментарных артерий выделяется тромботические массы красного цвета рыхлой консистенции в виде «червячков».

На границе нижней части верхней доли и в верхней части нижней доли (6-й сегмент) определяется плотный, окружённый плотной фиброзной серой капсулой конгломерат 7*4,5*3 см, без четкой конфигурации. На разрезе ткань пестрого строения, серого цвета с четким угольным пигментированием в виде мелких долек, сливающихся между собой небольшими очажками творожистого вида распада зеленовато-серого цвета (рисунок 3).

Ткань конгломерата на разрезе западает, границы размазаны. Отмечается увеличение субкаринальных лимфоузлов, до 1 см, без явных признаков опухолевого роста. Перибронхиальные лимфоузлы справа увеличены размером достигают 2*1*1 см.

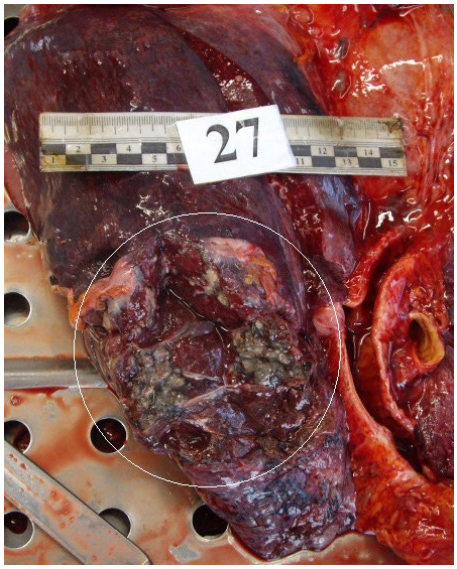


Рис. 3. Плотный очаг в правом легком неоднородной структуры

При исследовании кишечника все изменения были отмечены исключительно на уровне ректосигмоидного отдела ободочной кишки.

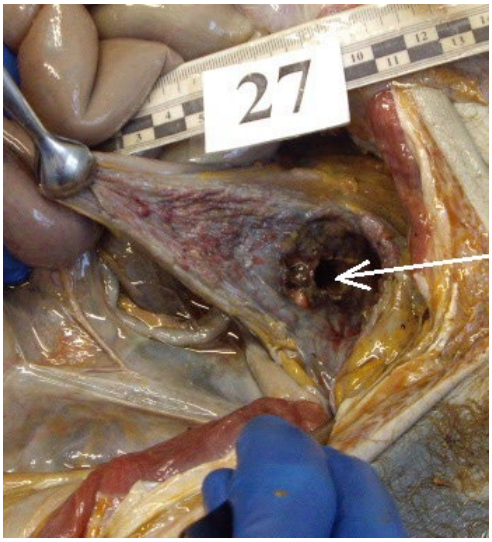


Рис. 4. Формирование ректовезикального свища по задней стенке мочевого пузыря

На границе ректосигмоидного отдела определяется плотная деревянистой консистенции опухоль, интимно спаянная с задней стенкой мочевого пузыря, прорастающая в него с очагом распада и образованием ректовезикального свища диаметром 1 см (рисунок 4), опухоль на разрезе серого цвета с очагами распада, поверхность разреза не выбухает, серого цвета.

Печень дряблой консистенции, красно-коричневая на разрезе, увеличенная в размерах. Капсула гладкая, блестящая. Субкапсулярно отмечаются очаги склероза серого цвета.

При исследовании органов мочеполовой системы наблюдалось следующее: обе почки дрябловатой консистенции, с практически отсутствующей жировой капсулой, выраженной крайне слабо, с трудом отделяющейся от поверхности. Местами между ней и белковой капсулой почки имеются наложения вязкого киселеобразного гноя серо-зеленоватого цвета, слева на площади 6*4,5 см, справа 1*2 см (рисунок 5).

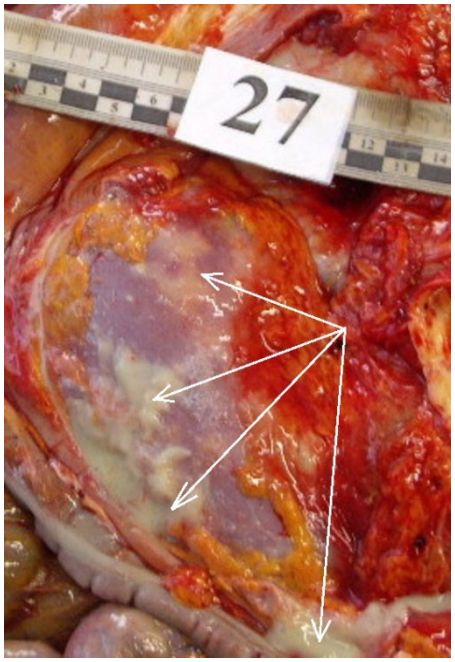


Рис. 5. Острый гнойный паранефрит

Белковая капсула так же снимается с трудом, под ней определяются множественные очаги серо-желтоватого цвета диаметром до 5 мм. Также отмечается почернение с западением ткани почек. На разрезе ткань почек бледно-коричневого цвета, корковый слой истончен, обнаруживаются множественные гнойнички диаметром до 0,5 см (рисунок 6). Граница между корковым и мозговым веществом несколько смазана, но заметна, отмечается выраженное побледнение ткани почек.

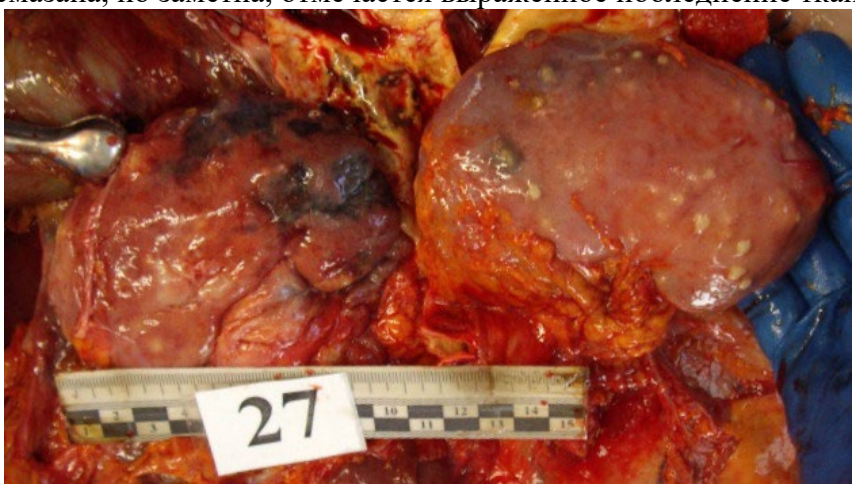


Рис. 6. Двухсторонний апостематозно- некротический нефрит

Стенка мочевого пузыря отечная, серого цвета, обнаруживаются многочисленные мелкие кровоизляния. В полости мочевого пузыря обнаруживается около 40 мл мочи с примесью каловых масс. Слизистая серого цвета, складчатость нарушена. В задненижней стенке мочевого пузыря имеется свищевое отверстие диаметром 1 см, окруженное грубой опухолевой тканью, через которую в полость мочевого пузыря поступает кал.

Для гистологического исследования были взяты фрагменты внутренних органов: сердце, лёгкие, почки, а также ключевые патологические образования, включающие в себя опухоль ректосигмоидного отдела толстого кишечника, конгломерат из правого легкого, тромботические массы из правой общей бедренной вены. Патогистологическое исследование срезов проводилось с применением окраски гематоксилином и эозином.

При патогистологическом исследовании фрагмента опухоли ректосигмоидного отдела толстого кишечника был выявлен рост высокодифференцированной аденокарциномы. Наблюдается

инфильтрация всех слоев кишечной стенки, включая мышечную оболочку. В опухолевой ткани отмечаются участки некроза с полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией.

При исследовании среза легочной ткани обнаруживается сладж эритроцитов в просветах сосудов. В просветах альвеол наблюдается скопление гемосидерофагов, истончение межальвеолярных перегородок и расширение просвета альвеол. Кроме того, обнаруживается крупный очаг, центральная часть которого представлена участком казеозного некроза, окруженного плотной фиброзной капсулой и лимфоцитарным валом, определяются гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса.

Исследованные тромботические массы из бедренной вены и правых отделов сердца морфологически соответствуют смешанным (красным) тромбам. При исследовании фрагмента сердца обнаруживаются кардиомиоциты в состоянии белковой дистрофии, очаговый периваскулярный фиброз, а также полнокровие микроциркуляторного русла.

При осмотре среза почки наблюдаются признаки хронического повреждения, в частности – белковая дистрофия эпителия канальцев, артериолосклероз, очаговые кровоизлияния, очаговая лимфоцитарная инфильтрация и очаговый фиброз в строме.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенного исследования, был установлен патологоанатомический диагноз. При сопоставлении заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов имеет место их совпадение.

Смерть пациента К. наступила вследствие осложнения основного заболевания – рака ректосигмоидного отдела ободочной кишки (основная причина смерти). В процессе прогрессирования рака ректосигмоидного отдела возникли нарушения системы гемостаза, вследствие чего начался процесс активного тромбообразования в ушке правого предсердия и в правой общей бедренной вене. Тромбообразование в правом предсердии осложнилось массивной тромбоэмболией легких, которая и явилась непосредственной причиной смерти.

Однако, стоит иметь ввиду, что рассмотренные процессы протекали одновременно в сочетании с другим, не менее грозным и тяжелым заболеванием в виде фиброзно-кавернозного туберкулеза в фазе рубцевания, которое также содействовало нарушениям системы гемостаза и, вследствие развития хронического лёгочного сердца, подготовило анатомическую почву для образования тромба в правом предсердии.

Сопутствующие заболевания, в особенности острый гнойный паранефрит и острый двухсторонний апостематозный пиелонефрит сыграли немаловажную роль в процессе умирания, отягчая состояние пациента. Другие, перечисленные в патологоанатомическом диагнозе заболевания столь выраженной роли в танатогенезе не сыграли.

Таким образом, разбор данного клинического случая еще раз подчеркивает высокую агрессивность и системное влияние запущенного колоректального рака. Заболевание не только приводит к местным деструктивным осложнениям, но и инициирует тромбоэмболические осложнения.

Результаты сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов подтверждают адекватность прижизненной диагностики основных процессов, а также являются ценными подтверждениями необходимости раннего выявления онкопатологии и активной профилактики тромбозов у подобных пациентов для предотвращения фатальных исходов.

Список литературы

1. Орлов А.Е., Каганов О.И., Бабанов С.А., Фролов С.А., Сомов А.Н., Окунева И.В., Козлов А.М. Оптимизация ранней диагностики колоректального рака в Самарской области // Поволжский онкологический вестник. 2022. №3 (51).

2. Цуканов В.В., Рябоконь А.Г., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Колоректальный рак: заболеваемость, факторы риска и скрининг. Профилактическая медицина. 2024;27(3):93-97.

3. Matsuda T, Fujimoto A, Igarashi Y. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Public Health Strategies. Digestion. 2025;106(2):91-99. doi: 10.1159/000543921.

4. Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Носков К.К., Иванюков А.С. Перстневидноклеточная

аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение. Медицинский совет. 2023. Т. 17. № 22. С. 188-195.

5. Агейкина Н. В., Дуванский В. А., Князев М. В., Мальков П. Г., Данилова Н. В., Харлова О. А. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений // ЭиКГ. 2014. №7 (107).

6. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Chiotoroiu AL, Diaconu C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. Medicina (Kaunas). 2023 Sep 12;59(9):1646.

7. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11(1):164. doi: 10.3390/nu11010164.

8. Hui C, Baclay R, Liu K, Sandhu N, Loo P, von Eyben R, Chen C, Sheth V, Vitzthum L, Chang D, Pollom E. Rectosigmoid Cancer-Rectal Cancer or Sigmoid Cancer? Am J Clin Oncol. 2022 Aug 1;45(8):333-337.

УДК 616-091.8

МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ ГРИППА А, НА ПРИМЕРЕ АУТОПСИЙНОГО СЛУЧАЯ

Д.Р. Сычёва, Г.С. Полынько

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Кафедра патологической анатомии

Резюме

В данной работе охарактеризованы патогномоничные макро- и микроскопические особенности пневмонии, обусловленной репликацией в легочной ткани штамма вируса гриппа А. Приводится описание клинического случая пациентки 75-ти лет с диагнозом грипп А, вирус подтвержден экспресс-тестом от декабря 2025-го года: двусторонняя, субтотальная, смешанная, геморрагическая, десквамативная пневмония, на фоне обострения хронического бронхита. У лиц с наличием хронических обструктивных заболеваний лёгких гораздо чаще развивается тяжёлое течение гриппа с развитием субтотально или тотальной двусторонней геморрагической паренхиматозно-интерстициальной десквамативной пневмонии за счёт более быстрого проникновения вирусных частиц в нижние отделы бронхолёгочной системы, обусловленного метаплазией эпителия стенки бронхов и утратой реснитчатого эпителия. Так же для гриппа типа А характерна быстрая и выраженная репликация вирусных частиц, способствующая дальнейшему стремительному распространению специфического воспалительного процесса на легочную ткань с развитием клинической картины острого респираторного дистресс-синдрома, сопровождающегося значительным снижением сатурации. По результатам проведенной работы был выделен патоморфоз гриппозной пневмонии, обусловленной репликацией в легочной ткани вируса гриппа типа А, включающий в себя основные микро- и макроскопические особенности изменений в ткани лёгких.

Ключевые слова: грипп А, гриппозная пневмония, геморрагическое воспаление, фиброз легочной ткани, патологическая анатомия.

Введение. С начала сезона 2025–2026 годов генетически охарактеризовали **3324 вируса гриппа,** из них 1263 — штаммы A(H1N1), 2049 — штаммы A(H3N2) и 12 — вирусы гриппа B [1]. По данным Минздрава РФ на 2025-ый год летальность от пневмоний, ассоциированных с гриппом, составляла 15,6% [2]. Вирусы гриппа типа А (*Influenza A*) остаются наиболее значимым патогеном в группе респираторных вирусов, ответственных как за ежегодные сезонные эпидемии, так и за разрушительные пандемии (например, H1N1, H5N1). Тяжелое поражение нижних дыхательных путей, индуцированное *Influenza A,* лежит в основе развития вирусной пневмонии, которая характеризуется высоким уровнем заболеваемости и летальности, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом или при наличии вирулентных штаммов. Патогенез гриппозной пневмонии типа А уникален тем, что он включает две основные, часто перекрывающиеся фазы морфологических изменений [3]. **Первая фаза** обусловлена прямым цитопатическим действием вируса на эпителиальные клетки респираторного тракта, что приводит к массовому **некрозу и апоптозу** пневмоцитов I и II типов, а также эпителия бронхиол. **Вторая фаза**, часто являющаяся причиной летального исхода, связана с неконтролируемым системным воспалительным ответом, приводящим к **острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС)**. Вирус разрушает мерцательный эпителий нижних дыхательных путей, ослабляет местную защиту [4]. Повреждённая слизистая оболочка не способна нормально очищать дыхательные пути, поскольку нарушается её моторика, ухудшается качество слизи, что способствует более быстрому проникновению возбудителя в легочную ткань. В ответ на поражение вирусом возникает системный воспалительный ответ — гиперреакция иммунной системы на развитие вирусной инфекции. В особую группу риска развития диффузного альвеолярного повреждения легочной ткани при гриппе типа А входят пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. Понимание патоморфоза и морфологических особенностей течения диффузной паренхиматозно-интерстициальной пневмонии, обусловленной репликацией в легочной ткани вируса гриппа типа А, позволит снизить риск развития тяжёлых легочных осложнений, сохранить жизнь и здоровье пациентов данной группы.

Клинический случай. Больная Х. 75 лет, находилась на лечении в отделении интенсивной терапии в ГБУ ДНР «ЦГКБ № 1 г. Донецка». Анамнез заболевания: заболела остро, когда отметила появление общей слабости, одышки, сухого кашля, повышение температуры тела, самолечение антибиотиками и НПВС не принесло результата, усилилась одышка, наросла общая слабость, вызвана БМП, выполнен экспресс-тест на COVID-19/грипп - положительный грипп А, доставлена в приемное отделение инфекционного корпуса, по тяжести состояния госпитализирована в отделение интенсивной терапии. Температура при поступлении - 36,8°С. Общее состояние тяжелое. Уровень сознания-легкое оглушение, вяла, гиподинамична. Речевому контакту доступна, ограничена в связи с выраженной слабостью и одышкой, усиливающейся при разговоре. Движения в конечностях сохранены. Парезов, параличей нет. Нормального питания. Кожные покровы бледные, на ощупь сухие, прохладные. Цианоз слизистых и ногтевых лож, акроцианоз. Сыпи, геморрагий, следов от внебольничных инъекций нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание не затруднено, отделяемого из носовых ходов нет. Самостоятельное дыхание учащено, одышка в покое смешанного характера, ЧД-30 минут, сатурация 77%. Начата инсуфляция увлажненного кислорода. Аускультативно над легкими жесткое дыхание, ослабленное на всем протяжение, больше в средне-нижних отделах справа. Рассеянные сухие и свистящие хрипы над всей поверхностью. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, выраженная тахикардия. АД — 140/90 мм.рт.ст., ЧСС — 117 уд. в мин. Язык сухой, без налета. Живот не вздут, пальпаторно мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Пастозность нижних конечностей, верхних конечностей, лица. Предварительный диагноз Грипп А, тяжёлое течение. ХОБЛ в стадии обострения. Осложнение основного заболевания: внегоспитальная двусторонняя пневмония, ДН 2. Сопутствующие заболевания: ИБС: а/с к/с на фоне инсуфляции увлажненного кислорода через лицевую маску потоком 16 л/мин. сатурация повысилась до 99%. Результаты дополнительных методов обследования: общий анализ крови тяжелая нормохромная анемия, нейтрофилез, тромбоцитопения, повышение СОЭ, Общий протеинурия, лейкоцитурия, метаболический кетоацидоз, гиперкоагуляция. Несмотря на проводимую терапию констатирована смерть больной в течение суток.

По результатам анализа протокола вскрытия: телосложение нормостеническое, нормального питания. В грудной полости: расположение органов правильное, в левой плевральной полости патологического содержимого нет, в правой плевральной полости 350 мл прозрачной жидкости без постороннего запаха. Полости сращения отсутствуют, в полости перикарда постороннего содержимого нет, наружный осмотр сердца: форма шаровидная, расположение типичное

Органы кровообращения: в полости перикарда следы желтоватой жидкости. Листки перикарда гладкие, блестящие. Под эпикардом содержится умеренное количество жира. Сердце размерами 11,8 х 7,1 х 4,9 см, толщина миокарда правого желудочка 0,6 см, левого - 1,2 см, масса сердца 319 г. В полостях сердца и крупных сосудах гладкие, блестящие темно-красного цвета свертки крови. Створки и полулуния клапанов незначительно утолщены, гладкие, подвижные. Правое атриовентрикулярное отверстие пропускает 2,5 пальца, левое – 2 пальца. Эндокард гладкий, блестящий, розового цвета. Миокард плотной консистенции, на разрезе слабого кровенаполнения, красновато-коричневый, тусклый, с множественными участками разрастания ткани белесоватого цвета. Интима легочной артерии покрыта множественными желто-белыми бляшками до 0,5-0,6 см в диаметре, возвышающееся над поверхностью, некоторые с явлениями кальциноза. Коронарные артерии режутся с хрустом, просвет их сужен на 85 %. Органы дыхания: околоносовые пазухи без особенностей, гортань свободно проходима, в просвете трахеи и крупных бронхов небольшое количество прозрачного слизеподобного содержимого. Слизистая оболочка гортани, трахеи на всем протяжении гиперемирована с кровоизлияниями, поверхность тусклая, шероховатая. Стенки бронхов утолщены, белесоватого цвета, выстоят над поверхностью ткани лёгких в виде «гусиных перьев». Правое и левое легкое значительно увеличены в размерах, на всем протяжении безвоздушные, полнокровные, с нижней белесоватой сетчатостью в нижних отделах, резиновой консистенции, печёночной плотности, со стороны висцеральной плевры темно-вишнёвого цвета, на остальном протяжении-насыщенного красного цвета, гладкие. В задне-базальных отделах обоих лёгких-эмфизематозные участки, режутся с хрустом, в легочной ткани фокусы сливных кровоизлияний по

типу геморрагической инфильтрации тёмно-вишнёвого цвета (рис.1). На разрезе ткань легких на всем протяжении красно-вишнёвого цвета («лаковое» легкое), при надавливании с поверхности среза стекает большое количество тёмно-красной пенистой жидкости.

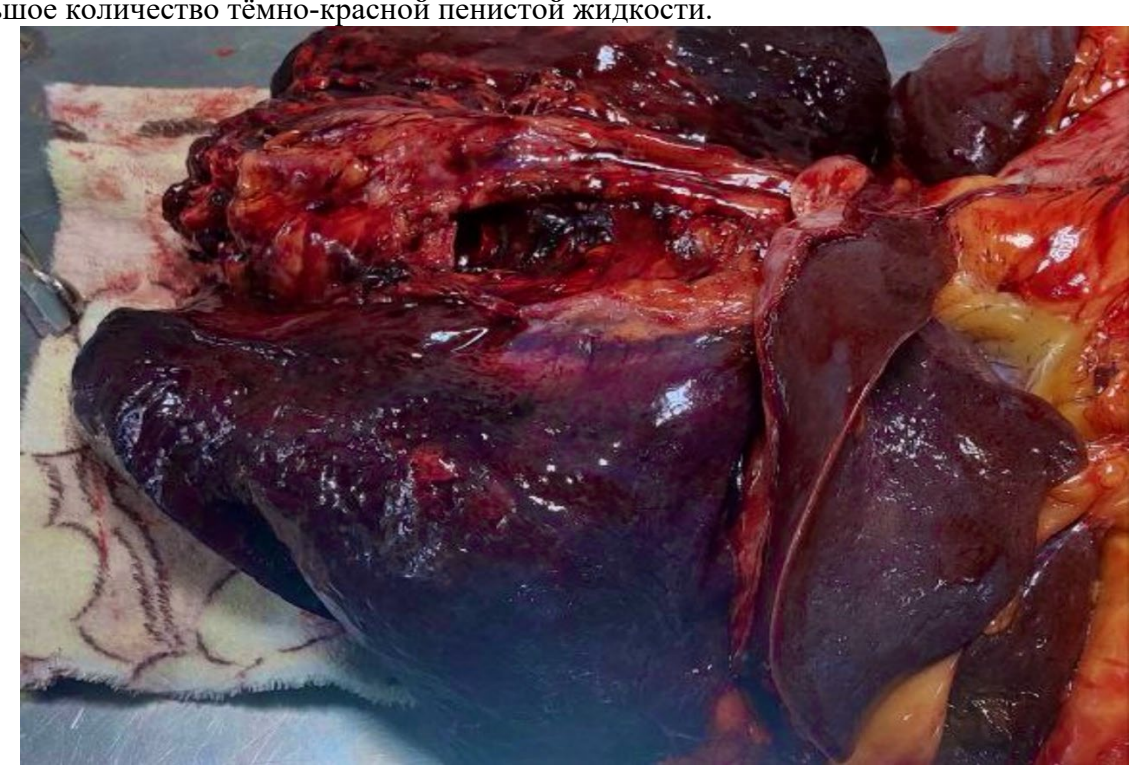


Рисунок 1. Ткань лёгких полнокровная, отёчная, тёмно-вишнёвого цвета- «лаковое» лёгкое, с наличием плоскостных сливных участков кровоизлияний по типу геморрагической инфильтрации бордового цвета.

Органы пищеварения: печень: размерами 19,7 х 7,9 х 5,1 см, масса 1348 гр., форма обычная, консистенция плотно-эластичная, окраска темно-коричневая, характер поверхности гладкая, вид на разрезе паренхима полнокровная, красно-коричневая, плотно-эластичная с тусклой поверхностью разреза. Органы мочеполовой системы: 7,2 х 3,2 х 3,1 см, масса 139 гр., консистенция эластичная, поверхность мелкобугристая, капсула снимается с усилием. На разрезе граница слоев четкая, кора коричневато-серая, мозговой слой – темно-синюшный, толщина коркового вещества 0,1 см, слизистая оболочка лоханок утолщена, гладкая, блестящая, сероватая, мочеточники диаметром 0,2 см, свободно проходимы. Органы кроветворения: селезенка: размеры 10,1х3,9х3,2см, масса 114 гр., консистенция эластичная, капсула гладкая, на разрезе пульпа темно-вишневого цвета, без соскоба, лимфатические узлы: брыжейки, средостения, шеи не выявляются, костный мозг жёлтый, эластичный.

По результатам гистологического исследования аутопсийного материала: в лёгких- отёк, в просветах альвеол определяется большое количество отечной жидкости, слущенный альвеолярный эпителий в виде пластов, выраженная, диффузная инфильтрация межальвеолярных перегородок эритроцитами. Большая часть просветов альвеол не визуализируется, заполнена эритроцитами (рис.2). В межальвеолярных перегородках, периваскулярной ткани скопления эритроцитов. Диффузный фиброз стромы (рис.2). Часть межальвеолярных перегородок истончена, разорвана, деформирована. Скопления гемосидерина в просветах большей части альвеол. Метаплазия бронхолёгочного эпителия. Очаговые участки эксцентрически расширенных просветов бронхов.

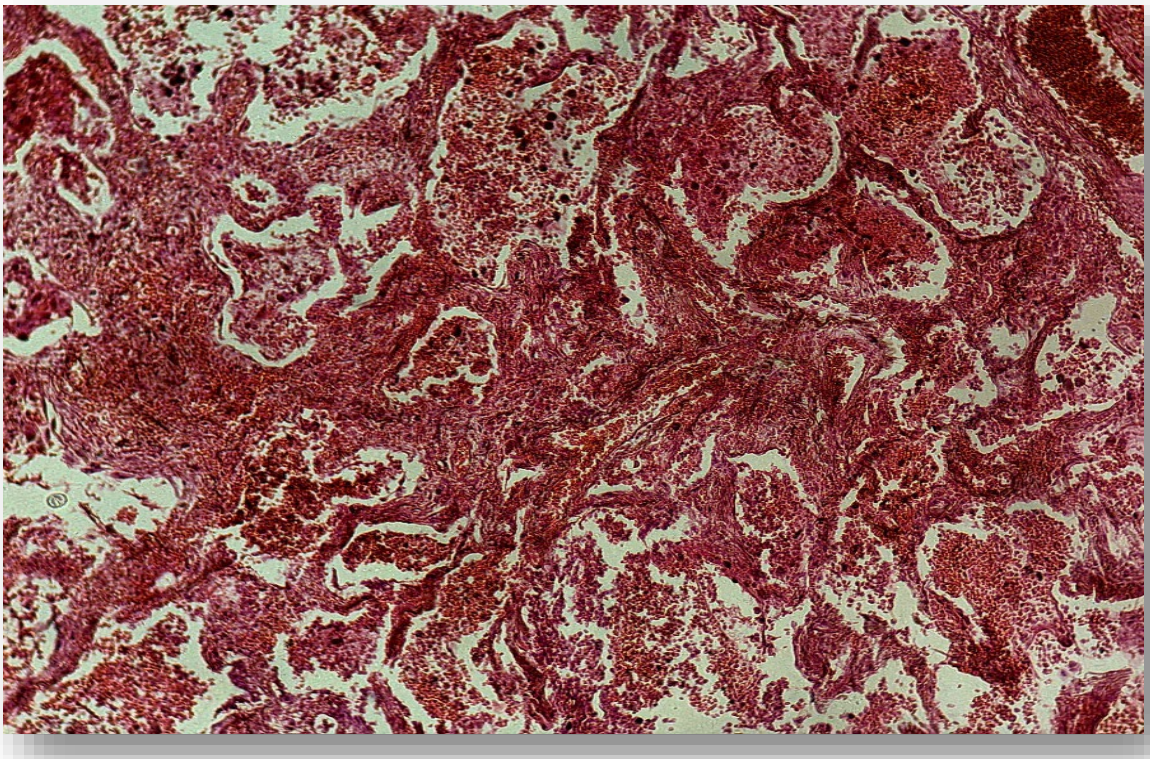


Рисунок 2. Просветы альвеол заполнены отёчной жидкостью и десквамированным альвеолярным эпителием в виде пластов, с примесью эритроцитов и участками скопления гемосидерина. Межальвеолярные перегородки диффузно утолщены, инфильтрированы эритроцитами. Часть межальвеолярных перегородок деформирована, истончена, разрушена. В периваскулярной ткани эритроцитарная инфильтрация. Участки разрастания соединительной ткани в строме. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.

Бронхи и трахея - отек, слущенный эпителий, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Эритроцитарная и умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Сердце - парез и полнокровие сосудов, отек, склероз сосудов, кардиомиоциты крупные, сочные, с увеличенными ядрами, между ними множественные участки разрастания соединительной ткани (в некоторых местах представлены крупными соединительнотканными прослойками). Печень- полнокровие, отёк стромы. Умеренный склероз портальных трактов, со слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Портальные вены расширены, полнокровны. Почки – венозное полнокровие. Очаговый гиалиноз капиллярных петель клубочков. Вакуольная дистрофия эпителия дистальных и проксимальных канальцев. Селезенка – гиалиноз артериол, склероз артерий, парез и полнокровие синусоидов, рисунок белой пульпы отчетливый, фолликулы очаговой гиперплазированы.

Патологоанатомический диагноз: J 10.0 ОСН: Грипп А, вирус подтвержден экспресс-тестом от 12.25 прижизненно и положительным ПЦР посмертно (в ткани лёгких высеян штамм вируса гриппа А): двусторонняя, субтотальная, смешанная, геморрагическая, десквамативная пневмония. Фоновое заболевание: хроническая обструктивная болезнь лёгких: хронический бронхит в стадии обострения J 42. Осложнения основного заболевания: правосторонний гидроторакс (в правой плевральной полости 350 мл жидкости). Общее венозное полнокровие. Выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отёк лёгких. Сопутствующие заболевания: атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая ишемическая болезнь сердца: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Гипертоническая болезнь (вес сердца- 319 гр., толщина стенки левого желудочка- 1,2 см). Диффузный пневмосклероз. Перифокальная эмфизема. Непосредственная причина смерти: отёк лёгких.

Выводы. На основании проведенного анализа данных аутопсии и гистологического исследования у больной с подтвержденным гриппом А выявлен комплекс макроскопических и микроскопических изменений, характерных для тяжелого течения данной нозологии. Были выявлены значимые макроскопические изменения в легких с формированием картины тотального диффузного поражения — органы значительно увеличены, безвоздушны, плотной «резиновой» консистенции, печеночной плотности. На разрезе ткань имела красно-вишневый цвет («лаковое легкое»), при надавливании стекало большое количество темно-красной пенистой жидкости, что соответствует сочетанию геморрагического отека и диффузного альвеолярного повреждения. Наличие эмфизематозных участков и белесоватых очагов фиброза свидетельствовало о наличии хронических обструктивных болезней лёгких, формировании участков перифокальной эмфиземы на фоне хронического бронхита, который, в свою очередь, способствовал более быстрой инвазии возбудителя в легочную ткань. В дыхательных путях слизистая оболочка крупных бронхов была гиперемирована, с кровоизлияниями, тусклая и шероховатая, что характерно для геморрагического трахеобронхита (панбронхита). Стенки бронхов были утолщены, белесоваты. Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженный атеросклероз коронарных артерий (сужение до 85%) и легочного ствола, гипертрофия миокарда (масса сердца 319 г). В полостях сердца - венозный застой. Общие признаки включали в себя выраженный диффузный цианоз кожных покровов и слизистых, пастозность тканей, что отражало тяжелую гипоксию и системную гемодинамическую недостаточность, обусловленную прогрессированием дыхательной недостаточности вследствие тотального поражения легочной ткани вирусными частицами гриппа А. Среди микроскопических изменений, присущих гриппозной пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А выделены наиболее патогномоничные признаки: в ткани легких - картина диффузного альвеолярного повреждения: массовая десквамация альвеолоцитов, заполнение просветов альвеол геморрагическим экссудатом. Диффузная инфильтрация межальвеолярных перегородок и периваскулярной ткани эритроцитами, участки скопления гемосидерина, отражающие степень выраженности венозного полнокровия и отёка легочной ткани. В трахее и бронхах признаки острого геморрагического воспаления. В сердце, помимо выраженного кардиосклероза, отмечался парез сосудов и отек стромы — проявления токсико-гипоксического влияния вирусных частиц на миокард. В печени, почках, селезенке: картина венозного полнокровия, дистрофии и отека, что является морфологическим отражением системной гипоксии, обусловленной прогрессирование острого респираторного дистресс синдрома.

Охарактеризованные в данной работе изменения являются типичными для тяжелого течения гриппа А: морфологическую основу составляет диффузное альвеолярное повреждение с преобладанием специфического диффузного паренхиматозно-интерстициального геморрагического воспаления, степень выраженности которого привело к несовместимой с жизнью острой дыхательной недостаточностью и развитием тяжелейшего отёка лёгких. Имевшиеся у пациентки выраженный коронарный атеросклероз с кардиосклерозом и ХОБЛ создали неблагоприятный фон, способствовавший быстрой декомпенсации и летальному исходу. Понимание морфологических макро- и микроскопических особенностей течения пневмонии, обусловленной репликацией в легочной ткани вируса гриппа А, необходимо для предотвращения развития тяжёлого течения воспалительного процесса, своевременной профилактики развития грозных, летальных осложнений, выявления потенциальных групп риска.

Список литературы:

1. Пигаревский В.Е. Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа/В. Е. Пигаревский. -Л: Медицина, 2025. -с.173-275
2. Рекалова Е.М. Поражения лёгких в период пандемии свиного гриппа А (H1N1) 2009-2010 гг.// Е.М. Рекалова//Клин.иммунология. Аллергология. Инфектология. -2020. -№3. -с. 42-28
3. **Amorim M. J., Digard P.** Influenza A virus and the cell nucleus // Vaccine. — 2006. — V. 24(44–46). — P. 6651–6655
4. **Neumann G., Kawaoka Y.** The first influenza pandemic of the new millennium // Influenza and Other Respiratory Viruses. — 2021. — V. 5(3). — P. 157–166.

УДК 616.231-007.271+616.329-007.271]-053.32-091

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА С ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫМ СВИЩОМ В СТРУКТУРЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.В. Троц, Ю.В. Зотова, Ю.Р. Юнусова, С.С. Яшин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Резюме

Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (АП с ТПС) является редкой и жизнеугрожающей аномалией развития, требующей неотложной хирургической коррекции. Представлен клинико-патологоанатомический разбор случая недоношенного новорождённого с АП с ТПС, перимембранозным дефектом межжелудочковой перегородки, гипоплазией дуги аорты, открытым артериальным протоком и подковообразной почкой. Ребёнок поступил в тяжёлом состоянии, требовалась интенсивная терапия и оперативное вмешательство с торакотомией, лапаротомией, эзофагостомией и гастростомией. Послеоперационный период осложнился шоком, ДВС-синдромом и метаболическими нарушениями, что привело к летальному исходу на 6-е сутки. Патологоанатомическое исследование подтвердило клинический диагноз, выявив пери- и интравентрикулярные кровоизлияния 3 степени, центролобулярные некрозы печени, очаговые кровоизлияния в почках, дольковую пневмонию и диффузное альвеолярное повреждение. Данный случай подчёркивает, что сочетание АП с ТПС с гемодинамически значимыми пороками сердца и другими аномалиями создает порочный круг, ведущий к быстрой декомпенсации даже после хирургической коррекции. Полноценное морфологическое исследование необходимо для верификации всех компонентов порока и совершенствования периоперационного ведения.

Ключевые слова: атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врождённые пороки развития, недоношенность, патологическая анатомия.

Введение

Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом представляет собой одну из наиболее сложных для коррекции аномалий развития неонатального периода. Частота встречаемости данной патологии, по данным различных авторов, колеблется от 1 на 3000 до 1 на 5000 живорождённых, при этом в 50-70% случаев наблюдаются сочетанные аномалии других органов и систем, что позволяет рассматривать АП как компонент синдромальных поражений, таких как VACTERL или CHARGE [1, 5, 8].

Эмбриогенетически порок развивается на ранних этапах гестации, в период 4–5-й недели эмбрионального развития, когда формируется и дифференцируется передний кишечный тракт. Нормальная сепарация общего заднепереднего канала на трахею и пищевод требует точной координации эпителиально-мезенхимальных взаимодействий. Нарушение этих процессов приводит к остановке развития пищевода и формированию патологического канала между пищеводом и трахеей. Этим объясняется сочетание атрезии и свища в подавляющем большинстве случаев. Молекулярные механизмы включают нарушения экспрессии ключевых генов, вовлечённых в эмбриогенез переднего отдела кишечника (например, SHH, SOX2 и другие), однако точные генетические маркёры и этиологические факторы до конца не определены и рассматриваются как мультифакторная патология с комплексным воздействием генетических и средовых факторов [6, 7]. Анатомически нарушение проявляется полной диссоциацией верхнего и нижнего сегментов пищевода с формированием слепо закрытых отростков; проксимальный сегмент расширен и заполнен секретом, а дистальный сегмент может контактировать с трахеей через патологический ход (свищ). Чаще всего свищ открывается в нижнюю треть трахеи, что объясняет быстрое развитие аспирации и дыхательных осложнений после рождения. Морфологические изменения могут сопровождаться выраженными вторичными изменениями в лёгочной ткани: аспирационная пневмония, инфильтративные изменения бронхиального дерева и интерстиция, а также признаки дыхательной недостаточности развиваются уже в неонатальный период при отсутствии

своевременного хирургического вмешательства [2, 4].

Особую клиническую проблему представляют недоношенные новорождённые с низкой массой тела при рождении. Наличие фетоплацентарной недостаточности, морфофункциональной незрелости органов и систем на фоне ВПР значительно повышает риск хирургического вмешательства и анестезиологического пособия [3, 9]. Послеоперационная летальность в данной группе остается высокой и, по данным литературы, может достигать 40-50%, особенно при наличии критических пороков сердца [10].

Целью данной работы является детальный анализ клинико-морфологических параллелей в случае летального исхода у недоношенного ребёнка с АП с ТПС и множественными ВПР для выявления ключевых звеньев танатогенеза и улучшения понимания патоморфоза осложнений.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные истории болезни (форма 003/у) и протокол патологоанатомического вскрытия трупа новорождённого, проведенного в патологоанатомическом отделении. При вскрытии производился забор кусочков внутренних органов (головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, тимус, желудочно-кишечный тракт). Гистологическая проводка осуществлялась по стандартной методике с заливкой в парафин, изготовлением срезов толщиной 5-7 мкм и окраской гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Микроскопическое исследование проводилось с использованием светового микроскопа.

Результаты

Ребёнок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности и абсолютного маловодия. Роды преждевременные, оперативные (кесарево сечение) на сроке 31,4 недели в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Масса тела при рождении 1740 г, длина 42 см, оценка по шкале Апгар 3-6-7 баллов. Состояние с момента рождения расценивалось как крайне тяжёлое за счет дыхательной недостаточности. 12.01.2026 в экстренном порядке поступил в ГБУЗ СОДКБ № 1 в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых. Проводилась респираторная поддержка с введением сурфактанта.

При зондировании пищевода выявлена непроходимость. Рентгеноконтрастное исследование подтвердило наличие атрезии пищевода с дистальным трахеопищеводным свищом. Ребёнок переведен в хирургический стационар. На 2-е сутки жизни (13.01.2026) выполнено оперативное вмешательство: торакотомия справа, ликвидация трахеопищеводного свища, наложение шейной эзофагостомы, лапаротомия, гастростомия, ушивание перфорации желудка (предположительно, связанной с баротравмой на фоне искусственной вентиляции легких).

В послеоперационном периоде состояние оставалось критическим: нестабильная гемодинамика с потребностью в инотропной поддержке, нарастание явлений полиорганной недостаточности, ДВС-синдром. На 6-е сутки жизни, несмотря на проводимую интенсивную терапию, наступила остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия эффекта не дали.

Для уточнения морфологических изменений и подтверждения клинического диагноза проведено патологоанатомическое вскрытие. При н*аружном исследовании: т*ело новорождённого мужского пола массой 2820, телосложение правильное. Кожные покровы бледные с акроцианозом, умеренные отеки. Пупочная ранка без признаков воспаления.

При внутреннем исследовании: **Центральная нервная система.** Головной мозг массой 210 г, с дряблой консистенцией. Мягкие мозговые оболочки полнокровны. На разрезе: боковые желудочки расширены, содержат сгустки крови (пери- и интравентрикулярное кровоизлияние III степени) (рис. 1). Периваскулярный и перицеллюлярный отек. Мозжечок и продолговатый мозг дряблые.



Рисунок 1. Пери- и интравентрикулярное кровоизлияние III степени.

Сердечно-сосудистая система. Сердце массой 15 г. Обнаружен высокий дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) диаметром 0,6 см в перимембранозной области (рис. 2). Открытый артериальный проток (ОАП) диаметром 0,3 см. Выраженная гипоплазия дуги аорты и перешейка (периметр 0,6 см при норме для данного срока около 1,0-1,2 см) (рис. 3). Миокард дрябловатый, с интерстициальным отеком.

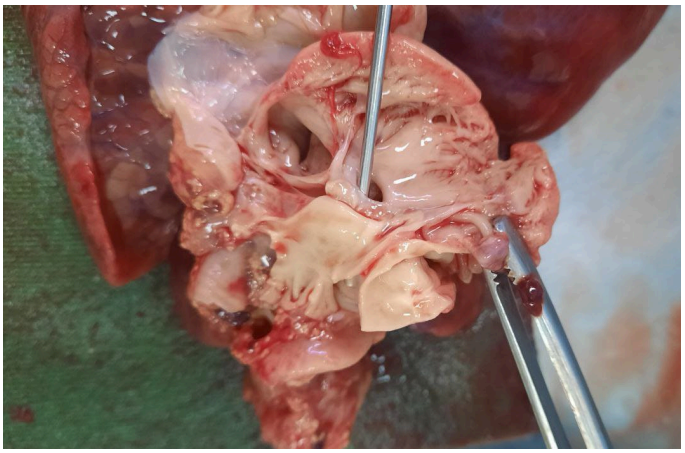


Рисунок 2. Дефект межжелудочковой перегородки.

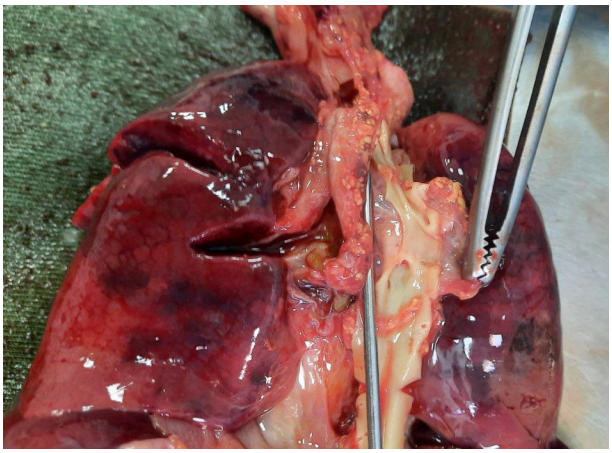


Рисунок 3. Гипоплазия дуги аорты.

Органы дыхания. Легкие массой 55 г, плотные, неравномерно маловоздушные, с участками темно-красного цвета. В области бифуркации трахеи визуализируется ушитый культей свищ. Гистологически: картина диффузного альвеолярного повреждения с гиалиновыми массами, очаговая дольковая пневмония с полиморфноядерной инфильтрацией, ателектазы и полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок.

Желудочно-кишечный тракт. Пищевод представлен двумя сегментами: проксимальный (шейный) выведен в виде стомы, дистальный отдел отделен от проксимального диастазом более 4 см, ушит в области бывшего свища. Желудок с гастростомой и послеоперационными швами в области перфорации, слизистая с очаговыми кровоизлияниями. Тонкая и толстая кишка спавшиеся, слизистая местами десквамирована, очаговые кровоизлияния и полнокровие капилляров. Печень массой 110 г,

на разрезе пестрая. Микроскопически: центролобулярные некрозы гепатоцитов с кровоизлияниями, выраженное полнокровие центральных вен и синусоидов.

Мочевыделительная система. Подковообразная почка (сращение нижними полюсами) (рис. 4). Капсула снимается легко, поверхность гладкая, на разрезе в корковом веществе видны точечные кровоизлияния. Микроскопически: сохранность клубочков, но выраженные дистрофические и некротические изменения эпителия извитых канальцев, очаговые кровоизлияния в интерстиций. Мочеточники и мочевой пузырь без особенностей. Тимус с признаками акцидентальной инволюции IV степени (дольки разноразмерные, тельца Гассаля на разных стадиях зрелости, обеднение лимфоцитами коркового слоя).

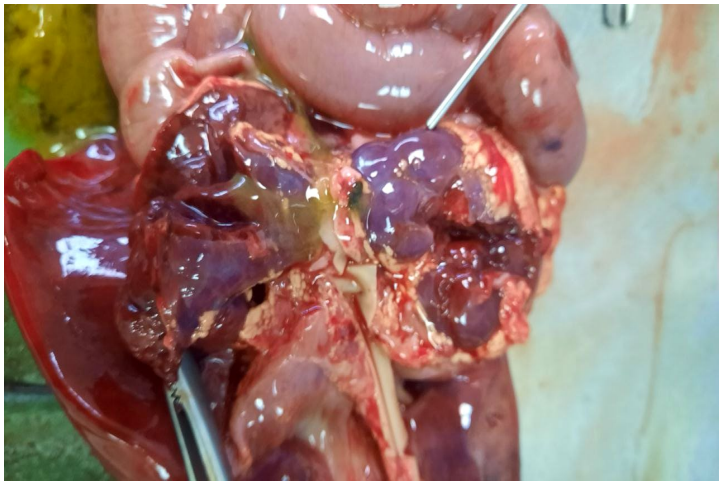


Рисунок 4. Подковообразная почка.

Бактериологическое исследование. Из ткани легких и крови выделен *Micrococcus luteus*, расцененный как контаминант или проявление терминальной инфекции.

Представленный случай демонстрирует классический, но крайне тяжелый вариант комбинированной врожденной патологии. Наличие АП с ТПС (тип С) сочеталось с гемодинамически значимыми пороками сердца (ДМЖП, ОАП, гипоплазия дуги аорты) и аномалией почек (подковообразная почка), что укладывается в спектр ассоциации VACTERL, хотя полный набор признаков (аномалии позвонков, конечностей) отсутствовал [8, 11].

Ключевую роль в неблагоприятном исходе сыграл **комбинированный порок сердца.** Гипоплазия дуги аорты в сочетании с ДМЖП и ОАП изначально создавала условия для недостаточности кровообращения по большому кругу (синдром малого выброса) и перегрузки малого круга кровообращения. Хирургическое вмешательство и наркоз стали триггером срыва компенсаторных механизмов, что привело к развитию шока [10].

На этом фоне развилась классическая картина **полиорганной недостаточности:**

- Со стороны ЦНС: головной мозг недоношенных является особо уязвимым к эпизодам гипоперфузии, что и реализовалось в массивное внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, ставшее непосредственной причиной смерти.
- Со стороны печени: центролобулярные некрозы являются морфологическим маркером длительной ишемии и гипоксии.
- Со стороны почек: развитие «шоковой почки», усугубившей метаболические нарушения.

Отдельного внимания заслуживает состояние тимуса. Акцидентальная инволюция IV степени свидетельствует о крайней степени истощении адаптационных резервов на фоне сочетанной патологии и тяжелого послеоперационного периода [3].

Несмотря на своевременную диагностику и хирургическую коррекцию, спасти ребёнка не удалось. Данный случай подчеркивает положение, что выживаемость при АП с ТПС определяется не столько возможностью устранения самого свища, сколько тяжестью сочетанных пороков, особенно пороков сердца, и степенью зрелости новорождённого. Полноценное морфологическое исследование

позволило верифицировать все компоненты пороков и подтвердить патогенез летального исхода, что важно для последующего клинико-анатомического анализа.

Заключение

Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом у недоношенных новорождённых в большинстве наблюдений является компонентом множественных врождённых пороков развития.

Наличие гемодинамически значимых пороков сердца (гипоплазия дуги аорты, ДМЖП) выступает ведущим фактором, определяющим тяжесть состояния и неблагоприятный прогноз на фоне хирургического лечения.

Основными звеньями танатогенеза в представленном наблюдении явились: внутрижелудочковое кровоизлияние на фоне шока, полиорганной недостаточности (печень, почки) и ДВС-синдрома. Полученные результаты подчёркивают значимость патологоанатомического исследования для точного определения причин смерти, анализа эффективности хирургической коррекции и совершенствования подходов к ранней диагностике и лечению редких врождённых аномалий у недоношенных.

Список литературы

1. Барская М.А., Хасянзянов А.К., Новоженов Е.Н., и др. Результаты лечения детей с атрезией пищевода. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6.
2. Алхасов А.Б., Гурская А.С., Мокрушина О.Г., и др. Диагностика и лечение новорождённых и детей грудного возраста с атрезией пищевода. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022;12(спец. выпуск).
3. Акментьева Т., Узакбаев К., Гаглоева Н. Результаты лечения детей с атрезией пищевода по данным клиники НЦОМиД. *Евразийский журнал здравоохранения*. 2024;5(5):76–80. doi:10.54890/1694-6405_2023_5_76
4. Rotenberg S., Kozlov Y.A. Атрезия пищевода — современное состояние проблемы (обзор литературы по PUBMED). *Росс. вестн. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020;10(3):327–338.
5. Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A. Esophageal atresia and genetic disorders – a pediatric surgeon's opinion. *Russ J Pediatr Surg Anesth Intensive Care*. 2017;7(1):70–81.
6. Zhao B, Ren H, Liu W, et al. Membranous esophageal atresia without tracheoesophageal fistula in a neonate: a rare case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2026; DOI:10.1186/s12887-026-06541-y
7. He Y, Song X-Y, Cao Q-Z, et al. Prenatal ultrasonic diagnosis of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula combined with interrupted inferior vena cava: a rare case report. *J Ultrasound*. 2025;28(2):527–530.
8. Tsakalidis C, Lithoxopoulou M, Gkiourtzis N, et al. Staged repair of esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, and duodenal atresia in a newborn. *J Neonatal Surg*. 2022;13:1261.
9. Kilic SS, Gurpinar A, Yakut T, et al. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in a patient with DiGeorge syndrome. *J Pediatr Surg*. 2003;38(8):E21–E23.
10. Smith N., Brown A. Cardiac anomalies in VACTERL association: impact on esophageal atresia outcomes. *J Pediatr Cardiol*. 2021;42(4):811-818.
11. Quan L., Smith D.W. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal anomalies: A spectrum of associated defects. *J Pediatr*. 1973;82(1):104-107.

УДК 61.616-618.3

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ

У.Н. Туманова[1], Т.В. Лукъянова[2], А.И. Щеголев[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

[2] Бюро судебно-медицинской экспертизы имени Д.И. Мастбаума, Рязань, Россия

Резюме

Основным органом, ответственным за развитие преэклампсии считается плацента. Представлены результаты анализа данных литературы и результатов собственных исследований о возможностях иммуногистохимических исследований плаценты для определения морфогенеза и патогенеза преэклампсии. В качестве начального звена патогенеза преэклампсии рассматриваются нарушения процесса децидуализации эндометрия, а также инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки. Подтверждением таких нарушений служат нарушения иммуногистохимической экспрессии ICAM1, CXCL3, TNF, MMP-2 и MMP-9 в децидуальной оболочке, а также CD31, α-SMA и CK7 в спиральных артериях. Основным звеном патогенеза, ответственным за развитие клинических симптомов, является повышение экспресии HIF-1, а также нарушения баланса проангиогенных и противоангиогенных факторов (VEGF, PIGF, Flt-1. Eng, KDR) в структурах плаценты, главным образом в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров ворсин. Выявляемые на иммуногистохимических препаратах нарушения экспрессии ангиогенных факторов находят свое отражение в изменениях их концентраций в сыворотке крови у беременных и используются в качестве лабораторных показателей развития преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, иммуногистохимия.

Преэклампсия, развивающаяся примерно у 2-8% беременных [1], остается причиной ряда грозных осложнений у плода и самой беременной, в том числе причиной порядка 50000 случаев материнской смерти ежегодно во всем мире [2]. Согласно наиболее распространенному мнению выделяют два вида преэклампсии: раннюю (проявляющуюся до 34 недели беременности) и позднюю (с 34 недели) [3].

Патогенез преэклампсии до конца не установлен. Однако ключевым органом, ответственным за развитие преклампсии и последующих осложнений, считается плацента [4, 5]. Полноценное же исследование последней возможно лишь после родов, вследствие чего все плаценты подлежат патолого-анатомическому исследованию, включающему и дополнительные исследования, в частности, иммуногистохимическое.

Цель работы: анализ данных литературы и результатов собственных исследований о возможностях иммуногистохимических исследований плаценты для определения морфогенеза и патогенеза преэклампсии.

Согласно данным литературы, залогом успешной имплантации бластоцисты и последующей плацентации является процесс децидуализации эндометрия, заключающийся в морфо-функциональных изменениях эндометрия в рамках менструального цикла и в формировании децидуальной оболочки при успешной имплантации.

Важно, что в децидуальной облочке содержится большое количество иммуномодулирующих клеток, в частности, естественных клеток-киллеров (NK-клеток), децидуальных макрофагов и дендритных клеткок, обеспечивающих иммунологическую толерантность к антигенам плода [6].

Нарушения процесса децидуализации эндометрия, согласно данным литературы [7], лежат в основе неудачной имплантации, а также в развитии аномальной имплантации, которая, в свою очередь, может явиться начальным звеном патогенеза преэклампсии.

Подтверждением последнему служат данные о существенно низкой экспрессии ICAM1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и CXCL3 (хемокина семейства C-X-C) в макрофагах децидульной оболочки при преэклампсии по сравнению с макрофагами при нормально протекающей беременности, что приводит к нарушениям соотношения M1 и M2 макрофагов, регуляции сигнальных путей TNF (фактора некроза опухоли) и NF-KB (ядерного фактора транскрипции) [8], а

также аномальный апоптоз клеток трофобласта плаценты [9]. Более того, установленное Rong с соавт. [8] отсутствие экспрессии гена NRP1 (нейропилина-1) в децидуальных клетках при неосложненной беременности и, наоборот, высокая его экспрессия при преэклапсии, может влиять на активацию процессов ангиогенеза плаценты путем воздействия на внутриклеточную киназу ABL1 независимо от сигнального пути VEGF.

Нормальное развитие беременности также сопряжено с формированием полноценного кровоснабжения плаценты и плода путем инвазии вневорсинкового трофобласта в децидуальную оболочку и внутреннюю треть миометрия (интерстициальная инвазия), а также в спиральные артерии с замещением им эндотелия и гладкомышечной оболочки (эндоваскулярная инвазия).

Вследствие такой трофобластной инвазии спиральные артерии превращаются в широкие канало-подобные сосуды с высокой скоростью кровотока, обеспечивающие постоянный приток крови к плаценте и плоду [10]. Подобное ремоделирование спиральных артерий матки подтверждается результатами иммуногистохимических исследований об исчезновении экспрессии маркеров эндотелиоцитов (CD31) и гладких мыщц (α-SMA) в стенках артерий и появлении положительной реакции с маркерами трофобласта (цитокератин-7, CK7) [11].

Важным звеном патогенеза преэклампсии считается нарушения плацентации и ремоделирования спиральных артерий матки. Так, в наблюдениях же преэклампсии (в клинике и в экспериментах на животных) установлено нарушение ремоделирования спиральных артерий, проявляющееся лишь частичным проникновением трофобласта в поверхностные децидуальные сосуды с сохранением эндотелия и мышечной оболочкой в более глубоких отделах спиральных артерий, подтверждаемых данными иммуногистохимических исследований [12] в том числе и плацентарного ложа [13].

Кроме того, на иммуногистохимических препаратах было продемонстрировано наличие высокой экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) в децидуальной оболочке и спиральных артериях матки, способствующей процессам инвазии трофобласта при нормальной беременности, и низкой их экспрессии – при преэклампсии [14].

Результатом вышеописанных нарушений плацентации и ремоделирования спиральных артерий матки является недостаточное количество и малые размеры артерий, низкое содержание кислорода в крови, снижение притока крови в межворсинковое пространстве плаценты, что закономерно приводит к гипоксии и ишемии ворсин хориона.

Соответственно, первым, реагирующим на гипоксию, структурным компонентом является синцитиотрофобласт ворсин. Именно в нем (в ядрах и цитоплазме синцитиотрофобластов) в ответ на гипоксию при иммуногистохимическом анализе препаратов плаценты родильниц с преэклампсией Rath с соавт. [15] была установлена значимо более высокая экспрессия ключевого медиатора гипоксического состояния - фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), по сравнению с показателями HIF-1 в плацентах контрольной группы ($p<0,0001$), где отмечалась преимущественно цитоплазматическая его локализация. По данным Ali с соавт. [16] частота повышенной экспрессии HIF-1α на иммуногистохимических препаратах возрастала при увеличении тяжести преэклампсии: в 10,8% наблюдений при умеренной преэклампсии и в 15% - при тяжелой преэклампсии.

Кроме того, в наблюдениях преэклампсии при иммуногистохимическом исследовании регистрируется и изменение уровней экспресии целого ряда ангиогенных факторов, в частности, семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF).

Так, в результате сравнительного анализа гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, и иммуногистохимических препаратов Weel с соавт. [17] отметили более низкие уровни экспрессии VEGF и плацентарного фактора роста (PlGF) в ворсинах плаценты при ранней (наиболее низкие) и поздней форме преэклампсии по сравнению с нормотензивными беременными ($p<0,05$). Уровни экспрессии fms-подобной тирозинкиназы-1 (fms-like tyrosine-kinase-1, Flt-1 - рецептора-VEGF 1 типа, VEGFR-1), наоборот, имели более высокие значения при ранней (наиболее высокие) и поздней форме преэклампсии по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0,05$). Иммуногистохимические уровни экспрессии эндоглина (Eng, CD105), участвующего в регуляции ремоделирования кровеносных сосудов, были также выше в наблюдениях преэклампсии (наиболее высокие при поздней форме), но не имели значимых различий от контрольного уровня. При этом проангиогенные факторы (VEGF и PIGF), а также Flt-1

(антиангиогенный фактор) локализовались в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров ворсин. VEGF также экспрессировался и в мезенхимальных клетках ворсин, а эндоглин – только в синцитиотрофобласте.

Weel с соавт. [17] также отметили более высокую долю (%) ворсин с наличием синцитиальных узелков в плацентах при ранней преэклампсии по сравнению с наблюдениями поздней преэклампсии (29,4±5,1% против19,3±4,5%) и частоту (%) регистрации отложений периворсинкового фибрина (30,0% против1,3%).

На основании оригинального метода количественной оценки интенсивности и площади иммунопозитивной реакции Alahakoon с соавт. [18] провели анализ экспрессии VEGF, PlGF, Flt-1 и рецептора домена вставки киназы (kinase insert domain receptor, KDR - рецептора VEGF 2 типа, VEGFR-2) в плацентах при преэклампсии, задержке роста плода и неосложненной беременности. Во всех исследованных группах авторами отмечалась одинаковая локализация изученных маркеров: положительная реакция VEGF наблюдалась в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, вневорсинковом трофобласте, эндотелиоцитах сосудов ворсин и клетках Гофбауэра, PlGF локализовался в синцитиотрофобласте и эндотелии со слабым окрашиванием стромы ворсин. Положительная экспрессия Flt-1 отмечалась в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте и клетках Гофбауэра ворсин, а KDR - в эндотелиальных клетках их сосудов.

На основании количественного анализа выраженности иммунопозитивных реакций авторы установили значимое менее интенсивное окрашивание VEGF и KDR в группе преэклампсии по сравнению с неосложненной беременностью ($p<0,01$). В наблюдениях преэклампсии отмеченные более низкие уровни экспрессии иммунопозитивного окрашивания PlGF и Flt-1 не имели значимых различий с контрольной группой, при этом площадь окрашенных структур Flt-1 превышала контрольные показатели [18].

Анализу иммуногистохимической экспрессии ангиогенных (VEGF1, CD34, CD31) и лимфоангиогенных (гомеобоксный транскрипционный фактор - PROX-1 и рецептор VEGF 3 типа - VEGFR3) маркеров в ткани плаценты и децидуальной оболочке при преэклампсии с децидуальной васкулопатией было посвящено исследование Liu с соавт. [19]. Иммунопозивная реакция ангиогенных маркеров наблюдалась как в структурах плаценты, так и клетках децидуальной оболочки, а лимфоангиогенных маркеров - только в децидуальной оболочке. При этом VEGFR3, VEGF1, CD34 и CD31 характеризовались преимущественно цитоплазматической реакций с минимальным окрашиванием ядер, а PROX-1, наоборот, экспрессировался преимущественно в ядре и минимально в цитоплазме клеток. На основании балльной оценки выраженности иммуногистохимических маркеров авторы установили более низкие уровни экспрессии изученных маркеров в клетках плаценты и децидуальной оболочки при преэклампсии по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что наблюдения преэклампсии с выявленной децидуальной васкулопатией характеризались более низкими показателями экспрессии по сравнению с группой преэклампсии без децидуальной васкуловантии. На основании полученных данных, авторы сделали заключение о важности нарушений ангиогенеза и лимфангиогенеза, особенно при развитии децидуальной васкулопатии, при формировании плаценты как звена патогенеза преэклампсии [19].

К сожалению, имеющиеся сведения в литературе об особенностях экспрессии иммуногистохимических маркеров, в частности, ангиогенных факторов, не однозначны, а порой и противоречивы. В этой связи для корректного объективного анализа выявленных изменений следует учитывать тип использованных антител (включая производителя) и методики постановки иммуногистохимических реакций, способ оценки иммунопозитивного продукта и выбор анализируемых структур плаценты (тип ворсин и конкретных клеток) [20], относительную неоднородность строения различных отделов плаценты [18], особенности морфологического строения, включая иммунофенотип, плаценты на различных сроках гестации, степень тяжести (умеренная, тяжелая) [21] и вид (ранняя, поздняя) [22, 23] преэклампсии, а также сопутствующие заболевания у беременной [24, 25].

Так, в результате количественной оценки иммуногистохимических реакций в структурах ворсин нами установлено нарушение экспрессии VEGF и его рецепторов не только в синцитиотрофобласте ворсин (в материнской части плаценты), но и в эндотелии капилляров ворсин (в плодной части плаценты), что указывает на их негативное значение в развитии осложнений как со

стороны матери, так и плода [26]. Кроме того, установленные нами более выраженные изменения уровней иммуногистохимической экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), в ткани плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода свидетельствуют о роли данных факторов роста в развитии осложнений плода [27].

Следовательно, можно констатировать, что выше указанные изменения экспрессии вазоактивных факторов в структурах плаценты, начинающиеся в рамках компенсаторной реакции, направленной на повышение маточно-плацентарного кровотока в условиях развивающейся гипоксии и ишемии плаценты, в ряде случаев приводят к развитию дисбаланса продукции проангиогенных и антиангиогенных факторов и нарушениям взаимодействия факторов роста и их рецепторов.

Важно подчеркнуть, что несмотря на невозможность проведения полноценного морфологического, в том числе иммуногистохимического, исследования плаценты и соответственно получения морфологических признаков развивающейся преэклампсии во время беременности (до родов), выше приведенные данные о нарушениях иммуногистохимических реакций находят свое отражение в изменениях их концентраций в сыворотке крови у беременных и используются в качестве лабораторных показателей развития преэклампсии [28]. Так, именно определение ангиогенных факторов в сыворотке крови позволяет не только верифицировать преэклампсию, но и оценить прогноз ее развития до появления клинических симптомов заболевания.

Действительно, согласно данным литературы, в группе наблюдений с преэклампсией зарегистрировано значимое повышение уровней sEng и sFlt1 в сыворотке крови по сравнению с неосложненной беременностью [29]. Существенное значение для лабораторной диагностики преэклампсии имеют данные о нормативных значениях sFlt-1, PlGF и рассчитываемом их соотношении при неосложненной беременности после экстракорпорального оплодотворения, а также при преэклампсии в зависимости от тяжести ее течения и срока беременности [30].

В результате проведенного анализа данных литературы В.Н. Серов с соавт. [31] отметили, что наиболее эффективным прогностическим показателем для развития гипоксии является определение соотношения уровней sFlt-1 к PlGF в сыворотке крови: значение данного соотношения более 38 предопределяло развитие преэклампсии в течение 4 недель при показателях чувствительности и специфичности 66,2% и 83,1% соответственно. Возможность подобного, до появления клинических симптомов, прогнозирования развития преэклампсии позволяет, по мнению Boulanger с соавт. [32] провести коррекцию ангиогенного дисбаланса путем применения экзогенных проангиогенных факторов.

Таким образом, иммуногистохимические исследования ткани плаценты позволяют не только верифицировать и уточнить структурные изменения, но и оценить возможную роль изучаемых маркеров в патогенезе преэклампсии, которая остается грозным заболеванием беременных с развитием тяжелых, в том числе фатальных, осложнений у плода и матери.

Список литературы.

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376)9741)631-644. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6

2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9

3. Yagel S, Cohen SM, Admati I, Skarbianskis N, Solt I, Zeisel A, Beharier O, Goldman-Wohl D. Expert review: preeclampsia type i and type II. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023;5(12):101203. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101203

4. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S786-S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001

5. Chiorean DM, Cobankent Aytekin E, Mitranovici MI, Turdean SG, Moharer MS, Cotoi OS, Toru HS. Human placenta and evolving insights into pathological changes of preeclampsia: A Comprehensive Review of the Last Decade. Fetal Pediatr Pathol. 2024;43(1):33-46. doi: 10.1080/15513815.2023.2274823

6. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on

human pregnancy. J Reprod Immunol. 2017;124:44-53. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.045

7. Garrido-Gomez T, Fisher SJ, Simón C. Reply to Liu et al. Decidualization defect in severe preeclampsia. Proc Natl Acad Sci. 2018;115:E7656-E7657. doi: 10.1073/pnas.1802916115

8. Rong M, Yan X, Zhang H, Zhou C and Zhang C. Dysfunction of decidual macrophages is a potential risk factor in the occurrence of preeclampsia. Front. Immunol. 2021;12:655655. doi: 10.3389/fimmu.2021.655655

9. Caballero I, Al Ghareeb S, Basatvat S, Sánchez-López JA, Montazeri M, Maslehat N, et al. Human trophoblast cells modulate endometrial cells nuclear factor kb response to flagellin in Vitro. PloS One. 2013;8(1):e39441. doi: 10.1371/journal.pone.0039441

10. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. Cardiol Clin. 2012;30(3): 317-329. doi: 10.1016/j.ccl.2012.05.004

11. Fosheim IK, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Turowski G, Sugulle M, Staff AC. Decidua basalis and acute atherosis: Expression of atherosclerotic foam cell associated proteins. Placenta. 2021;107:1-7. doi: 10.1016/j.placenta.2021.03.001

12. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(1):H165-H180. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2019

13. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А., Щеголев А.И., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Вавина О.В., Воднева Д.Н., Романова В.В., Сухих Г.Т. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;4:25-31.

14. Dang Y, Li W, Tran V, Khalil RA. EMMPRIN-mediated induction of uterine and vascular matrix metalloproteinases during pregnancy and in response to estrogen and progesterone. Biochem Pharmacol. 2013;86(6): 734-747. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.030

15. Rath G, Aggarwal R, Jawanjal P, Tripathi R, Batra A. HIF-1 alpha and placental growth factor in pregnancies complicated with preeclampsia: A qualitative and quantitative analysis. J Clin Lab Anal. 2016;30(1):75-83. doi: 10.1002/jcla.21819

16. Ali LE, Salih MM, Elhassan EM, Mohmmed AA, Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1α in the placentas of women with pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(16):2628-2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066

17. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS. et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. PLoS ONE. 2016;11(6):e0157584.

18. Alahakoon TI, Zhang W, Arbuckle S, Zhang K, Lee V. Reduced angiogenic factor expression in intrauterine fetal growth restriction using semiquantitative immunohistochemistry and digital image analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(5):861-872. doi: 10.1111/jog.13592

19. Liu H, Li Y, Zhang J, Rao M, Liang H, Liu G. The defect of both angiogenesis and lymphangiogenesis is involved in preeclampsia. Placenta. 2015;36(3):279-286. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.013

20. Shchyogolev AI, Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Kulikova GV, Shmakov RG Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. Bull Exp Biol Med. 2012;154(1):92-95. doi: 10.1007/s10517-012-1883-5

21. Shchyogolev AI, Dubova EA, Pavlova KA, Lyapin VM, Sukhikh GT. Expression of antiangiogenic factors in the placental structures in pre-eclampsia. Bull Exp Biol Med. 2012;154(2):287-291. doi: 10.1007/s10517-012-1932-0

22. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2014;2:35-40.

23. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н., Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. Архив патологии. 2016;78(1):13-18. doi: 10.17116/patol201678113-18

24. Dubova EA, Pavlov KA, Shchegolev AI, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. Bull Exp Biol

Med. 2011;151(2):253-258. doi: 10.1007/s10517-011-1302-3

25. Shchegolev AI, Kulikova GV, Lyapin VM, Shmakov RG, Sukhikh GT. The number of syncytial knots and vegf expression in placental villi in parturient woman with COVID-19 depends on the disease severity. Bull Exp Biol Med. 2021;171(3):399-403. doi: 10.1007/s10517-021-05236-x

26. Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Shchyogolev AI, Sukhikh GT. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia. Bull Exp Biol Med.2013;154(6):792-795.

27. Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Kulikova GV, Shchyogolev AI, Sukhikh GT. Expression of insulin-like growth factors in the placenta in preeclampsia. Bull Exp Biol Med. 2014;157(1):103-107. doi: 10.1007/s10517-014-2502-4

28. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010;6:10-15.

29. Cim N, Kurdoglu M, Ege S, Yoruk I, Yaman G, Yildizhan R. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(13):1602-1607. doi: 10.1080/14767058.2016.1219986

30. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Беззубенко Ю.В., Ибрагимов Р.Р. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018;3:37-42.

31. Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозин-киназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016;6:5-10.

32. Boulanger H, Lefèvre G, Ahriz Saksi S, Achiche J, Bailleul S, Ekoukou D, Drouin D, Sault C, Stawiarski N, Dupuis E. Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien. Nephrol Ther. 2019;15(6):413-429. doi: 10.1016/j.nephro.2018.10.005

УДК 616.149-008.341.1

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ГАСТРОПАТИИ

С.С. Яшин, Т.А. Федорина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Аннотация

Предмет исследования: в обзоре рассматриваются молекулярно-морфологические особенности слизистой оболочки желудка (СОЖ) у пациентов с портальной гипертензией (ПГ).

Цель работы: систематизация данных о специфических иммуногистохимических (ИГХ) маркерах, позволяющих верифицировать портальную гастропатию и оценивать риск осложнений.

Результаты: подробно описаны маркеры неоангиогенеза (CD34, CD31, VEGF), тканевой гипоксии (HIF-1α, Glut-1), а также показатели клеточного обновления (Ki-67, Caspase-3). Показано, что ПГ приводит к глубокой перестройке сосудистого русла и метаболическому стрессу эпителия, что принципиально отличает это состояние от классических воспалительных гастритов.

Выводы: внедрение ИГХ-панелей в протокол исследования биоптатов позволяет объективизировать степень тяжести поражения желудка, прогнозировать геморрагические риски и оценивать эффективность проводимой вазоактивной терапии.

Ключевые слова: портальная гипертензия, портальная гастропатия, иммуногистохимия, неоангиогенез, VEGF, HIF-1α, слизистая оболочка желудка.

Введение

Портальная гипертензия (ПГ) является ключевым синдромом в клинике хронических заболеваний печени, определяющим прогноз и выживаемость пациентов. Одним из наиболее значимых, но недостаточно изученных проявлений этого состояния является портальная гастропатия (ПГП) — специфическое поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ), патогенез которого принципиально отличается от классического воспалительного гастрита. Несмотря на широкое применение эндоскопических методов диагностики, визуальная картина ПГП не всегда коррелирует с риском развития жизнеугрожающих кровотечений и степенью тяжести портальной гипертензии.

В этой связи критическую важность приобретает углубленная морфологическая оценка СОЖ. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволяет выйти за рамки описательной световой микроскопии и визуализировать молекулярный ландшафт ткани. Изучение экспрессии маркеров ангиогенеза, гипоксии и клеточного обновления открывает новые возможности для объективизации стадий ПГП, понимания механизмов структурной перестройки микроциркуляторного русла и поиска потенциальных терапевтических мишеней. В данном обзоре систематизированы современные данные о диагностической и прогностической ценности ключевых ИГХ-маркеров, применяемых при исследовании желудка в условиях портального застоя.

Обзор литературы

Исследование эндотелиальной дескрипции и неоангиогенеза требует глубокого понимания того, как механическое давление в системе воротной вены трансформируется в биологический сигнал. В отличие от воспалительных процессов, где структурные изменения вторичны, при портальной гипертензии именно перестройка сосудистого русла слизистой оболочки желудка становится первичным патогенетическим звеном.

Центральную роль в морфологической верификации этих изменений играет CD34. Этот сиаломуцин является наиболее чувствительным маркером эндотелия мелких сосудов и капилляров, позволяя выявить даже самые незначительные локусы новообразованных сосудов, которые ускользают от внимания при стандартном гистологическом окрашивании. Применение CD34 дает возможность провести точную морфометрию и рассчитать плотность микрососудистого русла. В условиях портального застоя этот показатель демонстрирует кратную разницу по сравнению с нормой, визуализируя феномен гиперваскуляризации. Важно отметить, что CD34 окрашивает сосуды

на разных стадиях развития, что делает его универсальным инструментом для оценки общей площади сосудистого сечения в собственной пластинке слизистой.

Параллельно с ним используется CD31, или молекула адгезии эндотелиальных клеток первого типа. Его диагностическая ценность заключается в способности четко очерчивать контуры сосудистой выстилки. В отличие от CD34, экспрессия CD31 при тяжелых формах портальной гастропатии часто приобретает прерывистый или мозаичный характер. Такая дескрипция эндотелия свидетельствует о нарушении межклеточных контактов, что напрямую ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки и развитию характерного для этого состояния отека стромы. Сопоставление экспрессии CD31 и CD34 позволяет исследователю дифференцировать пассивное расширение уже существующих капилляров от активного формирования новых микрососудов.

Движущей силой этих процессов выступает фактор роста эндотелия сосудов — VEGF. Его гиперэкспрессия является прямым следствием тканевой гипоксии и механического растяжения эндотелиоцитов. При иммуногистохимическом окрашивании VEGF обнаруживается не только в эндотелиальном слое, но и в цитоплазме эпителиоцитов желудочных желез. Это указывает на то, что сама слизистая оболочка начинает активно стимулировать рост сосудов, пытаясь компенсировать дефицит кислорода в условиях венозного застоя. Интенсивность накопления VEGF в ткани имеет прямую корреляцию со стадией заболевания по шкале Чайлд-Пью, что делает его надежным прогностическим маркером риска развития массивных гастродуоденальных кровотечений.

Дополнительную информацию о функциональном состоянии сосудов дает анализ фактора VIII (фактора Виллебранда). Его избыточная концентрация в эндотелии эктазированных венул отражает высокую степень эндотелиальной активации. В условиях турбулентного кровотока и высокого давления фактор VIII становится предиктором локального тромбообразования в подслизистом слое, что еще сильнее усугубляет ишемическое повреждение тканей. Наконец, использование маркера альфа-гладкомышечного актина (α-SMA) позволяет оценить степень зрелости этого «сосудистого взрыва». При портальной гипертензии наблюдается дефицит перицитов — клеток, укрепляющих сосудистую стенку. В результате формируются хрупкие, лишенные мышечного каркаса сосудистые структуры, состоящие фактически из одного слоя эндотелия, что и обуславливает их склонность к спонтанному разрыву при малейшем контакте или колебании давления.

Тканевая гипоксия при портальной гипертензии выступает в роли первичного триггера, запускающего молекулярный каскад структурной перестройки слизистой оболочки. Хронический венозный застой приводит к замедлению капиллярного кровотока и снижению парциального давления кислорода, что вынуждает клетки желудка адаптироваться к работе в условиях энергодефицита. Ключевым регулятором этой адаптации является фактор, индуцируемый гипоксией — HIF-1α. В норме этот белок быстро разрушается, однако при дефиците кислорода он стабилизируется, накапливается в ядрах клеток и активирует транскрипцию десятков генов, ответственных за выживание. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов пациентов с портальной гастропатией выявляется выраженная ядерная экспрессия HIF-1α, локализованная преимущественно в поверхностном эпителии и клетках желез. Наличие этого маркера служит прямым доказательством того, что изменения в желудке носят ишемический характер, что принципиально отличает их от классического воспаления.

Одним из наиболее значимых эффектов активации HIF-1α является изменение углеводного обмена в эпителиоцитах, направленное на переход к анаэробному гликолизу. Этот процесс визуализируется с помощью маркера Glut-1 — глюкозного транспортера первого типа. В здоровой слизистой оболочке желудка экспрессия Glut-1 практически не определяется, однако при портальной гипертензии он начинает активно синтезироваться в клетках эпителия. Появление Glut-1 свидетельствует о том, что клетки испытывают критическую потребность в глюкозе для поддержания жизнедеятельности в обход аэробного цикла. Такая метаболическая перестройка позволяет клеткам временно сохранять жизнеспособность, но одновременно делает их крайне чувствительными к любым дополнительным повреждающим факторам, таким как прием нестероидных противовоспалительных средств или воздействие желчных кислот.

Важным аспектом метаболической адаптации является также изменение активности ферментов, регулирующих сосудистый тонус в ответ на гипоксию. В частности, особое значение имеет экспрессия различных изоформ синтазы оксида азота. В условиях гипоксического стресса в

слизистой оболочке резко повышается уровень эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз. Оксид азота, синтезируемый в избытке, играет роль мощного вазодилататора, который парализует мышечный тонус артериол и венул, усугубляя венозный застой. Иммуногистохимическая картина при этом характеризуется интенсивным диффузным окрашиванием эндотелия и стромальных элементов, что подтверждает состояние «патологической релаксации» сосудов. Этот механизм формирует порочный круг: гипоксия вызывает вазодилатацию, которая ведет к еще большему депонированию крови и дальнейшему снижению оксигенации ткани.

Длительное существование в режиме гипоксии и оксидативного стресса неизбежно ведет к истощению антиоксидантных резервов, что можно отследить по экспрессии маркеров повреждения ДНК и липидов. Накопление свободных радикалов в условиях застоя приводит к активации путей программируемой клеточной гибели. Применение маркеров апоптоза в сочетании с индикаторами гипоксии позволяет увидеть полную картину деградации барьерной функции: клетки, находящиеся в состоянии глубокого метаболического стресса, теряют способность к эффективному восстановлению, что проявляется в снижении пролиферативной активности и постепенной атрофии слизистой оболочки. Таким образом, иммуногистохимический профиль HIF-1α и связанных с ним метаболических белков дает объективную оценку глубины ишемических повреждений, недоступную при стандартной эндоскопии.

Хроническая ишемия и метаболический стресс, развивающиеся на фоне портальной гипертензии, неизбежно приводят к нарушению динамического равновесия между делением клеток и их естественной гибелью. В здоровой слизистой оболочке желудка процессы регенерации протекают крайне интенсивно, обеспечивая постоянное обновление защитного барьера. Однако при портальной гастропатии этот цикл дестабилизируется. Ключевым инструментом оценки регенераторного потенциала ткани является маркер Ki-67 — ядерный белок, экспрессирующийся во всех активных фазах клеточного цикла. При начальных стадиях портальной гипертензии может наблюдаться компенсаторное повышение индекса пролиферации Ki-67 в области шеек желудочных желез, что отражает попытку слизистой оболочки восстановиться в ответ на повреждение. Тем не менее, по мере прогрессирования цирроза печени и усугубления застойных явлений, пролиферативная активность резко падает. ИГХ-исследование при тяжелой гастропатии выявляет значительное снижение числа Ki-67-позитивных клеток, что свидетельствует об истощении регенераторных резервов и неспособности эпителия к адекватному восполнению клеточных потерь.

Параллельно с угнетением деления клеток активируются механизмы их преждевременной гибели. Основным индикатором этого процесса выступает Каспаза-3 (Caspase-3) — ключевой фермент, реализующий программу апоптоза. В условиях хронического дефицита кислорода и накопления продуктов перекисного окисления липидов клетки поверхностного эпителия начинают массово гибнуть. Иммуногистохимическая визуализация активной каспазы-3 позволяет выявить очаги апоптоза задолго до появления видимых эрозий на слизистой. Характерно, что при портальной гипертензии апоптоз затрагивает не только поверхностные слои, но и глубокие отделы желез, что ведет к постепенной атрофии слизистой оболочки и снижению секреции защитной слизи.

Важную роль в регуляции выживаемости клеток при портальном застое играют белки семейства Bcl-2 и p53. Белок Bcl-2 обладает антиапоптотическим действием, и его экспрессия в норме помогает клеткам противостоять неблагоприятным факторам. Исследования показывают, что при портальной гастропатии баланс смещается в сторону проапоптотических факторов на фоне снижения защитной экспрессии Bcl-2. В то же время накопление мутантного белка p53 в ядрах клеток может указывать на глубокое повреждение генетического аппарата эпителиоцитов под воздействием оксидативного стресса. Эти изменения делают слизистую оболочку крайне «хрупкой»: даже минимальное воздействие соляной кислоты или пепсина в условиях сниженной регенерации приводит к формированию глубоких дефектов.

Завершающим звеном в картине клеточного обновления является нарушение дифференцировки эпителия. Под влиянием измененного микроокружения и аномальной экспрессии факторов роста клетки не успевают пройти полный цикл созревания, что проявляется в изменении их морфофункциональных характеристик. Использование ИГХ-маркеров позволяет зафиксировать этот дисбаланс, подтверждая, что портальная гастропатия — это не просто сосудистый феномен, а комплексная дистрофическая перестройка ткани. Снижение пролиферативного индекса в сочетании

с высокой активностью апоптоза объясняет, почему стандартная противоязвенная терапия часто оказывается малоэффективной у пациентов с портальной гипертензией без коррекции давления в воротной вене.

Выводы

Подводя итог анализу иммуногистохимического профиля слизистой оболочки желудка при портальной гипертензии, можно сформулировать следующие ключевые выводы:

1. Специфичность патогенеза. ИГХ-исследование подтверждает, что портальная гастропатия является не воспалительным, а ангиогенным и метаболическим феноменом. Отсутствие классической лейкоцитарной инфильтрации при выраженной экспрессии маркеров CD34 и VEGF позволяет четко дифференцировать это состояние от H. pylori-ассоциированного гастрита и других форм гастропатий.
2. Объективизация тяжести состояния. Использование маркеров эндотелия дает возможность количественно оценить плотность микрососудистого русла (MVD). Это превращает качественное описание «застойного вида» слизистой в объективный морфометрический показатель, который напрямую коррелирует со стадией портальной гипертензии и риском возникновения кровотечений.
3. Верификация ишемической природы. Выявление экспрессии факторов гипоксии, таких как HIF-1α и его метаболического сателлита Glut-1, служит доказательством глубокой гипоксической перестройки ткани. Это объясняет высокую уязвимость слизистой оболочки к любым внешним агрессивным факторам и обосновывает необходимость применения цитопротекторов в схемах лечения.
4. Прогностическая ценность. Дисбаланс между маркерами пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Caspase-3) указывает на истощение регенераторного потенциала желудка. Низкий пролиферативный индекс на фоне высокой апоптотической активности является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на высокий риск формирования эрозий и язв, резистентных к стандартной антисекреторной терапии.
5. Перспективы терапии. Детальное понимание молекулярного ландшафта ПГП открывает возможности для таргетного воздействия. Маркеры неоангиогенеза и оксидативного стресса могут быть использованы в качестве критериев контроля эффективности терапии, направленной на снижение портального давления и улучшение микроциркуляции.

Таким образом, внедрение расширенной ИГХ-панели в клиническую практику патоморфологических отделений позволяет значительно повысить точность диагностики и персонализировать подход к лечению пациентов с портальной гипертензией.

Список литературы:

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Портальная гастропатия: патогенез, диагностика и тактика ведения пациентов. Клиническая медицина. 2015; 93(11): 18-25.
2. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Глушенков Д.В. и др. Особенности поражения желудка у больных циррозом печени: портальная гипертензионная гастропатия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(6): 34-42.
3. Groszmann R. J., Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: guide to treatment of portal hypertension. Hepatology. 2004; 39(2): 280-290.
4. Urrunaga N. H., Rockey D. C. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. Current Opinion in Gastroenterology. 2014; 30(2): 168-172.
5. Iwakiri Y. The molecules and mechanisms of portal hypertension. Archives of Pharmacal Research. 2014; 37(6): 723-733.
6. Ohta M., Hashizume M., Kawanaka H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in gastric mucosa of patients with portal hypertension. Hepatology Research. 2001; 20(3): 286-297.
7. Seker M., Buyukberber S., Bilici A. et al. Relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015; 8(7): 11210-11217.
8. Zardi E. V., Ghidini V., Campanozzi S. et al. Portal hypertensive gastropathy: An intriguing

entity of liver cirrhosis. World Journal of Gastroenterology. 2014; 20(48): 18196-18204.

9. Яшин С.С., Федорина Т.А. Анемический синдром у пациентов с циррозом печени при отсутствии острых кровотечений // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2024. Т. 14, № 3. С. 30–34.

10. Яшин С.С., Федорина Т.А. Портальная гипертензивная гастропатия как прогностический фактор летальных кровотечений у пациентов с циррозом печени // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024. Т. 23, № 4. С. 5–10.

Актуальные проблемы патологической физиологии, инфекционной патологии и иммунологии

УДК 616-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ

Д.А. Барсова

Санкт-Петербургский Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Кафедра патологии и судебной медицины

Научный руководитель: профессор **О.Е. Гурская**

Резюме

Вейпинг в последние годы приобрел характер глобальной эпидемии и рассматривается как значимый фактор риска для общественного здоровья. Несмотря на распространенное представление об относительной безопасности электронных сигарет по сравнению с традиционным курением, накапливающиеся экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на их потенциальную роль в канцерогенезе. В обзоре проанализированы современные данные о распространенности вейпинга, его химическом составе и патофизиологических механизмах, лежащих в основе опухолевой трансформации. Приведен обзор данных, который указывает, что аэрозоли электронных сигарет способны индуцировать окислительный стресс, хроническое воспаление, повреждение ДНК и угнетение механизмов ее репарации, нарушают противоопухолевый иммунный надзор. Совокупность представленных данных подчеркивает актуальность дальнейшего изучения долгосрочных последствий использования электронных сигарет, в том числе и влияние на канцерогенез.

Ключевые слова: электронные сигареты, вейпинг, канцерогенез.

Введение

В последние годы использование электронных сигарет (вейпинг) приобрело характер глобальной эпидемии и рассматривается как значимый фактор общественного здоровья. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2024–2025 гг. число пользователей электронных сигарет во всем мире превысило 100 млн человек, включая значительную долю подростков и молодых взрослых [1,2]. Согласно данным OECD и международных эпидемиологических проектов, распространённость вейпинга продолжает расти, особенно в странах с высоким уровнем дохода [3,4]. Несмотря на распространенное представление о вейпинге как о менее вредной альтернативе традиционному курению, накапливающиеся экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на его потенциальное участие в канцерогенезе. Аэрозоли электронных сигарет содержат карбонильные соединения, тяжелые металлы, нитрозамины и продукты термического разложения пропиленгликоля и глицерина, способные индуцировать окислительный стресс, хроническое воспаление, генетические повреждения и нарушения противоопухолевого иммунного надзора [5,6]. По состоянию на 2025 год злокачественные опухоли остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Глобальные оценки показывают, что ежегодно диагностируется порядка 19-20 млн новых случаев рака, при этом более 10 млн человек погибают от онкологических заболеваний каждый год. Эта высокая заболеваемость обусловлена как демографическими факторами, например старением населения, так и широким распространением поведенческих и экологических рисков. Табакокурение и употребление других табачных изделий - ведущая контролируемая причина рака и смертности в мире, продукты горения табака ассоциированы с семнадцатью типами опухолей и провоцируют значительную долю случаев рака лёгких [8, 9].

Ниже будут рассмотрены патофизиологические механизмы канцерогенеза, ассоциированные с использованием электронных сигарет.

Экспериментальные исследования in vitro и in vivo демонстрируют активацию сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией, эпителиально-мезенхимальным переходом и повышением метастатического потенциала, а наблюдательные исследования указывают на ассоциацию вейпинга с повышенным риском развития злокачественных новообразований по сравнению с некурящими [7]. В условиях продолжающегося роста распространённости электронных сигарет и ограниченности долгосрочных клинических данных, углубленное изучение

патофизиологических механизмов канцерогенеза, ассоциированного с вейпингом, представляет собой актуальную научную и клиническую задачу.

В систематическом обзоре de Oliveira GG**,** посвященном связи электронных сигарет с онкологическими исходами, были включены данные о широком спектре опухолей у людей, использующих электронные устройства для курения. Из 10 наблюдательных исследований было показано, что использование электронных сигарет может быть ассоциировано с повышенным риском определенных видов рака, включая, рак шейки матки, рак молочной железы, также в обзоре один из анализов выявил возможную связь вейпинга с раком лёгких и более поздней стадией диагностики для ряда локализаций. Тем не менее, авторы подчёркивают, что доказательности пока недостаточно, а имеющиеся исследования отличаются методологической неоднородностью и не позволяют однозначно подтверждать причинно-следственную связь [10].

Акцентируя внимание на патофизиологических механизмах влияния вейпинга на канцерогенез, следует учитывать состав жидкости для курения электронных сигарет и влияние на органы и системы непосредственно аэрозоля или продуктов метаболизма составных химических веществ. По данным ряда обзоров никотин не является канцерогеном, однако он был связан с образованием злокачественных опухолей, в основном через вовлечение никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Никотин также может вызывать трансформацию клеточного цикла через ряд путей, включая изменение функции p53. Никотин оказывает иммуномодулирующее действие, включая подавление пролиферации Т-клеток in vitro, вовлечение ингибирующих путей в виде иммунных контрольных точек, таких как PD-1, и ограничение передачи сигнала IL-2 в Т-клетках CD8+. Кроме того, было показано, что никотин индуцирует иммуносупрессию с помощью повышения провоспалительной регуляции цитокинов, макрофагов М2, тем самым способствуя метастазированию и препятствуя противоопухолевому иммунному ответу [11].

Пропиленгликоль и растительный глицерин (PG/VG), которые таже не признаны канцерогенными веществами, индуцируют активации провоспалительных цитокинов, которые способствуют ангиогенезу опухоли, эффект усиливается никотином. Данные in vivo показывают, что PG/VG вызвал иммуносупрессия Т-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов, с аддитивным эффектом никотина. Исходя из этих эффектов, можно ожидать, что воздействие смеси PG/VG и никотина будет способствовать росту и метастазированию злокачественных опухолей [11].

Экспериментальные исследования in vivo и in vitro показали, что аэрозоли электронных сигарет способны инициировать ключевые молекулярные и клеточные процессы, лежащие в основе опухолевой трансформации, включая повреждение ДНК, нарушение систем репарации, оксидативный стресс и хроническое воспаление.

Одним из первых экспериментальных доказательств канцерогенного потенциала вейпинга стало исследование Tang и соавт., в котором мыши подвергались хроническому воздействию аэрозоля электронных сигарет в течение 54 недель. В данной модели было показано развитие аденокарциномы лёгких у 22,5% животных, а также выраженной гиперплазии уротелия мочевого пузыря у 57,5% мышей. Авторами было выявлено повреждение ДНК, вызванные метаболитами продуктов нитрозирования никотина, а также ингибирование репарации ДНК, что повышает вероятность злокачественной трансформации клеток в легочной ткани и уротелии. На молекулярном уровне авторы выявили накопление ДНК-аддуктов, включая N2-γ-гидрокси-пропано-дезоксигуанозин [γ-OH-PdG] и O6-метил-dG, что указывает на прямое токсическое действие продуктов метаболизма никотина и компонентов аэрозоля электронных устройств для курения [12].

Такая органная избирательность не является случайной и обусловлена совокупностью фармакокинетических, метаболических и молекулярных механизмов. Легочная ткань является первым и основным органом экспозиции при ингаляционном воздействии аэрозоля электронных сигарет. Эпителий дыхательных путей непосредственно контактирует с высокоактивными компонентами пара, включая никотин и его производные, альдегиды (формальдегид, ацетальдегид), реактивные карбонильные соединения, металлы и частицы, образующиеся при нагревании. Эти соединения индуцируют окислительный стресс и повреждение ДНК в эпителиальных клетках бронхиол и альвеол. Вторым органом-мишенью в экспериментальных

моделях является мочевой пузырь, что объясняется особенностями метаболизма и выведения никотина и его канцерогенных производных. После абсорбции в легких никотин метаболизируется в печени с образованием нитрозаминов, включая нитрозаминкетон (NNK) и нитрозонорникотин (NNN), которые являются мощными канцерогенами для человека и животных, а также накапливаются в моче. Уротелий мочевого пузыря длительно контактирует с концентрированными токсичными метаболитами, что создаёт условия для пролиферации тканей и накопления мутаций в клетках [13].

Также в работах было подтверждено, что канцерогенный эффект электронных сигарет реализуется не только через прямое повреждение ДНК, но и за счет подавления механизмов репарации. In vitro эксперименты на эпителиальных клетках дыхательных путей продемонстрировали снижение активности ключевых механизмов репарации, участвующих в устранении аддуктов и одно- и двунитевых разрывов ДНК, что способствует геномной нестабильности [14]. Эти эффекты усиливаются при длительном воздействии аэрозолей и могут формировать основу для накопления онкогенных мутаций.

Дополнительные данные, полученные на моделях животных с генетической предрасположенностью к опухолевому росту (например, модели с мутацией APC), демонстрируют, что воздействие аэрозолей электронных сигарет усиливает воспалительные изменения и повышает частоту неопластических поражений в кишечнике [15]. Это указывает на системный характер канцерогенных эффектов вейпинга и возможность реализации патогенетических механизмов в различных эпителиальных тканях.

Аэрозоли электронных сигарет ингибируют секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL1 и TNFα, особенно в результате применения паров жидкости для вейпинга со вкусом ментола. В эпителиальных клетках дыхательных путей человека аэрозоли также увеличивают воспалительные цитокины, такие как IL6 и IL8, выделяемые макрофагами в ответ на использование жидкости со вкусом корицы и карамели, содержащий этилмальтол. Акролеин, содержащийся в вейпе, ингибирует рецептор Fc и функцию нейтрофилов. Кроме того, воздействие пропиленгликолевой жидкости без ароматизаторов и никотина приводит к увеличению концентрации слизи, улавливая бактерии и вирусы и приводя к IL8-опосредованному воспалению, имеющему отношение к воспалительным легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Хронический воспалительный процесс в тканях может способствовать канцерогенезу, ингибируя повреждение ДНК и окислительный стресс [16, 17, 18].

Вейпинг также был связан с нарушением регуляции в митохондриях [19]. Курение электронных сигарет вызывает нарушение регуляции Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), что связано с повреждением митохондриальной ДНК, а также повышает риск атеросклероза [19, 20]. Также сообщалось, что частицы тяжелых металлов содержащиеся в жидкости для вейпов, в частности наночастицы меди, могут изменять митохондриальные реактивные формы кислорода (mtROS) и стабильность комплекса транспортной цепи электронов (ETC), что приводит к повреждению митохондриальной ДНК [21].

Аэрозоли электронных сигарет индуцируют выраженный оксидативный стресс. Экспозиция взвешенных частиц раствора приводит к генерации реактивных форм кислорода и активации провоспалительных сигнальных каскадов, включая NF-κB и MAPK-пути, что способствует формированию хронического воспаления. Такое микроокружение поддерживает пролиферацию опухолевых клеток, ингибирует апоптоз и может способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу, ассоциированному с инвазивным ростом и метастазированием [20].

Вейпинг вызывает фрагментацию ДНК, включая одноцепочечные (SS) и двухцепочечные разрывы ДНК (DSB), которые требуют набора белков для восстановления повреждений, таких как pH2AX. Трансверсии (замещения пар оснований) приводят к мутациям в генах Ras и p53, которые, в свою очередь, опосредуют пути пролиферации клетки и участвуют в механизме канцерогенеза. Альдегиды подавляют восстановление повреждений ДНК, поскольку они ингибируют работу цитохромов (CYP). Отмечено, что степень повреждения ДНК коррелирует с количеством потребляемого вейпа, а также с ароматизаторами, особенно имеющими сладкие, фруктовые и ментоловые вкусы [22, 23].

Заключение

Таким образом, совокупность экспериментальных данных свидетельствует о том, что использование электронных сигарет сопровождается активацией ключевых патогенетических механизмов канцерогенеза, включая прямое повреждение, подавление репарации ДНК, оксидативный стресс и хроническое воспаление. Эти процессы соответствуют фундаментальным этапам опухолевой трансформации и подчёркивают необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочного онкологического риска вейпинга у человека.

Список литературы

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030 (2024 update). Geneva : World Health Organization, 2024. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240088283 (дата обращения: 30.01.2026).
2. World Health Organization, Regional Office for Europe. WHO European regional tobacco use trends and youth e-cigarette use. Copenhagen : WHO Europe, 2024. URL: https://www.who.int/europe/publications (дата обращения: 30.01.2026).
3. OECD. Health at a Glance 2025: OECD Indicators. Smoking and vaping. Paris : OECD Publishing, 2025. DOI: 10.1787/8f9e3f98-en. URL: https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance/ (дата обращения: 30.01.2026).
4. Gravely S., Fong G.T., Cummings K.M., et al. Electronic cigarette use and vaping patterns across countries: findings from the ITC Project // BMJ Global Health. 2023. Vol. 8. e011150. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-011150.
5. Gao Y., Wang Y., Li Y., et al. Global prevalence of electronic cigarette use: a systematic review and meta-analysis//Addictive Behaviors. 2022. Vol. 129. Art. 107276. DOI: 10.1016/j.addbeh.2022.107276.
6. American Cancer Society. The Cancer Atlas. 4th ed. Atlanta : American Cancer Society, 2024–2025. URL: https://canceratlas.cancer.org (дата обращения:29.01.2026).
7. Global burden of disease attributable to smoking and electronic nicotine delivery systems, 1990–2023 // The Lancet Public Health. 2024. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)000XX-X.
8. Cancer Atlas. 4th Edition - Global Report 2025. Atlanta : American Cancer Society; Lyon: IARC, 2025. URL: https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2025/08/ACS_Atlas_Book_Spreads.pdf (дата обращения:29.01.2026).
9. Nearly 50% of all cancer deaths worldwide attributable to modifiable risk factors // The ASCO Post. 2025. URL:https://ascopost.com/issues/july-25-2025/nearly-50-percent-of-all-cancer-deaths-worldwide-attributable-to-modifiable-risk-factors/ (дата обращения:29.01.2026).
10. de Oliveira GG, Magalhães Liberato RML, de Souza ATB, et al. Evidence on vaping e-cigarettes as a risk factor for cancer: A systematic review. J Cancer Policy. 2025;45:100615. doi:10.1016/j.jcpo.2025.100615
11. Arias-Badia Marcel , Pai Chien-Chun Steven , Chen PeiXi , Chang Anthony , Lwin Yee May , Srinath Aahir , Gotts Jeffrey E. , Glantz Stanton A. , Fong Lawrence. E-cigarette exposure disrupts antitumor immunity and promotes metastasis//Frontiers in Immunology. Volume 15 – 2024. DOI:10.3389/fimmu.2024.1444020
12. Tang M.S., Wu X.R., Lee H.W., et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2019. Vol. 116, No. 43. P. 21727–21731. DOI: 10.1073/pnas.1911321116.
13. Tang MS, Lee HW, Weng MW, et al. DNA damage, DNA repair and carcinogenicity: Tobacco smoke versus electronic cigarette aerosol. Mutat Res Rev Mutat Res. 2022;789:108409. doi:10.1016/j.mrrev.2021.108409
14. Lee H.W., Park S.H., Weng M.W., et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2018. Vol. 115, No. 7. P. E1560–E1569. DOI: 10.1073/pnas.1718185115.

15. Madison M.C., Landers C.T., Gu B.H., et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine // Journal of Clinical Investigation. 2019. Vol. 129, No. 10. P. 4290–4304. DOI: 10.1172/JCI128531.

16. Prasad K.N., Bondy S.C. Electronic cigarette aerosol increases the risk of organ dysfunction by enhancing oxidative stress and inflammation // Drug and Chemical Toxicology. 2022. Vol. 45. P. 2561–2567. DOI: 10.1080/01480545.2021.1972680.

17. Tommasi S., Pabustan N., Li M., Chen Y., Siegmund K.D., Besaratinia A. A novel role for vaping in mitochondrial gene dysregulation and inflammation fundamental to disease development // Scientific Reports. 2021. Vol. 11. Art. 22773. DOI: 10.1038/s41598-021-01965-1.

18. Li J., Huynh L., Cornwell W.D., et al. Electronic cigarettes induce mitochondrial DNA damage and trigger TLR9-mediated atherosclerosis // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2021. Vol. 41. P. 839–853. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315556.

19. Korniluk A., Koper O., Kemona H., Dymicka-Piekarska V. From inflammation to cancer // Irish Journal of Medical Science. 2017. Vol. 186. P. 57–62. DOI: 10.1007/s11845-016-1464-0.

20. Qasim H., Karim Z.A., Silva-Espinoza J.C., et al. Short-term e-cigarette exposure increases the risk of thrombogenesis and enhances platelet function in mice // Journal of the American Heart Association. 2018. Vol. 7, No. 15. e009264. DOI: 10.1161/JAHA.118.009264.

21. Auschwitz E., Almeda J., Andl C.D. Mechanisms of E-Cigarette Vape-Induced Epithelial Cell Damage // Cells. 2023. Vol. 12, No. 21. Art. 2552. DOI: 10.3390/cells12212552.

22. Yu V., Rahimy M., Korrapati A., et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines // Oral Oncology. 2016. Vol. 52. P. 58–65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.018.

23. Sayed IM, Chakraborty A, Inouye K, Dugan L, Tocci S, Advani I, Park K, Gaboyan S, Kasaraneni N, Ma B, Hazra TK, Das S, Crotty Alexander LE. E-cigarettes increase the risk of adenoma formation in murine colorectal cancer model. Arch Toxicol. 2025 Mar;99(3):1223-1236. doi: 10.1007/s00204-024-03932-x. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39786590.

УДК 616.36-003.826

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ MASLD

Р.Д. Боровков

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии

Научный руководитель: доцент **Ю.Р. Юнусова**

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (MASLD) - наиболее распространённое хроническое заболевание печени в мире, оно охватывает около 20-30% взрослого населения. Ключевую роль в патогенезе играет окислительный стресс, который напрямую коррелирует с митохондриальной дисфункцией. Данная обзорная статья – это систематизация уже сформированных современных представлений о механизмах развития стеатоза, выделяется четыре основных пути: энергетический коллапс митохондрий, ингибирование β-окисления, активация de novo липогенеза (повышение этого процесса в печени) и провоспалительная сигнализация. Важно выделить и проследить переход от редуктивного стресса к оксидативному повреждению как ключевому звену патогенеза. В работе также представлен анализ доступных клинических баз данных (NCBI GEO, PUBMED, MDPI), содержащие маркеры окислительного стресса (MDA, SOD, CAT, GSH-Px, NO), метаболические параметры и количественную оценку стеатоза. На основе сопоставления теоретических и эмпирических данных будет формироваться мысль, или же гипотеза о медиационной роли окислительного стресса.

Ключевые слова: MASLD, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, стеатоз,MDA,SOD,XOR.

Abstract

Metabolically associated fatty liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease worldwide, affecting approximately 20-30% of the adult population. Oxidative stress, which directly correlates with mitochondrial dysfunction, plays a key role in its pathogenesis. This review article systematizes existing modern understanding of the mechanisms of steatosis development, highlighting four main pathways: mitochondrial energy collapse, inhibition of β-oxidation, activation of de novo lipogenesis (increased liver lipogenesis), and proinflammatory signaling. It is important to identify and trace the transition from reductive stress to oxidative damage as a key link in pathogenesis. The paper also presents an analysis of available clinical databases (NCBI GEO, PUBMED, MDPI) containing oxidative stress markers (MDA, SOD, CAT, GSH-Px, NO), metabolic parameters, and a quantitative assessment of steatosis. Based on a comparison of theoretical and empirical data, an idea or hypothesis about the mediating role of oxidative stress will be formed.

Keywords: MASLD, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, steatosis, MDA, SOD, XOR.

Введение

MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) - это гетерогенное состояние, характеризующееся стеатозом печени в сочетании с метаболической дисфункцией. Заболевание охватывает широкий спектр состояний: от простого стеатоза (MASL) до метаболически ассоциированного стеатогепатита - осложнение (MASH) с воспалением, дистрофией гепатоцитов и фиброзом, который может прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Несмотря на длительные и множественные исследования разных стран, патогенез MASLD остаётся до конца не изученным. Принятая концепция предполагает, что на фоне генетической предрасположенности совокупность различных факторов (инсулинорезистентность, дисфункция жировой ткани, нарушения микробиоты, нездоровый образ жизни) запускает каскад повреждений, и центральное звено это медиатор, предположительно - окислительный стресс.

Установление причинно-следственной связи между окислительным стрессом и накоплением жира остаётся в наше время довольно актуальной темой. Окислительный стресс – это первичный триггер стеатоза, следствие или медиатор. Данная работа направлена на анализ и систематизацию уже имеющихся данных для построения правдивой и непротиворечивой теоретической модели.

Патогенез

В патогенезе MASLD, метаболическую нагрузку: избыточный вес, несбалансированное питание, обилие быстрых углеводов, можно справедливо считать отправной точкой. Инсулинорезистентность жировой ткани как следствие, приводит к усиленному липолизу и повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Гепатоциты захватывают избыток СЖК, которые либо окисляются в митохондриях (β-окисление), либо переходят в триглицериды и запасаются в липидных каплях. Митохондрии играют немаловажную роль в жизни гепатоцитов (количество варьируется от 500 до 4000 на клетку), обеспечивают энергетический гомеостаз через окислительное фосфорилирование, β-окисление, цикл трикарбоновых кислот и пр. При избыточном поступлении СЖК возникает митохондриальная перегрузка - редуктивный стресс, дыхательная цепь перегружается электронами и накапливаются восстановленные эквиваленты никотинамидадениндинуклеотида (NADH). Далее происходит утечка электронов накопившись они вступают в реакцию с кислородом, образуя супероксид-анион первичную активную форму кислорода (АФК). На следующем этапе - окислительный стресс: супероксид и другие АФК (гидроксильный радикал) начинают повреждать сами митохондрии и её ДНК (mtDNA) [1], а также липиды мембран, белки дыхательной цепи. Всё это приводит к падению продукции АТФ из-за митохондриальной дисфункции, клетка в таких условиях вынуждена накапливать не окисленные жирные кислоты в виде триглицеридов - как следствие формируется стеатоз. Окислительные стресс здесь, формирует замкнутый круг: повреждённые митохондрии производят ещё больше АФК, а система утилизации старых органелл (митофагия) подавлена, что ведёт к накоплению дисфункциональных митохондрий [1], соответственно в ответ на рост продукции АФК активируется защитный механизм - антиоксидантные ферменты: Супероксиддисмутаза (SOD) - превращает супероксид в перекись водорода, каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GSH-Px) - обезвреживают перекись водорода.

Материалы и методы

Согласно обзору Svobodová et al. (2025) [2], на ранних стадиях MASLD активность антиоксидантных ферментов компенсаторно возрастает, однако по мере прогрессирования заболевания, вследствие повреждения гепатоцитов, их активность снижается, что усугубляет оксидативное повреждение. Это объясняет гетерогенность результатов клинических исследований: в зависимости от стадии заболевания и исследуемой популяции уровни SOD, CAT, GSH-Px могут быть как повышены, так и понижены.

В этой статье проанализировано несколько клинических исследований, в которых измерялись прямые маркеры окислительного стресса у пациентов с MASLD. Исследование (2026) - Yangyang Cen Китай [3]. Выборка производилась из 54 пациентов с MASLD и 54 здоровых контроля. Главным знаком тут становятся маркеры окислительного стресса MDA, SOD, GSH-Px, далее соотношение их с метаболическими параметрами: ИМТ, глюкоза, мочевая кислота, печёночные ферменты. Во многих исследованиях как и в этом производился контроль XOR активности, предположительно из за его превращения в патологических условиях из ксантиндегидрогеназы (XDH) в ксантиноксидоредуктазу (XOR), которая в такой форме при реакции изменения ксантина в мочевую кислоту генерирует активные формы кислорода (АФК)-супероксид и пероксид водорода. Ранее в некоторых источниках уже отмечалось, что XOR может быть одним из ключевых источников окислительного стресса при MASLD, что логично, ведь при этой патологии действительно активность XOR значительно повышена, это не просто случайный фермент, а потенциальный источник окислительного стресса, что можно учитывать при предсказании стеатоза, для этого и производится контроль XOR активности. Из данного исследования были выделены лишь нужные показатели, 44 метаболита выявлены через нецелевой метаболомный анализ сыворотки крови, ключевые результаты показывают: у пациентов с MASLD повышены XOR активность, MDA, 44 метаболита значимо коррелируют с XOR активностью и маркерами стресса - это выявляет с одной стороны положительную корреляцию части метаболитов с XOR, то есть чем он выше, тем выше уровень метаболитов, с другой - отрицательную, чем выше XOR, тем ниже уровень метаболитов. Для оценки использовали коэффициент корреляции Пирсона. Вывод - фермент может влиять на обмен, данных веществ, либо наоборот, главное их можно статистически связать. На основе проведённого поиска можно выделить исследования:

Таблица 1. Сводная характеристика найденных баз данных

Исследование	Страна	Дизайн	Размер выборки(n)	Метаболит. факторы	Маркеры Окис.стресса	Оценка стеатоза
Abdel-Razek et al. (2025)	Египет	Интервенционное (до/после диеты)	30	Вес, ИМТ, глюкоза, триглицериды, общий холестерин	MDA, SOD, CAT	CAP (fibroscan)
Pishdadian et al. (2025)	Иран	Поперечное	150 (только пациенты с MASLD)	ИМТ, инсулин, HOMA-IR, глюкоза, селен	TBARS (Аналог MDA), TAC, GPx, SOD	УЗИ
Cen et al. (2026)	Китай	Случай-контроль	108 (54MASLD + 54контроля)	Данные о метаболитах, XOR активность, мочевая кислота	MDA, SOD, GSH-Px	УЗИ

Результаты

Первое представленное в таблице 1 исследование проведено в Египте. Оно имеет значительный вес в предоставлении данных из-за интервенционного дизайна (производилось до и после 6-месячной диеты). Это исследование дает информацию о том, что снижение массы тела не только уменьшает степень стеатоза, но и приводит к значительным улучшениям маркеров окислительного стресса (баланс между прооксидантными и антиоксидантными системами восстанавливается). Изменение стеатоза (ΔCAP) сильно коррелирует с (ΔMDA). Это показывает что у одних и тех же пациентов динамика маркеров стресса напрямую связана с динамикой стеатоза [4], для исследования это сильнейший аргумент в пользу того что изменения уровня окислительного стресса влекут за собой изменения в количестве жира в печени, до диеты уровень MDA был высоким, из-за большого количества свободных радикалов, атакующих мембраны, но после диеты уровень значительно снизился, что привело к снижению редуктивного стресса. Связав эти данные возникает вывод о возможной медиационной роли окислительного стресса в развитии стеатоза.

Далее второе исследование, выполненное в Иране, где выборка пациентов составила – 150, преимущества заключаются в большой численности и тщательный учет потенциальных факторов развития стеатоза. Авторы разделили пациентов по уровню развития стеатоза (данные УЗИ), показали, что со степенью нарастания патологии закономерно повышается и уровень TBARS (аналог MDA), снижение TAC – показатель антиоксидантной защиты, ключевой селензависимый фермент антиоксидантной системы – GPx и уровень SOD. Селен в этом исследовании важный момент, на который нужно обратить внимание, он входит в состав ключевого фермента GPx, который без селена не будет работать. Авторы в ходе статистического анализа в два этапа: просмотр связи между степенью стеатоза и маркерами стресса без поправки на селен, затем повтор анализа, но уже с включенным селеном в модель как независимую переменную. Результат – связь между степенью стеатоза и маркерами окислительного стресса сохранялась даже после поправки на уровень сывороточного селена [5].

Третье представленное исследование из Китая имеет углубление в молекулярные механизмы, которые связывают метаболические нарушения и окислительный стресс. Используя нецелевой

метаболомный анализ. Было обнаружено у пациентов с MASLD повышениее активности фермента XOR. Из 100 метаболитов 44 значимо коррелировали с активностью XOR. Данные метаболиты относились к классам аминокислот, липидов, пуринов, важно, что они коррелировали и с маркерами окислительного стресса (MDA, GSH-Px). XOR в этом исследовании позиционируется как потенциальный источник стресса, а идентифицированные метаболиты могут быть тем самым звеном, через которое реализуется повреждающее действие, но важно понимать, что данная корреляция не означает саму причину стеатоза, но статистически указывает на неё [3].

Обсуждение

На основе проанализированных данных было решено предложить следующую казуальную, многоуровневую причинно-следственную модель:

Уровень 1: Экзогенные факторы - с чего все начинается

Избыток калорий, ожирение, гиподинамия (пониженная подвижность) – это экзогенные, или же внешние факторы, с которых запускается процесс патогенеза.

Уровень 2: Системные нарушения:

Инсулинорезистентность, ↑ СЖК, гиперинсулинемия, дислипидемия (нарушение липидного обмена) - все это следствие влияния неблагоприятных для организма внешних факторов, которые приводят к таким состояниям организма, как например инсулинорезистентность, что влечет за собой неблагоприятные последствия.

Уровень 3: Митохондриальная перегрузка:

Повышается поток субстратов, в следствии чего растет редуктивный стресс, как ранее уже было упомянуто - перед редуктивным стрессом следует перегруз дыхательной цепи электронами, что приводит к накапливанию восстановителей (↑ NADH).

Уровень 4: Окислительный стресс, медиатор метаболических факторов и степени стеатоза:

Происходит утечка накопившихся электронов, которые вступая в реакцию с кислородом образуют супероксиды: O_2^-, H_2O_2, OH•, они в свою очередь повреждают mtDNA, сами митохондрии, липиды мембран, и даже белки дыхательной цепи [1].

Уровень 5: Митохондриальная дисфункция:

Продукция АТФ уменьшается, β-окисление блокируется, уменьшается митофагия: все это вызывает продукцию новых АФК (порочный круг), приводит к накоплению митохондрий с дисфункцией, и запасанию неокисленных жирных кислот, формированию стеатоза.

Уровень 6: Дисбаланс липидного метаболизма:

Понижается окисление СЖК, избыток углевода преобразуется в жирные кислоты - de novo липогенез, нарушается и уменьшается экспорт ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности), влечет за собой много патологических процессов помимо стеатоза.

Уровень 7: Стеатоз

Накопление триглицеридов в липидных каплях гепатоцитов в избытке, что может сопровождаться воспалением, приводить к фиброзу ткани.

В этой модели, окислительный стресс (Уровень 4) выступает как ключевой медиатор, трансформирующий метаболическую нагрузку в структурное повреждение митохондрий и, в конечном счёте, в накопление жира.

Следовательно, проанализировав данные, и сформировав модель, возникла основная гипотеза: Окислительный стресс непосредственно медиирует связь между метаболическими факторами риска (ИМТ, инсулинорезистентность, дислипидемия) и степенью стеатоза печени при MASLD. Статистически это подкрепляется тем, что после включения в регрессионную модель взаимосвязь переменной: маркеров окислительного стресса (MDA, SOD), прямая связь между другими переменными: метаболическими факторами и стеатозом - ослабевает (частичная медиация) или перестаёт быть значимой (полная медиация), и в ходе исследования выявлено, что окислительный стресс скорее имеет частично медиационное значение, нежели полное.

Подтверждение гипотезы можно сформировать на основе проанализированных ранее данных.

Интервенционное исследование Abdel-Razek et al. демонстрирует, что динамика окислительного стресса коррелирует с динамикой стеатоза, эти данные согласовываются с гипотезой, хоть направленность связи остается недоказанной.

Поперечное исследование Pishdadian et al. предоставляет градиент – чем тяжелее стеатоз, тем

выше уровень TBARS, аналога MAD, и тем ниже антиоксидантная защита, это подтверждает модель «доза-эффект», но не позволяет судить о причинности.

Исследование Cen et al. углубляет понимание механизмов, открывая важную взаимосвязь активности XOR фермента и набора метаболитов, маркеров стресса. Это указывает на возможный первоначальный источник окислительного стресса и его роль в патогенезе.

В совокупности все эти данные не противоречат, но и не доказывают гипотезу о медиации, из-за методологических ограничений.

Серьезным ограничением является поперечный дизайн исходных исследований, который не позволяет строго доказать временну́ю последовательность, из- за исследования в одной и той же временной точке (стеатоз может усиливать стресс, а не наоборот). Многообразие методов измерения маркеров стресса и стеатоза может затруднить объединение данных и требует более внимательной интерпретации из-за возможной вариации активности антиоксидантных ферментов на разных стадиях заболевания. Возможные неучтённые конфаундеры (спутывающая переменная) в данных исследованиях (диета, физическая активность, приём лекарств), могут повлиять на истинность результатов. Ограниченный размер выборок в некоторых исследованиях и серьезное ограничение - отсутствие прямых маркеров митохондриальной функции (дыхательная активность, mtDNA) в большинстве клинических баз данных.

Для окончательного подтверждения гипотезы о медиации требуются направления для будущих исследований, к примеру когортные исследования пациентов с измерением и контролем маркеров окислительного стресса до развития стеатоза, включение в модель исследования функциональные митохондриальные тесты, НСТ – тест для оценки способности вырабатывать АФК, метод Симона – измерение митохондриального дыхания в реальном времени и мета – анализ индивидуальных данных о пациентах, из нескольких исследований, для оценки роли медиации окислительного стресса, с поправкой на все вмешивающиеся факторы.

Заключение

Представленный обзор систематизирует ведущие и современные данные о роли окислительного стресса в патогенезе MASLD. Описанные процессы патогенеза и данная модель образуют непротиворечивую теоретическую, и гипотетическую форму, в которой окислительный стресс выступает ключевым медиатором между метаболическими факторами и стеатозом. Анализ доступных клинических баз данных выявил наиболее важные исследования содержащие важные переменные для проверки гипотезы, однако поперечный дизайн не дал возможности полностью составить вывод о направленности связей. Для дальнейшей установки причинно-следственных отношений требуется дополнительные исследования, которые будут включать в себя методы с глубокой подтверждающей базой гипотезы.

Список литературы.

1. Cappelari M. et al. A Defective Circulating Mitochondrial Bioenergetics Profile Reflects the Hepatic One and Outlines Genetic MASLD. Antioxidants. 2025;14(6):618.
2. Svobodová G. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-induced changes in the antioxidant system: a review. Arch Toxicol. 2025;99:1–22.
3. Cen Y. et al. Xanthine oxidoreductase activity in MASLD: links to lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation. Front Endocrinol. 2026;17:1731772.
4. Abdel-Razek SM. et al. Culturally adapted hypocaloric diet improves hepatic steatosis, inflammatory and oxidative biomarkers in Egyptian MASLD patients: a single-arm interventional study. Lipids Health Dis. 2025;24:286.
5. Abbas Pishdadian. et al. Association of Serum Selenium with Clinical Features and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Iranian Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—A Cross-Sectional Stud 2025;18:1559.
6. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Белоусова Л.Н., Кравченко А.Ю. и др. Окислительный стресс и антиоксидантная защита при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(12):14-18.
7. Кравченко С. Д., Козлова Н. М., Тирикова О. В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП // Международный научно-исследовательский

журнал. 2022. № 8 (122). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metody-otsenki-okislitelnogo-stressa-v-kachestve-potentsialnyh-biomarkerov-pri-nazhbp

8. Звягинцева Т. Д., Глущенко С. В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 2 (150). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mitochondrialnoy-disfunktsii-v-razvitii-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni

УДК 616-009.12

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

М.А. Варавко, А.С. Емельянова

Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Кафедра патологии и судебной медицины

Научный руководитель: профессор **О.Е. Гурская**

Резюме

В обзоре анализируется воздействие электронных сигарет и их компонентов на центральную нервную систему. Согласно данным литературы, не только никотин, но и вещества, входящие в состав аэрозолей электронных сигарет — глицерин, пропиленгликоль и ароматизаторы — могут обладать нейротоксическими свойствами. Их комбинированное воздействие оказывает влияние на весь организм, включая центральную нервную систему, что клинически может проявляться развитием судорожных приступов у вейперов. Подобные случаи были зафиксированы неоднократно как в Российской Федерации, так и зарубежом.

В связи с этим актуален анализ имеющихся данных из литературных источников, направленный на изучение клеточных и молекулярных механизмов поражения центральной нервной системы. Обсуждается роль оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и воспалительных каскадов, которые могут приводить к повреждению нейронов и нарушению их функций. Понимание патогенетических механизмов нарушений функций нервных клеток, синаптической передачи и синтеза нейромедиаторов необходимо для оценки потенциального вреда курения электронных сигарет и разработки эффективных мер защиты здоровья.

Ключевые слова: вейпинг, электронные сигареты, судорожная активность, токсичность, нейротоксичность.

Введение. В последние годы электронные сигареты (ЭС) стали распространенной альтернативой традиционным табачным изделиям во всем мире [1].

Современные научные исследования указывают на потенциальную связь употребления ЭС с негативным воздействием на здоровье, в частности, на центральную нервную систему (ЦНС). ЦНС, являясь основой жизнедеятельности человека, обеспечивает координацию и управление физиологическими и когнитивными процессами, в связи с чем нейротоксические эффекты от использования ЭС представляют особый интерес. В литературе обсуждается один из таких эффектов, как снижение порога судорожной готовности с клиническими эквивалентами в виде парциальных или генерализованных судорожных приступов у вейперов. Приступы обычно возникали внезапно в течение нескольких минут или часов после курения ЭС. Наиболее частыми неврологическими проявлениями были тонико-клонические приступы (иктусы), сопровождавшиеся потерей сознания, прикусыванием языка и недержанием мочи. Судорожные припадки, как правило, были кратковременные, длились менее 5 минут, и за ними следовало постиктальное состояние, характеризовавшееся амнезией и спутанностью сознания [2, 3].

Опубликованные исследования описывают 122 случая судорожных припадков и других неврологических проявлений, ассоциированных с применением ЭС за период с декабря 2010 года по январь 2019 года [2], тогда как по данным, актуальным на 1 марта 2021 года, число сообщений о судорогах, связанных с курением ЭС, превысило 250, при этом около двух третей случаев были зарегистрированы среди подростков и лиц молодого возраста [4, 5], что говорит об увеличении случаев развития судорожного синдрома на фоне увеличения популярности электронными сигаретами среди населения. В 2024 году подобные случаи судорожных приступов после употребления электронных сигарет также регистрировались в Самарской области [6].

Далее будут рассмотрены возможные патогенетические механизмы, которые могут запускать снижение порога судорожной готовности при курении ЭС.

Исходя из классических патофизиологических представлений, в основе реализации судорожного приступа лежит формирование первичного очага эпилептиформной активности, который можно рассматривать как генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ).

Сформировавшийся ГПУВ вовлекает в патологическую детерминанту рядом лежащие области при отсутствии или недостатке тормозного контроля, что может привести к распространению эпилептиформной активности на рядом лежащие зоны мозга, а также зеркально - на противоположные области. При формировании стойких патологических связей формируется патологическая система, реализующаяся клинически судорожными приступами, парциальными или генерализованными. Под термином «снижение порога судорожной готовности» предполагают появление эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограмме, которое, может быть, не всегда связано с обязательным клиническим эквивалентом в виде парциального или генерализованного приступа. Случаи генерализованных судорожных приступов, зафиксированные у вейперов, свидетельствуют о далеко зашедшем патологическом процессе в центральной нервной системе. Исходя из представлений о формировании ГПУВ, можно предположить, что при курении ЭС формируется дисбаланс между повышением возбудимости определенных групп нейронов и/или снижением тормозного контроля, и, соответственно, формированию ГПУВ.

Рассматривая патогенез вейпинг-индуцированных эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга, исходя из сведений, имеющихся в литературе, можно выделить специфический и неспецифические механизмы, приводящие к дисбалансу между возбуждением и торможением в нервных клетках и группах нейронов.

Специфический механизм связан с развитием дисбаланса нейромедиаторов и/или изменением чувствительности к ним рецепторов при курении ЭС. В случае с курением никотинсодержащих ЭС, в качестве ведущего механизма предполагается непосредственное воздействие никотина на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (NACHR) [7]. Никотин связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (NACHR), повсеместно экспрессируемыми лиганд-управляемыми катионными каналами, которые связаны с ГАМК и 5-НТ рецепторами [8]. Они состоят из пяти субъединиц, и каждая субъединица имеет четыре трансмембранных домена и внеклеточный N-концевой сайт связывания лиганда [9]. Они классифицируются как α или β в зависимости от наличия или отсутствия внеклеточного цистеинового домена. У человека существует восемь α-субъединиц и три β-субъединицы [10]. Комбинации этих субъединиц продуцируют многочисленные NACHR с различной степенью связывания лигандов и физиологической ролью [10]. Ацетилхолин является физиологическим лигандом для этих рецепторов, и связывание ацетилхолина или экзогенного никотина открывает канал для поступления катионов (Na^+, K^+ и Ca^{2+}). Затем никотиновые ацетилхолиновые рецепторы активируются в результате изменения конформации, открывая внутриклеточный ток ионов натрия и кальция [11], что приводит к высвобождению глутамата через каскады кальций-кальмодулин. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, расположенные в неокортексе, миндалевидном теле, гиппокампе и таламусе, активируют NMDA-рецепторы повышая возбудимость нейронов. Никотин из электронных сигарет проникает через гематоэнцефалический барьер и активирует α7-никотиновые рецепторы ацетилхолина (α-7NACHR) в головном мозге, особенно в таких областях, как таламус и миндалевидное тело. Эта активация приводит к повышению нервной возбудимости в этих областях, что может способствовать возникновению судорог. Уже известно, что миндалевидное тело участвует в эпилептогенезе и возникновении судорожных припадков [12]. В частности, альфа-7 субъединицы (α7), участвующие в активации судорог, обычно экспрессируются в миндалевидном теле.

Эффекты никотина в основном опосредуются α7- и α4β2-никотиновыми рецепторами в мезолимбическом пути вознаграждения [8]. Активация NACHR вызывает возбуждение соседних нейронов, что приводит к быстрой синаптической передаче [8]. Негласно предполагается, что свободный никотин будет вести себя аналогично при непосредственном добавлении в аэрозоль для электронных сигарет, однако имеется мало исследований в литературе, подтверждающих, что это действительно так. Более того, некоторые электронные жидкости содержат соли никотина и их воздействие на головной мозг и другие органы, также недостаточно изучены.

Длительное воздействие никотина приводит к увеличению количества рецепторов NACHR в головном мозге [13]. Хроническое воздействие никотина запускает нейроадаптацию в нейромедиаторных системах.

Ряд областей мозга были идентифицированы как мишени для индуцированной никотином пластичности, включая миндалевидное тело и мезолимбический путь вознаграждения [14].

Мезолимбический путь вознаграждения берет начало в вентральной области покрышки, где дофамин проецируется в прилежащее ядро. Никотин, а также такие наркотические вещества, как кокаин, амфетамин и алкоголь, усиливают передачу мезолимбических сигналов дофамина, повышая возбудимость дофаминовых клеток вентральной области покрышки. Никотин воздействует на NACHR, экспрессируемые в дофаминовых нейронах вентральной области покрышки, а также на локальные ГАМКергические интернейроны и афферентные окончания [15], изменяя возбудимость дофаминовых нейронов посредством прямого воздействия на тела дофаминовых нейронов, а также изменений в локальной гамкергической и глутаматергической передаче [8]. Описанная выше нейроадаптация в нейромедиаторных системах ведет к изменениям возбудимости нейронов, синаптической пластичности и высвобождения нейромедиаторов, тем самым модулируя предрасположенность к судорожным припадкам [13].

К неспецифическим механизмам повышения возбудимости нервных клеток можно отнести повреждение мембран и нарушение работы ионных каналов под влиянием продуктов пиролиза электронной жидкости и других токсических агентов, в том числе наночастиц тяжелых металлов, что усиливает оксидативный стресс и спонтанное перекисное окисление липидов [16].

Пропиленгликоль (PG) и растительный глицерин (VG), два других ключевых компонента электронных сигарет, могут оказывать синергичное действие на развитие судорожных приступов. Известно, что при вдыхание токсических доз пропиленгликоля развивается гиперосмолярный метаболический ацидоз; в то же время осмотические свойства растительного глицерина могут привести к обезвоживанию, что также увеличивает риск судорожных приступов [14].

Вдыхание испарений ароматизаторов и других химических веществ, содержащихся в электронных жидкостях, может оказывать синергичное нейротоксическое действие, приводя к повышенной возбудимости нейронов и нарушению синаптической передачи. Исследования показали, что ароматизированные электронные сигареты выделяют аэрозоли, содержащие активные формы кислорода, которые способствуют развитию повреждений клеток легких, вызванных окислительным стрессом [17]. Появляющиеся эмпирические данные указывают на то, что окислительный стресс может влиять на механизмы, лежащие в основе судорог, эпилепсии и эпилептогенеза [18].

В электронных жидкостях и их аэрозолях было обнаружено множество различных металлов [19, 20]. Уровни и концентрации этих металлов, за исключением кадмия, выше, чем в традиционных сигаретах. Эти металлы могут образовываться в камере, которая распыляет электронную жидкость, или из других компонентов электронных сигарет, которые проникают в аэрозоль. Вдыхание этих металлов может влиять на нормальный уровень хрома и никеля в организме, что приводит к высокой токсичности для многих органов. Медь специфически связана с окислительным стрессом в митохондриях и фрагментацией ДНК [19, 20].

В норме гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных веществ. В литературе идет обсуждение, что нарушение проницаемости ГЭБ при курении ЭС может быть связано развитием системного воспаления низкой активности, в том числе и нейровоспалением [21]. Известно, что мелкие церебральные сосуды взаимодействуют с нейронами, посредством глиальных клеток, и прежде всего, астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально тесно связаны между собой и формируют нейроваскулярные единицы [22].

В немногих исследованиях, посвященных изучению влияния ЭС на модель ГЭБ in vitro на микрососудистых эндотелиальных клетках головного мозга мышей было выявлено усиление окислительного стресса, снижение уровня белка плотного соединения zonula occludens-1 и увеличение количества молекул адгезии сосудов [23].

Также одно из исследований показало активацию микроглии в гиппокампе потомства мышей, которые получали воздействие аэрозолями ЭС in vivo [24].

Кроме того, нельзя исключить влияние таких факторов, на развитие судорожных приступов у вейперов, как наличие генетической предрасположенности, ранее существовавших неврологических расстройств и воздействие факторов окружающей среды. Генетические полиморфизмы в генах, кодирующих ионные каналы, рецепторы нейромедиаторов и метаболические ферменты, которые участвуют в метаболизме никотина, также могут влиять на снижение порога судорожной готовности

и вероятность развития судорожного приступа после курения электронных сигарет. Полиморфизмы таких генов, как SCN1A, SCN2A и SCN1B, кодирующих работу натриевых каналов и генов GABRA1, GABRB3, GABRG2, кодирующих субъединицы рецептора ГАМК-А, участвующие в ингибирующей нейротрансмиссии, могут повышать риск судорог, особенно при воздействии таких стимуляторов, как никотин и связаны с различными формами эпилепсии [25, 26].

Заключение. Анализ современных научных данных свидетельствует о наличии потенциальной связи между курением электронных сигарет и возникновением судорожной активности. Патогенез вейпинг-индуцированных судорожных приступов носит комплексный характер, охватывая как специфические эффекты никотина на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, так и неспецифические факторы, такие как нейротоксическое действие продуктов термического разложения и тяжелых металлов. Принимая во внимание увеличение количества сообщений о судорожных приступах, связанных с курением электронных сигарет, особенно среди подросткового и молодого населения, требуются дополнительные исследования для полного понимания механизмов, лежащих в основе нейротоксических эффектов электронных сигарет.

Полученные данные подчеркивают важность информирования населения о потенциальных рисках, связанных с использованием электронных сигарет, и необходимость разработки стратегий общественного здравоохранения, направленных на снижение распространенности вейпинга.

Список литературы

1. Tehrani H, Rajabi A, Ghelichi-Ghojogh M, Nejatian M, Jafari A. Retraction Note: The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health. 2024;82(1):113. doi:10.1186/s13690-024-01345-x

2. Faulcon LM, Rudy S, Limpert J, Wang B, Murphy I. Adverse experience reports of seizures in youth and young adult electronic nicotine delivery systems users. J Adolesc Health. 2020;66(1):15-17. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.10.002.

3. Liu-Zarzuela JA, Sun R. Three Seizures Provoked by E-cigarette Use in a Five-Year Period: A Case Report. Cureus. 2022;14(8):e27616. doi:10.7759/cureus.27616.

4. Benowitz NL. Seizures after vaping nicotine in youth: a canary or a red herring? J Adolesc Health. 2020;66(1):1-2. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.10.016.

5. FDA In Brief: FDA encourages continued submission of reports related to seizures following e-cigarette use as part of agency's ongoing scientific investigation of potential safety issue. US Food and Drug Administration. Published 2022.

6. Овсянников Илья. Очевидцы: в Самарской области у школьницы начался припадок после вейпа //63.RU. https://63.ru/text/incidents/2024/03/22/73368461/ 22.03.2024 [Электронный ресурс].

7. Brunzell DH, Stafford AM, Dixon CI. Nicotinic receptor contributions to smoking: insights from human studies and animal models. Curr Addict Rep. 2015;2(1):33-46. doi:10.1007/s40429-015-0042-2.

8. Herman M, Tarran R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. J Physiol. 2020;598(22):5063-5071. doi:10.1113/JP278388.

9. Fasoli F, Gotti C. Structure of neuronal nicotinic receptors. Curr Top Behav Neurosci. 2015;23: 1-17. doi:10.1007/978-3-319-13665-3_1.

10. Dani JA. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor structure and function and response to nicotine. Int Rev Neurobiol. 2015;124: 3-19. doi:10.1016/bs.irn.2015.07.001.

11. Feduccia AA, Chatterjee S, Bartlett SE. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: neuroplastic changes underlying alcohol and nicotine addictions. Front Mol Neurosci. 2012;5: 83. doi:10.3389/fnmol.2012.00083.

12. Shao XM, Fang ZT. Severe acute toxicity of inhaled nicotine and e-cigarettes: seizures and cardiac arrhythmia. Chest. 2020;157(2):506-508. doi:10.1016/j.chest.2019.10.008.

13. Holliday ED, Nucero P, Kutlu MG, et al. Long-term effects of chronic nicotine on emotional and cognitive behaviors and hippocampus cell morphology in mice: comparisons of adult and adolescent nicotine exposure. Eur J Neurosci. 2016;44(12):2818-2828. doi:10.1111/ejn.13398.

14. Toluwalashe S, Aremu O, Ekerin O, Lawal A, Oluwatobi F, Adebayo V, Akingbola A, Olaniyan S, Progress A, Aborode AT. Seizure Susceptibility in E-cigarette Users: Navigating the Clinical Management and Public Health Considerations. Subst Use. 2024; 18:29768357241304298.

doi:10.1177/29768357241304298.

15. Pidoplichko VI, Noguchi J, Areola OO, et al. Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. Learn Mem. 2004;11(1):60-69.

16. Niederbacher N, Bermudez LG, González B, et al. Electronic cigarettes: Genetic and epigenetic impact (Review). Int J Epigenetics. 2021;1(1):2. doi:10.3892/ije.2021.2.

17. Yogeswaran S, Muthumalage T, Rahman I. Comparative reactive oxygen species (ROS) content among various flavored disposable vape bars, including cool (iced) flavored bars. Toxics. 2021;9(10):235. doi:10.3390/toxics9100235.

18. Shekh-Ahmad T, Kovac S, Abramov AY, Walker MC. Reactive oxygen species in status epilepticus. Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106410. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.011.

19. Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, eds. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies Press; 2018. doi:10.17226/24952.

20. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A, Goessler W, Cohen JE, Rule AM. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. Environ Res. 2017;152: 221-225.

21. Awada C, Saporito AF, Zelikoff JT, Klein CB. E-Cigarette Exposure Alters Neuroinflammation Gene and Protein Expression in a Murine Model: Insights from Perinatally Exposed Offspring and Post-Birth Mothers. Genes (Basel). 2024;15(3):322. doi:10.3390/genes15030322.

22. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Родионова Д.М. Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(8):35–40. doi.org/10.17116/jnevro202212208135.

23. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. Toxicology. 2016;365:67-75. doi:10.1016/j.tox.2016.07.020.

24. Zelikoff JT, Parmalee NL, Corbett K, et al. Microglia Activation and Gene Expression Alteration of Neurotrophins in the Hippocampus Following Early-Life Exposure to E-Cigarette Aerosols in a Murine Model. Toxicol Sci. 2018;162(1):276-286. doi:10.1093/toxsci/kfx257.

25. Ademuwagun IA, Rotimi SO, Syrbe S, Ajamma YU, Adebiyi E. Voltage gated sodium channel genes in epilepsy: mutations, functional studies, and treatment dimensions. Front Neurol. 2021;12:600050. doi:10.3389/fneur.2021.600050.

26. Feng Y, Wei ZH, Liu C, et al. Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. Seizure. 2022;101:22-29. doi:10.1016/j.seizure.2022.07.007.

УДК [616.36-099-008+616.155.14:577.1]:612.51

ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ, МЕХАНИЗМАХ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ В ЦЕНТРАХ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Ф.И. Висмонт, С.А. Жадан, Т.А. Кулеш

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра патологической физиологии

Резюме

С помощью физиологических, биохимических и фармакологических методов в опытах на крысах и кроликах показано, что неоднозначная направленность и характер изменений температуры тела, в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии, вызванной системным действием бактериального липополисахарида – эндотоксина E.Coli, зависят от ее выраженности, состояния детоксикационной функции печени и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга. Выявлено, что при введении бактериального эндотоксина в организм в следовых концентрациях повышаются, а при выраженной эндотоксинемии снижаются температура тела и активность процессов детоксикации. Изменения вегетативных функций организма и теплообмена, в частности, при эндотоксиновой лихорадке являются следствием понижения активности α-адренореактивных систем гипоталамической области мозга, которые возникают в результате сдвигов в работе центральных пептидергических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы, нейтральных и кислых пептидгидролаз и повышением содержания β-эндорфина в гипоталамусе. Установлено, что L-аргинин, уровень которого снижается в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии, изменяет хемореактивные свойства церебральных нейронов, проявляющиеся в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия L-норадреналина и ацетилхолина.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дизрегуляция, терморегуляция, хемореактивные свойства нейронов.

Введение

Известно, что дизрегуляция лежит в основе многих патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия [1], выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функциями гепатоцитов и клеток Купфера (КК) [2-4]. Установлено, что патогенные эффекты эндотоксинов во многом связаны с усиленной продукцией активированными макрофагами, и особенно КК, целого ряда цитокинов – важнейших «медиаторов» воспаления и лихорадки, которые обладают нейротропным действием и заметно влияют на сферу нейрогуморальной регуляции процессов жизнедеятельности [1, 2, 5]. Дисбаланс нейромедиаторов в ЦНС, функциональной активности центральных адрено- и холинореактивных систем приводит к нарушению контроля за внутриклеточными, системными и межсистемными процессами, нарушению обратных связей, растормаживанию процессов, что в конечном итоге приводит к возникновению ограниченного либо генерализованного дисбаланса на периферии, который выражается в изменениях гормонального статуса организма, энергетических и пластических процессах, расстройствах тканевого и клеточного гомеостаза.

Однако, выяснение значимости активности детоксикационной функции печени в регуляции температуры тела, в возникновении и развитии нейромедиаторной дизрегуляции в центрах терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии не было предметом специального исследования.

Целью исследований было выяснение значимости активности детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении нейромедиаторной дизрегуляции, механизмов ее формирования, в центрах терморегуляции.

Материал и методы

Объектом исследования были беспородные крысы и кролики, изолированная из их организма

печень, ликвор, смешанная кровь. Предметом исследования – процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени и плазмы крови, активность адренореактивных, ренинангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз-щитовидная железа и температура тела. В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом ($GdCl_3$), гипер- и гипотиреоза, а также применялись современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования, использовался фармакологический подход.

В опытах на животных изучались в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процессов теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания, а для оценки процессов термогенеза – объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот в крови. Температуру кожи, как и ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-I. В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Взятие для исследования крови и ткани печени у животных проводили сразу после декапитации. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС). Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Мойным с соавт. (1989), СТК-способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [Парк Д.В., 1973].

Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрацию в крови животных общего белка, альбуминов, свободных аминокислот, активность α_1-антитрипсина (α_1-АТ) и α_2-макроглобулина (α_2-МГ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов как малоновый диальдегид, диеновые коньюгаты, основания Шиффа, а состояние антиоксидантной защиты – по активности каталазы и содержанию α-токоферола в тканях.

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов, гормонов, как и активность ренина, концентрацию ангиотензина I и альдостерона исследовали радиоиммунологическим методом. Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тетрайодтиронина (T_4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Для изменения активности центральных нейромедиаторных и пептидэргических систем мозга использовались адреномиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, гормоны, некоторые ингибиторы протеиназ, аминокислоты и синаптически активные вещества, которые вводили в систему желудочка мозга или внутривенно.

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными.

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, теплообмена, их гормональной и гуморальной регуляции при действии бактериального эндотоксина – липополисахарида E.Coli (ЛПС), Sigma (США) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Установлено, что в условиях действия в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа [6, 7, 9].

Так, введение в кровоток эндотоксина ЛПС кроликам (0,5 мкг/кг) или внутрибрюшинно крысам (5,0 мкг/кг) вызывает развитие лихорадочной реакции вследствие активации процессов термогенеза и угнетения теплоотдачи. Действие ЛПС в указанных дозах приводит в условиях повышения температуры тела к активации детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС и содержания СМ в плазме крови [6, 7]. Развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и повышением активности α_1-АТ и α_2-МГ [8, 10, 11].

Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1β, а также повышение активности системы гипофиз-щитовидная железа [6, 9]. В опытах на гипо- и гипертиреодных животных нами было выявлено, что именно повышение концентрации T_3 в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [6, 7].

Выявлено, что эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывает выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (о чем свидетельствовало значительное повышение уровня СМ в плазме крови, степени ее токсичности и ПНС) имело место значительное повышение уровня ИЛ-1β, но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня T_4 и снижение концентрации T_3. По-видимому, в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии угнетается функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и теплообмена. Естественно предположить, что ЛПС в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, активатором макрофагов, детоксикационной функции печени. Действие бактериального эндотоксина в больших дозах приводит к резкому повышению уровня ИЛ-1β в крови, к плюриорганной недостаточности, к угнетению процессов жизнедеятельности [10, 11].

Установлено, что изменение вегетативной функции организма и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке является следствием понижения активности α-адренореактивных систем (α-АРС) гипоталамической области мозга [12, 13], которые возникают в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся изменением активности нейтральных и кислых пептидгидролаз, угнетением ренинангио-тензиновой системы и повышением содержания β-эндорфина в гипоталамусе [14-16]. Выявлено, что повышение содержания β-эндорфина [16], как и снижение уровня ангиотензина-II [15] в гипоталамической области мозга способствует угнетению активности центральных α-АРС с последующей интенсификацией процессов термогенеза и угнетением процессов теплоотдачи и является одним из факторов, обеспечивающих повышение температуры тела при действии в организме ЛПС.

Неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии, зависят от ее выраженности и во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [17, 18].

Установлено, что L-аргинин солянокислый при его введении в желудочки мозга (100 мкг на животное) или в кровоток (50 мг/кг) в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после введения экзопирогена) оказывает выраженное антипиретическое действие [17, 18]. Инъекции L-аргинина солянокислого в кровоток или в желудочки мозга, температуру тела интактных животных в термонейтральных условиях (20–24ºС) не изменяли.

Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}С-аргинина солянокислого (0,6 МБК/кг) на высоте лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение уровня радиоактивности в плазме крови и повышение (до 283%, $p<0,05$) в спинномозговой жидкости и ее увеличение в ткани гипоталамуса (до 161%, $p<0,05$) и продолговатого мозга (до 187%, $p<0,05$) [17, 18].

В опытах на крысах установлено, что после введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (100 мкг) изменяются хемореактивные свойства церебральных нейронов, проявляющиеся в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия l-норадреналина и ацетилхолина (рисунок 1).

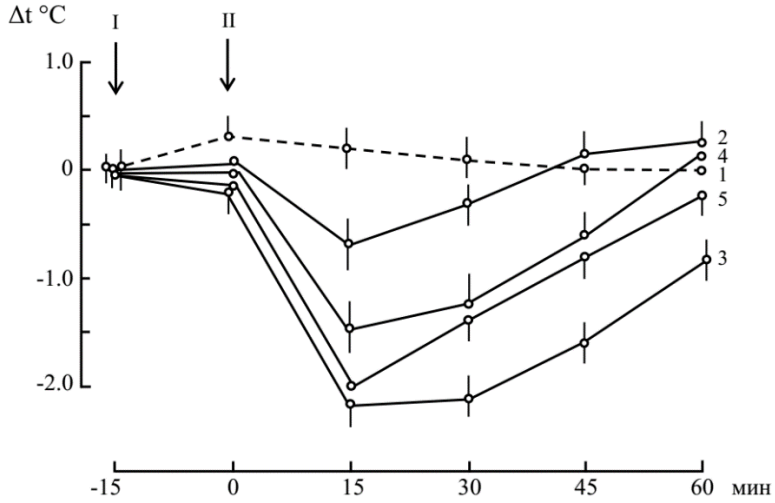


Рисунок 1. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого

1 – L-аргинин HCl + бидист. вода (*n*=8); 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг; *n*=9); 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) (*n*=8); 4 – L-аргинин HCl + норадреналин (10 мкг; *n*=9); 5 – L-аргинин HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) (*n*=9), где *n* – число животных в опыте, I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга L-аргинина HCl (100 мкг) или бидист. воды (в контроле), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле)

Выявлено, что центральное действие l-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (100 мкг), оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина (2,5 мкг) уменьшалась [11, 13, 17, 18].

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина, уровень которого в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии значительно снижается, лежит изменение адренореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину.

Установлено, что L-аргинин солянокислый при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Центральное действие L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35ºС вызывало значительное повышение (до 186,2%) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [13, 17, 18].

Следовательно, были основания заключить, что в центральных нейрохимических механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие ЛПС участвует L-аргинин плазмы крови и ликвора, который изменяет хемореативные свойства и повышает импульсную активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса – ведущей терморегуляторной структуры мозга.

Как известно, избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1) CCl_4 (5,0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации и снижается температура тела [6, 7, 11, 13].

Обнаружено, что в условиях функциональной недостаточности печени, вызванной CCl_4, в крови и печени у крыс повышается содержание продуктов ПОЛ, снижается активность α_1-АТ и

антиоксидантной системы, а также содержание общего белка и альбуминов в плазме крови [8, 9]. Развитие гипотермии в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается также выраженным угнетением системы гипофиз-щитовидная железа, процессов дейодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1β [6, 9].

Учитывая, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и в образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела, можно было предположить, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени CCl_4 могут иметь значение и клетки Купфера.

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК $GdCl_3$ [19, 20] в дозе 10 мкг/кг сопровождается активацией энергетических процессов, повышением активности антиоксидантной системы в печени, системы гипофиз-щитовидная железа, снижением концентрации в крови ИЛ-1β и ИЛ-6 [9].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 гипертермическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, действие эндотоксина в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывать на нее влияния или вызывать гипотермию [6, 10, 11]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной затравки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе гипофиз-щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением активности α_1-АТ в крови [6, 8].

Известно, что конверсия T_4 в T_3, в основном происходящая в печени – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [21].

Выявлено, что у гипертиреодных крыс (ежедневное введение в течение 20 дней на 1%-ном крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [6, 7]. Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела при действии ЛПС наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6. Уровень его в плазме крови после введения эндотоксина повышается, а в условиях угнетения – снижается [9].

В специальной серии исследований с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия T_3 у крыс нами было изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК $GdCl_3$. Были получены убедительные доказательства того, что угнетение КК $GdCl_3$ препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного T_3. Эти данные дают основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм T_3 [9].

Учитывая, что в условиях эндотоксиновой лихорадки в плазме крови у животных повышается активность α_1-АТ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени CCl_4, сопровождающемся гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов, можно предположить, что и ингибиторы протеиназ крови играют роль в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке. Опыты показали, что введение в кровоток α_1-АТ приводит к стойкой гипертермии [8]. Также установлено, что действие в организме α_1-АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [8].

Следовательно, результаты исследований свидетельствуют о том, что изменения теплообмена в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3, α_1-АТ и ИЛ-6 в крови, определяющих во многом активность процессов пирогенеза. По-видимому, система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции, в частности.

Заключение

Таким образом, полученные данные дают основание говорить о том, что изменения в аппарате

нервной и эндокринной регуляции процессов теплообмена при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, от нейромедиаторного и гормонального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевым звеном в процессах возникновения нейромедиаторной дизрегуляции. Неоднозначная направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, процессах теплообмена, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии, зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и, в частности, активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга.

Список литературы

1. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. М; 2021.
2. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и патология печени: Обзор. Патологическая физиология. 1985;(4):80-86.
3. Козлова И.В. Болезни печени невирусной этиологии. Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа; 2024.
4. Онил М., Дамьянов И., Тэйлор Р., Криволапов Ю.А. Патология печени для клиницистов: Справочник. М.: Практическая медицина; 2021.
5. Гурин А.В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе. Минск: Технопринт; 2003.
6. Висмонт Ф.И. Особенности изменения температуры тела у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина в зависимости от состояния детоксикационной функции печени и значимость тиреоидного статуса в их формировании. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2025;69(2):144-149.
7. Висмонт Ф.И. О значимости эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции. Новости медико-биологических наук. Минск. 2023;23(3):21-22.
8. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Шуст Л.Г. Роль α_1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке. Белорусский медицинский журнал. 2004;(2):31-33.
9. Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина. Здравоохранение. 2001;(8):29-31.
10. Висмонт Ф.И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляции и формировании предболезни. Новости медико-биологических наук. 2022;22(1):20-21.
11. Висмонт Ф.И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляции и формировании предболезни. Клиническая патофизиология. 2024;30(2):28-29.
12. Висмонт, Ф.И. Участие центральных адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2024;21(1):7-15. doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-7-15.
13. Висмонт, Ф.И. О значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2025;22(3):205-219.
14. Висмонт Ф.И. О значимости активности нейтральных и кислых пептидгидролаз гипоталамической области мозга в возникновении и развитии лихорадки при бактериальной эндотоксинемии. Новости медико-биологических наук. 2025;25(3):36-37.
15. Vismont FI. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rets and rabbits. Thermoregulation and Temperature Adaptation. 1995:73-78.

16. Висмонт Ф.И., Третьякович Е.А. О роли β-эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при эндотоксиновой лихорадке. Механизмы функционирования висцеральных систем. 2007:73-74.

17. Висмонт Ф.И. Центральные нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях эндотоксиновой лихорадки. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2017;61(6):89-95.

18. Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф. Об участии аргинина ликвора в формировании «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. 2019;(9):316-322.

19. Sehice E, Hunter WS, Ungar AL, Blatteis CM. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs. Annals of the New York Academy of Sciences. 1997;(813):448-452.

20. Ходосовский М.Н., Ходосовский Г.М. Роль клеток Купера в защитном действии донора сероводорода при ишемии-реперфузии печени. Кислород и свободные радикалы. 2024: 141-143.

21. Greg Kelly ND. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review. Alternative Medicine Review. 2000;5(4):306-333.

УДК 616.12-009.2

ИССЛЕДОВАНИЕ АРИТМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РАССТРОЙСТВ ПРОВОДИМОСТИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ, ВЫЗДОРОВЕВШИХ ПОСЛЕ COVID-19 С ВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ

Н.Д. Галькаева, С.М. Попова, Л.В.Овчинникова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: ассистент **Г.А. Борзенкова**, профессор **С.В. Булгакова**

Резюме

В данной работе проводилось исследование влияния коронавирусной инфекции на сердце, при помощи холтеровского мониторирования ЭКГ. Множество исследований доказывают о наличии пагубного внелегочного влияния коронавирусной инфекции, в связи с этим возрастает потребность в использовании необходимых методов исследования для выявления данных патологий. Так же в анализе уделяется внимание основным этапам патогенеза влияния вируса на сердечную ткань при помощи современных данных из научной литературы. В ходе изучения патогенеза делаются предположительные выводы о причинах возникновения данных процессов. Имеются указания об основных элементах исследования и выводах по его исходам. В результате проведения данной работы было подтверждено наличие пагубного влияния SARSCoV-2 на работу сердца в качестве этиологического фактора вирусного миокардита.

Ключевые слова: COVID-19; вирусный миокардит; холтеровское мониторирование ЭКГ.

Введение

На сегодняшний день много внимания уделяется внелегочным поражениям SARSCoV-2. Согласно современной литературе, существует множество данных, свидетельствующих о возникновении миокардита после пандемии COVID-19, особенно в тяжелых формах. Пациенты, госпитализированные с тяжелым течением COVID-19, имеют значительно более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, включая острую сердечную недостаточность, аритмии, кардиогенный шок, ишемию или инфаркт миокарда и миокардит. Вирусная инфекция считается преобладающей причиной миокардита (вирусного миокардита) [1].

В процессе исследования были изучены материалы научных статей, открывающие ответы на вопрос причин возникновения вирусного миокардита, а также какую роль в данном процессе играет SARS – Cov2. Для подтверждения полученных теоретических данных было проведено обследование реконвалесцентов COVID 19 молодого возраста с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ.

Целью исследования является сопоставить частоту возникновения эпизодов нарушений ритма у реконвалесцентов COVID 19 молодого возраста, у которых было диагносцировано заболевание средней степени тяжести, перенесших острый вирусный миокардит, и у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции, переносивших COVID 19 средней степени тяжести, без установленного диагноза острый вирусный миокардит, вызванный SARS – Cov2.

Механизмы влияния новой коронавирусной инфекции на миокард не до конца изучены. Однако некоторые авторы отмечают, что коронавирус 2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARSCoV-2) использует свой шиповидный белок для связывания с рецепторами человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые присутствуют в респираторном эпителии [2]. Считается, что SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2, экспрессируемыми клетками миокарда, что приводит к миокардиту за счет прямой цитотоксичности. Одновременно с этим отмечается, что индуцированная воспалительная реакция приводит к нарушениям сердечного ритма [3]. Так, к примеру поврежденные клетки и высвобождаемые ими белки (такие как сердечный миозин) активируют Toll-подобные рецепторы и инфламмасомы, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [4,5]. Со временем эти провоспалительные цитокины привлекают иммунные клетки, включая естественные киллеры, макрофаги и Т-лимфоциты, в миокард. Эти клетки участвуют в иммуноопосредованном повреждении миоцитов Воспалительные цитокины, в частности TNF, IL-1 и IL-6, могут прямо или косвенно

способствовать развитию сердечной аритмии. Прямое воздействие состоит из комплекса модулирующих воздействий на функцию и экспрессию белков кардиомиоцитов, таких как сердечные ионные каналы, приводящих к удлинению потенциалов действия из-за ингибирования внешних реполяризующих токов (I_{to}, I_{Ks}, I_{Kr}) и усиления внутренних деполяризующих токов (I_{CaL}, I_{Na}); ключевые внутриклеточные белки кардиомиоцита, такие как рианодиновые рецепторы (RyR), саркоидогликемические рецепторы (sarco-CaL); ключевые внутриклеточные Ca^{2+}-управляющие белки кардиомиоцитов, такие как кальциевая АТФаза эндоплазматического ретикулума (SERCA) и фосфоламбан (PLB), способствующие спонтанному высвобождению Ca^{2+} из саркоэндоплазматического ретикулума (SR); и коннексины (особенно коннексин 40 (Cx40) и Cx43), ответственные за дисфункцию щелевых соединений и аномальную проводимость импульсов [6].

Кроме того, воспалительные цитокины могут вызывать фиброз сердца, активируя синтез внеклеточного матрикса миофибробластами, что ещё больше снижает скорость и однородность сердечной проводимости. Данный эффект в конечном итоге приводит к дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [7].

Косвенные эффекты включают ингибирование цитохрома p450 (CYP450) в печени, значительно повышающее биодоступность сопутствующих препаратов, удлиняющих QT; и ряд эффектов на нервную систему, включая лихорадку и связанные с ней опосредованные температурой изменения биофизических свойств сердечных ионных каналов (такие как снижение I_{Kr}) и усиленную активацию симпатической системы сердца через центральную нервную систему, гипоталамус-опосредованный (воспалительный рефлекс) и периферический (активация левого звездчатого ганглия) пути, в свою очередь, дополнительно способствующие продлению потенциала действия и внутриклеточной перегрузке Ca^{2+}. В целом эти явления приводят к увеличению продолжительности потенциала действия или скорректированному времени перехода зубца Q в зубец T на электрокардиограмме (QT), усилению эктопического возбуждения и замедленному или неоднородному распространению электрических импульсов по всему работающему и проводящему миокарду. В свою очередь, это вызывает повторные тахиаритмии и брадиаритмии, а также нарушения проводимости [6].

Более того, альтернативный путь, которым SARS-CoV-2 может вызывать повреждение миокарда, заключается в инфицировании эндотелиальных клеток сердца. Коронавирусная инфекция способствует развитию эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции организма. Эта теория подтверждается обнаружением вирусных телец в эндотелиальных клетках нескольких органов, включая сердце, в гистологических образцах [8].

Кроме того, некоторые авторы обнаружили больше CD68+ клеток, диффузно распределенных в сердцах пациентов с COVID-19, по сравнению с пациентами с типичным миокардитом и контрольными группами. Полученные данные, авторы объясняют возможным существованием иной формы миокардита, вызванной COVID-19, отличающейся от типичного вирусного миокардита и связанной с диффузной инфильтрацией клеток моноцитарно-макрофагальной линии [9].

Таким образом, на настоящий момент предложены 2 теории, описывающие воспалительный процесс. Первая-это прямая тропность и цитотоксичность вируса к кардиомиоцитам за счет связывания с рецепторами ACE2. Вторая - способность SARS-CoV-2 инфицировать эндотелиальные клетки внутри коронарных сосудов, что приводит к миграции макрофагов в эти области, вызывая активацию комплемента и апоптоз. Из данного повреждения эндотелия, вытекает следующая теория предполагающая, что воспаление сосудов может привести к образованию тромба в коронарных сосудах, что приводит к ишемическому повреждению миокарда [10].

Одновременно с прямым влиянием вируса на сердце, ученые уделяют особое внимание на связь COVID-19 и эндокринопатии. Так исследования показывают, что подострый тиреоидит может быть, как клиническим проявлением, так и осложнением COVID-19. Причинами подострого тиреоидита считаются прямое воздействие коронавируса SARS-CoV-2 на клетки щитовидной железы за счёт использования рецепторов ACE2, последующая воспалительная реакция и апоптоз, а также центральные гипоталамо-гипофизарные механизмы [11]. Известно, что основными эффектами Т4 на сердце являются положительный хронотропный и инотропный эффект. Таким образом опосредованно через щитовидную железу вирусная инфекция может стать причиной патологии

сердца.

Подводя заключение всему вышеизложенному, становится ясным, что действительно осложнения после перенесенной коронавирусной инфекции могут быть достаточно серьезными. Соответственно изучение влияния коронавирусной инфекции на сердце является актуальным аспектом в современных реалиях.

В процессе изучения данной патологии проводилось ретроспективное исследование заключений холтеровского мониторирования ЭКГ 60 пациентов в возрасте от 23 до 35 лет с установленным диагнозом реконвалесцент COVID 19, которым проводилось вышеуказанное исследование в условиях Клиник Самарского Государственного Медицинского Университета с 06.2020 г. – 11.2025 г. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 30 пациентов, перенесших COVID 19 в среднетяжелой форме с установленным диагнозом острый вирусный миокардит и 30 пациентов, перенесших COVID 19 в среднетяжелой форме без острого вирусного миокардита.

У пациентов в обеих группах была выявлена наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность. У всех пациентов из группы реконвалесцентов COVID 19, без установленного миокардита, была зарегистрирована наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность в патологическом количестве, причем последняя проявлялась появлением би-, тригеминии, дуплетов у 1 пациента в возрасте 34 лет и 2 пациентов в возрасте 35 лет была зарегистрирована впервые возникшая форма фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков. В группе пациентов, перенесших COVID 19 с сопутствующим острым вирусным миокардитом, у 23 были зарегистрирована полиморфная желудочковая экстрасистолия по типу би-, тригеминии, пар, групповые полиморфные желудочковые экстрасистолы. У 12 пациентов впервые были зарегистрированы неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков (по одному – два пароксизму в сутки); у 9 пациентов были выявлены эпизоды AV – блокады II степени с периодикой и без периодики Венкбаха, возникающие во время физической нагрузки, у 2 пациентов зарегистрированы остановки синусового узла с RR – паузами до 5,0 сек., сопровождающиеся синкопальным состоянием.

Данные результаты указывают на то, что в обеих группах у реконвалесцентов COVID 19 были выявлены нарушения в проводящей системе сердца, что позволяет найти в этом главное этиологическое влияние вирусной инфекции и наличия вирусного миокардита.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о действительно существующем повреждающем влиянии вируса COVID-19 на структуру сердца. Данное влияние обусловлено как прямым, так и опосредованным (через влияние иммунной, нервной и эндокринной систем) действием вируса. Представленные осложнения необходимо учитывать в отношении рековалесцентов COVID 19, по этой причине рекомендуется проведение холтеровского мониторирования ЭКГ реконвалесцентам COVID 19 для выявления нарушений ритма и возможной коррекции лечения.

Список литературы

1. Слатова, Л. Н. Особенности течения фибрилляции предсердий у реконвалесцента COVID-19 / Л. Н. Слатова, Г. А. Борзенкова, Т. А. Федорина // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 45-49. – DOI 10.35693/2500-1388-2022-7-1-45-49.

2. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

4. Cihákova D, Sharma RB, Fairweather D, Afanasyeva M, Rose NR. Animal models for autoimmune myocarditis and autoimmune thyroiditis. Methods Mol Med. 2004; 102:175-93. doi: 10.1385/1-59259-805-6:175.

5. Zhang P, Cox CJ, Alvarez KM, Cunningham MW. Cutting edge: cardiac myosin activates innate immune responses through TLRs. J Immunol. 2009 Jul 1;183(1):27-31. doi: 10.4049/jimmunol.0800861.

6. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias: the lesson from COVID-19. Nat Rev Immunol. 2022 May;22(5):270-272. doi: 10.1038/s41577-022-00714-3.

7. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, Gabrielson K, Iwakura Y, Rose NR, Cihakova D. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. Circ Res. 2010 May 28;106(10):1646-55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157.

8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

9. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. Cardiovasc Pathol. 2021 Sep-Oct; 54:107361. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107361.

10. Cersosimo A, Di Pasquale M, Arabia G, Metra M, Vizzardi E. COVID myocarditis: a review of the literature. Monaldi Arch Chest Dis. 2024 Dec 31;94(4). doi: 10.4081/monaldi.2023.2784.

11. Александров Ю., Семиков В., Шулутко А., и др. Подострый тиреоидит и COVID-19 (обзор). Новости медицины Грузии. 2021. Февраль. (311):98-103. рус.

УДК 616-008.9-053.2

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.Н. Емельянова, Н.В. Исакова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Резюме

В статье представлено собственное клиническое наблюдение ребенка с семейной гиперхолестеринемией – генетическим нарушением липидного обмена. Заболевание дебютировало в 6 месяцев, однако диагноз был выставлен ребенку только в 2 года. У пациентки наблюдалась отложение холестерина в коже, выявлено нарушение липидного обмена – повышение уровня общего холестерина. Проводилась дифференциальная диагностика с нефротическим синдромом, заболеваниями щитовидной железы. При молекулярно – генетическом исследовании выявлена генетическая мутация в 11 экзоне гена ABCG8 (chr2:44102511T>C, rs769576789), приводящая к замене аминокислоты в 572 позиции белка (pLeu 572Pro, NM_ 022437.2), позволившая установить окончательный клинический диагноз. Диетотерапия, плазмоферез и медикаментозное лечение позволили добиться снижения уровня холестерина и улучшения качества жизни пациентки.

Ключевые слова: генетические заболевания, гиперхолестеринемия, дети, диагностика, лечение, липидный обмен

Введение

За последние десятилетия отмечается увеличение распространенности нарушений липидного обмена у детей. В ряде случаев нарушения липидного обмена связаны с наследственными мутациями в генах, ответственных за синтез холестерина.

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – это генетическое заболевание, характеризующееся высоким уровнем холестерина в крови, в частности, очень высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также ранним возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. СГ является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний в человеческой популяции [1-3]. По результатам кросс-секционного исследования, посвященного оценке представленности СГХС в 11 регионах Российской Федерации, гетерозиготная форма заболевания наблюдается у 1 из 173 чел. [4]. Встречаемость гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии составляет примерно 1:1 000 000 [1-2].

Недостаточная осведомленность о данной патологии среди врачей сопровождается низким процентом диагностированных случаев и отсутствием своевременного лечения .

С целью иллюстрации раннего дебюта заболевания, диагностики и лечения данной патологии представляем клиническое наблюдение семейной гиперхолестеринемии у ребенка, выявленной в 2 года.

Под нашим наблюдением в отделении кардиоэндокринологии Краевой детской клинической больницы находилась девочка с диагнозом «Семейная гиперхолестеринемия. Множественный ксантоматоз. ХСН 0 степени».

Ребенок от первой беременности. Беременность протекала без осложнений. Роды срочные физиологические. Масса ребенка при рождении 2900 гр, длина 48,5 см. К груди приложена в первые сутки. Период новорожденности протекал на фоне физиологической желтухи. Вскармливание грудное до 9 месяцев, прикормы введены по возрасту. Отмечалась задержка темпов физического развития: в 1 год масса тела 7,7 кг (SD от -1 до -2), рост 71,1 см (SD от -1 до -2). Нервно психическое развитие ребенка соотвествовало возрасту. Перенесенные заболевания: острый ринофарингит 2 раза в год. Аллергологический анамнез не отягощен.

Наследственный анамнез: отец ребёнка наблюдается с диагнозом «Гепатит неясной этиологии». При обследовании у него выявлен высокий уровень холестерина в крови (12,0 ммоль/л), после курса лечения статинами, гепатопротекторами уровень холестерина снизился до 7,2 ммоль/л. Мама ребенка здорова, уровень холестерина в крови определялся в пределах референтных значений

(5,1 ммоль/л). У бабушки по линии матери – гипертоническая болезнь, уровень холестерина 5,5 ммоль/л.

Заболевание дебютировало в 6 месяцев, когда у ребёнка на коже ягодиц появились единичные плотные образования жёлто - оранжевого цвета. Обследование по этому поводу не проводилось. В дальнейшем отмечалсь увеличение числа ксантом. В 2 года педиатром заподозрено нарушение липидного обмена. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлены гиперхолестеринемия до 17,5 ммоль/л, повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 16,26 ммоль/л и индекса атерогенности до 15,35.

Ребенок был госпитализирован в отделение кардиоэндокринологии Краевой детской клинической больницы.

Жалобы при поступлении на наличие на сухожилиях голеностопного сустава, на коже ягодиц, на разгибательных поверхностях коленных, локтевых суставов плотных образований желто - оранжевого цвета.

При объективном осмотре отмечалась задержка физического развития: масса тела 9,8 кг (SD от -1 до -2), рост 81 см (SD от -1 до -2). Индекс массы тела составил 14,94 (SD от -1 до -2). Нервно – психическое развитие соотвествовало возрасту. Кожные покровы бледно – розовые, влажность и эластичность кожи обычные. На коже ягодиц определялись ксантоматозные бляшки, на коже разгибательных поверхностей коленных и локтевых суставов определялись туберозные ксантомы, в области ахилловых сухожилий определялись сухожильные ксантомы (рисунки 1, 2). Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Со стороны органов дыхания изменения не выявлены. Сердечно - сосудистая система: верхушечный толчок и границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается систолический шум во второй точке. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная на руках и ногах. Артериальное давление 100/55 мм.рт.ст. Живот правильной формы, при пальпации безболезненный. Печень, селезёнка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.



Рисунок 1. Сухожильные ксантомы в области ахилловых сухожилий.



Рисунок 2. Туберозные ксантомы кожи в области коленных суставов.

Приводим данные лабораторного и инструментального обследования. Общий анализ крови соответствовал возрастной норме. В биохимическом анализе крови при поступлении уровень холестерина соотвествовал 17,6 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности 1,07 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности 16,26 ммоль/л; липопротеиды очень низкой плотности 0,32 ммоль/л; триглицериды 0,52 ммоль/л. Показатели холестерина, ЛПНП в динамике сохранялись на прежнем уровне. Остальные параметры биохимического анализа крови (общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза), показатели гормонального профиля щитовидной железы определялись в пределах референтных значений. Общий анализ мочи, копрограмма без патологических изменений.

Проведены ультразвуковое исследование абдоминальное и почек, эхокардиография, холтер-мониторирование ЭКГ - изменений не выявлено. Это объясняется отсутствием атеросклеротических изменений сосудов.

Пацентка консультирована генетиком, выставлен диагноз «Семейная гиперхолестеринемия?». В отделении пациентка получала терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты - урсофальк 10 мг/кг (1,9 мл) в сутки перорально.

Для уточнения диагноза оформлена выписка в научно – исследовательский институт педиатрии им. Н.И.Пирогова, где проведено молекулярно - генетическое исследование. Заключение по результатам секвенирования ДНК (панель «Семейная гиперхолестеринемия») выявлена гомозиготная мутация в 11 экзоне гена ABCG8 (chr2:44102511T>C, rs769576789), приводящая к замене аминокислоты в 572 позиции белка (pLeu 572Pro, NM_ 022437.2). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0108%. Молекулярно – генетическое обследование родителей не проводилось (отказ от исследования).

Девочка выписана с диагнозом: «Семейная гиперхолестеринемия. Множественный ксантоматоз. ХСН 0 степени».

Пациентке даны рекомендации по дальнейшему наблюдению. Необходимо соблюдение низкожировой, низкохолестериновой диеты. В составе рациона менее 30% калорий должно приходиться на жиры, при этом поступление холестерина с едой должно быть менее 200 мг/сутки. Питание включает в себя употребление фруктов и овощей, круп из цельного зерна, молочных продуктов с низким содержанием жира, нежирных сортов мяса и рыбы. В качестве медикаментозной терапиии с целью снижения уровня холестерина в крови (уменьшение синтеза холестерина в печени, усиление его всасывания в кишечнике) назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в сутки перорально курсами до 3 месяцев, проведение плазмафереза (1-3 раза). В связи с возрастом ребенка статины противопоказаны. Рекомендованы контроль биохимического анализа крови, определение липидного спектра в динамике, УЗИ брюшной полости, эхокардиография, электрокардиография.

В дальнейшем девочка наблюдалась в поликлинике по месту жительства, проводилась регулярная плановая госпитализация в отделение кардиоэндокринологии. Ребенку проведены 3 процедуры плазмофереза в стационаре, курсы лечения (до 3 месяцев) препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозировке 10 мг/кг в сутки перорально.

В катамнезе у ребенка на фоне строгого соблюдения диеты, плазмофереза, медикаментозного лечения отмечалось улучшение самочувствия, снижение уровня холестерина до 4,5 ммоль/л. При проведении эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов изменений не выявлено.

Обсуждение. Семейная гиперхолестериемия является моногенным заболеванием, характеризующимся высокими уронями ЛПНП в сыворотке крови, приводящее к образованию атеросклеротических бляшек в артериях и повышенному риску развития сердечно – сосудистой патологии в молодом возрасте [5-7].

Генетической основой заболевания являются мутации в генах рецептора липопротеина низкой плотности, аполипопротеина В, пропротеина конвертазы субтилизин-кексина 9 [5-7]. В представленном клиническим случае по результатам секвенирования ДНК (панель «Семейная гиперхолестеринемия») определена мутация в 11 экзоне гена ABCG8, приводящая к замене аминокислоты в 572 позиции белка (pLeu 572Pro, NM_ 022437.2).

Нарушение обмена липопротеинов низкой плотности вызывает увеличение содержания

общего холестерина в крови, которое при гомозиготной форме повышается до 15-30 ммоль/л, при гетерозиготной форме до 7-12,5 ммоль/л. При определении уровня липидов в крови так же отмечается заметное повышение уровня ЛПНП, нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и нормальный уровень триглицеридов (ТГ) [3, 8, 9]. В дебюте заболевания у данного ребенка так же определялось повышение уровня общего холестерина до 17,6 ммоль/л, ЛПНП до16,26 ммоль/л, а показатели ЛПВП и ТГ оставались в пределах референтных значений.

Наиболее ранними клиническими проявлениями являются ксантомы, что позволяет рано диагностировать семейную гиперхолестеринемию. На ягодицах, в межпальцевой области, наладонях и передней части колен, на сгибательной поверхности локтей и голени локализуются плоские ксантомы (ксантоматозные бляшки). На коже разгибательных поверхностей суставов локтей, в области ягодиц, шеи, подбородка и стоп локализуются туберозные (бугорчатые) ксантомы. Информативным маркером гиперхолестеринемии являются сухожильные ксантомы. Клинические симптомы заболевания так же проявляются в виде отложений холестерина вокруг век (ксантелазма), на внешней границе радужной оболочки глаза (роговичная липидемическая дуга) [7-9]. У пациентки заболевание проявлялось в виде появлений ксантом в области ягодиц, на разгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов, сухожильных ксантом. Офтальмологических изменений не отмечалось.

Повышение уровня холестерина приводит к формированию атеросклеротических бляшек, стенозированию сосудистого русла коронарных, сонных, ренальных артерий, появлению сердечно – сосудистой патологии. Отмечается высокая частота внезапной сердечной смерти на фоне острого инфаркта миокарда. Атеросклеротическим процессом поражаются аорта, аортальный клапан, сосуды эластического типа. При стенонозировании ренальных сосудов присоединяется артериальная гипертензия [7, 9]. В данном клиническом случае атеросклеротическое поражение сосудов не наблюдалось, что связано с возрастом ребенка, ранней диагностикой заболевания.

Поскольку семейная гиперхолестеринемия является генетически обусловленным заболеванием, то после выявления пациента с установленным диагнозом необходимо проводить обследование среди родственников 1-й, 2-й и 3-й линии родства [3, 5, 6, 8, 9]. Проведено определение уровня общего холестерина у родителей ребенка. У отца выявлено повышение уровня общего холестерина до 12,0 ммоль/л, у матери уровень уровень холестерина в крови определялся в пределах референтных значений (5,1 ммоль/л). Молекулярно – генетическое обследование родственников не проведено из-за отказа родителей.

В настоящее время для диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей используются следующие критерии: британские (Simon BroomRegistry), голландские (DLCN – Dutch Lipid Clinic Network), американские (MEDPED – US Make Early Diagnosis Prevent Early Death). Британские и голландские критерии основаны на фенотипических, семейных анамнестических данных и генетических признаках. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно голландским критериям, диагноз семейной гиперхолестеринемии может быть определенным, вероятным и возможным, согласно британским – определенным и вероятным. Критерии MEDPED наиболее просты для использования, в его основе для постановки диагноза имеет значение только уровень холестерина, стандартизированного по степени родства и возрасту пациента [5].

Для данной пациентки суммарная оценка по голландским критериям составила 23 балла, что делает диагноз семейной гиперхолестеринемии в данном клиническом случае определенным. Согласно британским и американским критериям диагноз «Семейная гиперхолестериемия» у данного ребенка так же является определенным.

Немедикаментозное лечение семейной гиперхолестеринемии заключается в соблюдении здорового образа жизни. Пациентам рекомендуется питание с ограничением насыщенных жиров и трансжиров за счет моно – и полиненасыщенных жирных кислот; при этом необходимо регулярное потребление пищи, богатой растительной клечаткой (овощи, фрукты). Рекомендуются физические упражнения с учетом возраста ребенкаи состояния его здоровья. Семье пацента необходимо довести информацию о необходимости полного отказа от курения [4, 8, 10].

В качестве медикаментозной терапии семейной гиперхолестеринемии применяются статины, секвестранты желчных кислот (холестирамин или колестипол). Если с помощью медикаментозной терапии не удается снизить уровень холестерина, может использоваться плазмаферез [6, 7, 10]. У

данной пациентки статины не использовались вследствие возрастных ограничений. Девочке проведено 3 процедуры плазмофереза, медикаментозное лечение (препараты урсодезоксихолевой кислоты), что позволило снизить уровень холестерина в крови.

Особенностью данного клинического случая в сопоставлении с другими, описанными в литературе, является ранний дебют заболевания (появление ксантом в 6 месяцев), отсутствие атеросклеротических изменений сердечно – сосудистой системы при выраженной гиперхолестеринемии [4].

Заключение

Под гиперхолестеринемией понимаются такие нарушения анализа липидного состава крови, которые сопровождаются повышением уровня холестерина, являясь частным случаем дислипидемий. При этом увеличение уровня холестерина в крови является симптомом, а не отдельным заболеванием. Поэтому врачу предстоит разобраться, с чем связана гиперхолестеринемия для каждого конкретного случая в его клинической практике.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость врачей обратить внимание на детей с «необычными» кожными высыпаниями, так как это может быть проявлением обменного генетического заболевания. При появлении ксантом у ребенка целесообразно определить уровень холестерина в крови, показатели липидограммы. При выявлении повышения уровня холестерина необходимо изучить наследственный анамнез, провести дифференциальную диагностику вторичной гиперхолестеринемии. При подозрении на семейную гиперхолестеринемию показано молекулярно – генетическое обследование ребенка и его семьи.

Своевременная диагностика, диета и медикаментозная коррекция дислипидемии, начатая в дошкольном возрасте, позволяют улучшить прогноз для здоровья детей с данной патологией.

Список литературы

1. Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2567–2569. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.058.

2. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553–2566. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057

3. Беляева Е В и др Результаты проведенного скрининга гиперхолестеринемии у десятилетних детей, проживающих в г Тюмень. Медицинская наука и образование Урала 2025;Т 26 № 1 (121): 13-16

4. Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(1):24–32. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17.

5. Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. Медицинская генетика. 2020;19(12):4–17. Режим доступа: https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1811

6. Захарова И.Н. и др.. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант. Медицинский совет. 2021;(17):294–299. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299.

7. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Сластникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (2): 124–128. doi: 10.15690/pf.v17i2.2098)

8. Бурлуцкая А.В. и др. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике: систематический обзор. Современные проблемы науки и образования. 2024; 3. https://doi.org/10.17513/spno.33515

9. Халидуллина О.Ю. и др. Клинико-анамнестические особенности детей дошкольного возраста с гиперхолестеринемией. Университетская медицина Урала. 2025; 2: 18 – 20.

10. Кисляк О А и др Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Евразийский кардиологический журнал, 2023; 3: 6-35.

УДК 616-092

КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИВАНОВСКОГО ГМУ: СКВОЗЬ ПРИЗМУ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАТОЛОГИЙ.

Н.Е. Журавлева, Г.Н. Кашманова

Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Кафедра патофизиологии и иммунологии

Резюме

История кафедры патофизиологии и иммунологии Ивановского ГМУ началась в 1931 году с заведования кафедрой Я.Ф. Бродским: изучались функции гипофиза, механизмы всасывания из серозных полостей, экспериментальный туберкулез (М.С. Кизиоров) и эмболии (К.К. Леонов). В годы войны исследования переориентировали на механизмы шока и консервацию крови. В послевоенный период М. С. Козиоров заложил основы учения о реактивности организма и компенсаторных механизмах, а С.С. Полтырев развивал физиологию висцеральных систем. В 1976 -2021 гг. под руководством Ю.В. Николаенкова внедрили ферромагнитные жидкости в терапию свищей и язв, изучали влияние гипокинезии, интегрировали иммунологию в преподавание. С 2021 года А.С. Иванова фокусируется на изучение молекулярных механизмах гемостаза. Таким образом, кафедра прошла путь от классических экспериментов к мультидисциплинарным исследованиям, встроившись в парадигму современной патологии: развивая персонализированный подход, трансляционные и экологические исследования, укрепляя связь теории с клинической практикой.

Ключевые слова: реактивность, компенсаторные механизмы, ферромагнитная жидкость, гипокинезия, экология.

История кафедры патофизиологии и иммунологии Ивановского ГМУ – яркий пример эволюции патофизиологической науки в контексте развития современной патологии. От классических экспериментальных моделей первой половины XX века коллектив прошел путь к мультидисциплинарным исследованиям молекулярных механизмов заболеваний.

Основание кафедры патофизиологии Ивановского ГМУ относится к 1931 году: ее создателем и первым заведующим был Яков Федорович Бродский. К этому моменту за его плечами уже был значительный багаж знаний и практики. Одновременно с проведением учебных занятий с первых дней существования кафедры велась интенсивная научная работа, прежде всего сосредоточившаяся на изучении функций гипофиза. Я.Ф. Бродский, хорошо владея методикой острого эксперимента, методами патофизиологических исследований, не только обеспечивал сложные экспериментальные демонстрации на лекциях, но и обучал других сотрудников кафедры экспериментальным методикам. В рамках данной проблемы проводилось множество экспериментов и операций, в том числе и преподавателями других теоретических и клинических дисциплин. Это стало первым шагом к формированию междисциплинарного подхода в изучении патологии. На кафедре велись работы и по ряду других актуальных направлений патофизиологии. Несмотря на заметное снижение смертности от туберкулеза благодаря развитию системы здравоохранения и внедрению вакцинации, в 1930-е годы эта патология сохраняла статус серьезной эпидемиологической проблемы. Невзирая на доминирующее представление о туберкулезе как заболевание легких, постепенно накапливались данные о поражении других органов. Этим был обусловлен интерес одного из первых ассистентов кафедры Моисея Савельевича Козиорова к туберкулезу щитовидной железы. Исследования внелегочных форм, включая поражение щитовидной железы, помогли расширить понимание патогенеза и клинических проявлений болезни. Это было важно для диагностики и лечения, так как внелегочные формы часто протекали атипично и могли маскироваться под другие заболевания. Создание модели экспериментального туберкулеза имело важное значение, поскольку в тот период существовало представление о возможном “антогонизме” между туберкулезом и зобом (увеличением щитовидной железы) - считалось, что наличие зоба исключает туберкулезное поражение. Это необходимо было для проверки этой гипотизы и уточнения характера взаимосвязей между данными заболеваниями. В те же годы довольно распространенными видами патологий являлись случаи артериальной эмболии, связанной с заболеваниями сердца – ревматическими пороками,

мерцательной аритмией, острым инфарктом миокарда. Сложность лечения таких пациентов подчеркивала необходимость углубленного изучения механизмов эмболии для оптимизации профилактики и диагностики. В этом научном поиске заметную роль сыграл ассистент К.К. Леонов, занимавшийся вопросами экспериментальной эмболии и нарушениями свертываемости крови при эмболии сосудов мозга. Особую научную ценность представляют исследования Я.Ф. Бродского, посвященные механизмам всасывания из серозных полостей. Эти работы получили признание как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе. Начав изучение проблемы еще в период работы ассистентом Ростовского вуза, заведующий продолжил исследования на вновь созданной кафедре, сосредоточившись на вопросах всасывания из плевральной полости. Итогом многолетней работы стала его докторская диссертация, обобщившая ключевые находки в этой области.

В условиях Великой Отечественной войны работа кафедры под руководством Я.Ф. Бродского была переориентирована на насущные запросы военной медицины. Основными направлениями стали исследования механизмов шока и совершенствование методов консервации крови и плазмы. Результаты исследований нашли отражение в 10 научных публикациях и легли в основу 5 кандидатских диссертаций. В частности, А.В. Соколов, будучи ассистентом, подготовил и защитил диссертацию “К вопросу о роли болевого раздражения и токсемии в происхождении вторичного травматического шока”. Несколько позже, в 1949 году, И.С. Серебренников, с 1945 года обучавшийся в аспирантуре, представил к защите работу “Рефлекторный пептонный шок”.

После окончания войны 1941-1945 гг. не просто академическим интересом, а насущной потребностью стало изучение реактивности организма. Тысячи ветеранов возвращались с фронта с последствиями ранений, контузий, хронических инфекций и истощения. Требовалось понять, почему у одних пациентов процессы регенерации идут успешно, а у других – затягиваются или осложняются. Голод, холод, стресс и антисанитарные условия снизили общую резистентность у населения. Необходимо было выявить факторы, определяющие устойчивость к инфекциям и скорость восстановления, чтобы разработать меры массовой профилактики. Реактивность становилась ключевым понятием для оценки “запаса прочности” организма в условиях дефицита ресурсов. Опыт полевых госпиталей показал, что один и тот же метод лечения дает разный эффект у разных пациентов. Анализ реактивности помогал объяснить эти различия и проводить дифференцированную терапию. Вот поэтому, вернувшийся на кафедру в 1945 году после демобилизации из действующей армии, М.С. Козиоров (заведующий кафедрой в период 1950-1956 гг.) развивает новое научное направление исследований, получившее четкую прикладную ориентацию и продолжающееся оставаться приоритетным направлением кафедры и сегодня: изучение реактивности организма и ее проявления в виде компенсаторных механизмов при заболеваниях. Такой подход давал возможность рассматривать компенсацию не просто как реакцию на повреждение, но как системный вариант реактивности, имеющий диагностическое и терапевтическое значение. Ученым разработана и применялась на практике методика определения сосудистого тонуса при охлаждении, создан новый метод научного исследования с применением поляризационного микроскопа для обнаружения текстильной пыли в ткани легкого, собран большой материал по изучению явлений компенсации при воспалении. Данные положения детально раскрыты в цикле работ М.С. Козиорова за 1957 -1961 гг. В их числе: исследование сосудистых реакций при закаливании (“Динамика изменений ориентировочной сосудистой реакции при закаливании”, “Изменение в характере проявления терморегуляторной сосудистой реакции на охлаждение под влиянием закаливания”); анализ иммунных механизмов (“О некоторых особенностях изменений фагоцитарной активности лейкоцитов при воспроизведении воспаления в закаленном организме”); фундаментальные лекции по патофизиологии (“Патологическая физиология обмена тепла”, “Защитные реакции здорового организма”, “О компенсации в патологии”). Концептуальная основа его подхода к изучению реактивности сформулирована в его докторской диссертации “Индивидуальные особенности в проявлении терморегуляторной сосудистой реакции и их изменение при закаливании”, защищенной им в 1958 году. Благодаря личной инициативе и научной убедительности профессор сплотил вокруг себя коллектив единомышленников, нацеленных на изучение реактивности и компенсации в патологии. Среди них была Ирина Всеволодовна Озмидова, которая еще в 1946 году поступила в аспирантуру и завершила обучение защитой кандидатской диссертации “Острое пептонное отравление”. Под руководством нового наставника И.В. Озмидова переключилась на направление

исследований своего руководителя. Ее дальнейшая научная работа была направлена на изучение искусственной гипотермии и роли реактивности организма в ее развитии. Изучение искусственной гипотермии в 70-х годах прошлого века диктовалось практическими потребностями кардиохирургии, стремлением повысить безопасность операций, развитием технологий охлаждения и углублением понимания нейропротективных механизмов. Однако метод сопровождался рисками (например, кардиоваскулярная депрессия, электролитные нарушения), что требовало дальнейших исследований для минимизации побочных эффектов. В этом контексте исследования Ирины Всеволодовны приобрели особую значимость. Их результативность подтверждается 23 публикациями и завершением подготовки докторской диссертации – итогового труда, обобщающего ее вклад в развитие направления. Параллельно с И.В. Озмидовой над проблемой изучения приспособительных и компенсаторных явлений организма к различным воздействиям работали и другие сотрудники кафедры. Воздействие высокой температуры на человека может происходить в различных ситуациях: на производстве, при пожаре, в боевых и аварийных условиях, в бане и сауне. Адаптпция к резким изменениям температуры важна для организма, особенно в период межсезонья или смены места жительства. В промышленности многие рабочие подвергались воздействию экстремальных температур. Исследования в этой области помогли бы определить допустимые нормативы производственного микроклимата, разработать методы контроля теплового состояния организма и меры по предотвращению профессиональных патологий. В рамках научного направления, координируемого М.С. Козиоровым, коллеги И.В. Озмидовой - Н.Н. Калашникова, Е.М.Чунаева - проводили исследования по смежным аспектам термических воздействий. Основные направления их работы включали: анализ механизмов терморегуляции в условиях гипертермии, мониторинг физиологических показателей, исследование биохимических изменений, определение индивидуальных порогов устойчивости к тепловым нагрузкам. Направление исследований, связанное с термоадаптацией, развивали и другие ученые кафедры, а именно Татьяна Александровна Салова своей кандидатской диссертацией “О состоянии физической терморегуляции непосредственно после экспериментально вызванного повышения температуры” (1958 г.) способствовала формированию комплексной картины приспособительных и компенсаторных реакций организма на температурные воздействия.

В период с 1957 по 1965 год кафедрой патофизиологии руководил профессор Савелий Соломонович Полтырев. Воспитанник школы И.П. Павлова, он прошел становление у таких выдающихся ученых, как Г.П. Зеленый, В.В. Савич и Е.С. Лондон, что сформировало его как эрудированного ученого и великолепного экспериментатора. На новом посту С.С. Полтырев не только сохранил, но и развил научное направление, начатое им еще в г. Ленинграде: комплексное изучение физиологии и патологии висцеральных систем. Фундаментальные его исследования в русле павловской школы относятся к более раннему периоду его научной деятельности. Еще студентом Ленинградского государственного ветеринарного института в 1928 году демонстрировал И.П. Павлову эксперименты на “бесполушарных” собаках в Институте экспериментальной медицины. Эти результаты были запечатлены в научном фильме “Собака без полушарий”, показанном Л.А. Орбели на международном конгрессе в США. Защищенная в 1941 году его докторская диссертация “Роль прямой кишки в регуляции деятельности желудка” заложила основу его дальнейших исследований в области кортико-висцеральных взаимоотношений. В последующие годы, в том числе и на нашей кафедре основными научными направлениями С.С. Полтырева являлись: изучение рефлекторных механизмов регуляции желудочной секреции, роль кишечной микрофлоры, влияние нервной системы на моторику желудочно-кишечного тракта (физиология и патология пищеварения); исследование нарушения функций внутренних органов при стрессе, гипоксии, термических воздействиях (патофизиология висцеральных систем); анализ влияний коры головного мозга на работу внутренних органов в норме и патологии (кортико-висцеральные взаимодействия); разработка экспериментальных моделей заболеваний желудочно-кишечного тракта для изучения патогенеза и поиска терапевтических подходов (экспериментальная гастроэнтерология). Научные идеи и разработки профессора получили широкое отражение более чем в 300 научных работ. Хочется привести важнейшие из этих публикаций: о применении павловских принципов в сельскохозяйственной практике (“ Использование учения И.П. Павлова в животноводстве”); анализ нейрогенных механизмов висцеральной патологии (“О рефлекторных

нарушениях функций внутренних органов"); обобщение данных о нарушениях желудочно-кишечного тракта ("Патофизиология пищеварения"). В рассматриваемый период функционирования кафедры патофизиологии под руководством С.С. Полтырева защищено 4 докторские и 22 кандидатские диссертации. С.С. Полтырев основал школу физиологов и патофизиологов в Ивановском медицинском институте и Ярославском медицинском институте, где с 1965 года был избран заведующим кафедрой физиологии. Научная деятельность С. С. Полтырева и его школы соединила фундаментальные исследования павловского учения с прикладными задачами медицины и ветеринарии. Его работы стали основой для нескольких поколений ученых и практических специалистов, доказав, что понимание болезней требует синтеза знаний из физиологии, патофизиологии, неврологии, психологии и клинической практики. Непреходящая ценность его научного наследия в настоящее время демонстрируется использованием в обучении студентов-медиков и биологов, цитированием в исследованиях по нейрогастроэнтерологии, что создает устойчивую научную традицию.

В связи с переходом профессора С.С. Полтырева на заведование кафедрой в другой вуз, профессор М.С. Козиоров вновь возглавляет нашу кафедру. При этом ключевые научные проблемы, в частности, изучение реактивности организма сохранили свою актуальность. Новый вектор исследований сместился в сторону анализа течения заболеваний в условиях предварительно тренированного организма. Завершающим этапом этого цикла исследований стала защита кандидатской диссертации в 1969 году по окончании аспирантуры Галиной Николаевной Кашмановой "Об особенностях развития экспериментальной пневмонии и пневмоторакса в тренированном организме". В своей диссертации Галина Николаевна сравнивала течение пневмоний и пневмоторакса у тренированных и нетренированных животных, описала адаптивные изменения в дыхательной и других системах при тренировке к гипоксии и физической нагрузке, доказала, что тренированность снижает тяжесть течения патологического процесса. Это открывало перспективы для изучения механизмов адаптации при физической нагрузке, влияния тренированности на устойчивость к патологическим факторам, роли регуляторных систем (нервной, эндокринной) в модификации течения болезней у тренированных людей. Заложенные тогда научные подходы сегодня приобретают особую актуальность, в частности, в условиях нарастающнй гиподинамии. В эпоху малоподвижного образа жизни и цифровизации вопросы устойчивости организма к заболеваниям при сниженной двигательной активности становятся критически важными. Исследования о влиянии тренированности на течение разных видов патологий позволяют разрабатывать стратегии для групп риска, обосновывать необходимость минимальных физических нагрузок, создавать программы адаптации для людей с вынужденным ограничением подвижности.

В связи с уходом Моисея Соломоновича Козиорова на заслуженный отдых обязанности заведующего кафедрой с 1968 года стала исполнять Татьяна Александровна Салова, продолжившая направление одного из своих предшественников, посвященное выяснению реактивности организма в развитии хронических воспалительных процессов в легких. С этой целью провела огромное число различных экспериментов, касающихся повторных пневмоний. В 1974 году была полностью завершена работа над докторской диссертацией "Повторные пневмонии и их значение в развитии хронических воспалительных процессов в легких". Помимо этого она увлеченно занималась проблемами геронтологии.

Новый этап развития кафедры патофизиологии начался в 1976 году в связи с назначением заведующего кафедрой Юрия Викторовича Николаенкова. На протяжении 45 лет (до 2021 года) его руководство ознаменовало собой период инновационных преобразований, направленных на модернизацию научных исследований и образовательного процесса. Важнейшей инновацией стал новаторский метод работы с ферромагнитными жидкостями, внедренный Николаенковым и определивший на долгие годы перспективное направление исследований кафедры. Хотя изучение ферромагнитных жидкостей изначально было обусловлено их междисциплинарным характером, потенциалом для решения технологических задач космической отрасли, промышленности, экологии, Ю.В. Николаенков сфокусировал внимание на медицинском применении: он исследовал возможности использования этих материалов для углубленного изучения патофизиологических процессов и разработки новых подходов терапии. Это определяло научную идентичность и позволяло кафедре развивать новое направление – от фундаментальных механизмов до клинических

приложений. Работы Ю.В. Николаенкова были направлены на изучение возможностей использования ферромагнитных жидкостей как средства для обтурации (закрытия) свищей, лечения язвенных поражений и других патологий желудочно-кишечного тракта, а также их применение в рентгеноэндоваскулярных процедурах. Использование ферромагнитной жидкости в качестве носителя лекарственных веществ обусловлено ее магнитными свойствами, позволяющими посредством внешнего магнитного поля осуществлять целенаправленную доставку препарата в патологический очаг. Такой подход обеспечивал существенное увеличение эффективности лечения. В рамках этих исследований ученым опубликован ряд ключевых статей, в том числе: "Применение ферромагнитных жидкостей в комплексном лечении наружных кишечных свищей" (1983г.), "Защитное действие ферромагнитных жидкостей при язвенном поражении" (1984 г.), "Использование ферромагнитной суспензии для рентгеноэндоваскулярной окклюзии почек"(1985 г.), "Применение магнитной жидкости для закрытия наружных кишечных свищей" (1985), "Применение магнитной жидкости с лекарственными средствами для лечения деструктивных поражений желудочно-кишечного тракта" (1988 г.). На основе опубликованных данных было разработано учебно-методическое пособие "Свищи желудочно-кишечного тракта" и обзор "Применение магнитных суспензий и жидкостей в медицине", призванных облегчить внедрение технологий с использованием ферромагнитных жидкостей в повседневную клиническую работу. Работы велись в содружестве с Ивановским энергетическим институтом, Московским онкологическим институтом им. П.А. Герцена. Ю.В. Николаенков проявил себя не только как опытный экспериментатор, но и энергичный организатор нового направления исследования в самых современных формах сотрудничества теоретиков, инженеров и клиницистов. Исследования Ю.В. Николаенкова по применению ферромагнитных жидкостей для адресной доставки лекарств фактически заложили основы наномедицины, поскольку опирались на использование магнитных наночастиц, управляемых внешним полем. В дальнейшем эта область развивалась, и для целенаправленной транспортировки препаратов стали применять иные носители – липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы, аквасомы, углеродные нанотрубки, клеточные носители, дендримеры.

Другим важным направлением исследований Ю.В. Николаенкова стало продолжение изучения реактивности организма – в русле научных идей, заложенных М.С. Козиоровым. Но теперь в центре внимания оказалась проблема: как ограничение двигательной активности (гипокинезия) влияет на течение патологических процессов. Интерес ученого к этой проблеме был не случаен. 70-80 года прошлого века характеризовались рядом социально-экономических и медицинских факторов, которые и усилили интерес к данной теме. Стремительный рост доли малоподвижных профессий, снижение физической нагрузки в повседневной жизни, уменьшение необходимости в пешем передвижении, ручном труде и других видах физической активности приводили к массовому распространению гипокинезии, которая стала рассматриваться как фактор риска, способствующий развитию ряда заболеваний сердечно-сосудистых патологий (гипертония, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), нарушений обмена веществ (ожирение, сахарный диабет), остеопороза, атрофии мышц, проблем с пищеварительной и дыхательной системами. В своих ранних работах, будучи аспирантом на кафедре физиологии, Ю.В. Николаенков исследовал компенсаторные реакции организма в условиях гипоксии и других стрессовых состояниях. Это заложило основу для понимания того, как организм адаптируется к неблагоприятным условиям, включая ограничение двигательной активности. Позднее, ученый анализировал изменения в системе крови при гипокинезии, включая кислотную стойкость эритроцитов и эритропоэз. Эти исследования показали, что ограничение двигательной активности влияет на кроветворение и может модифицировать реакцию организма на гипоксию. Это напрямую связано с реактивностью организма, так как система крови играет ключевую роль в адаптации. Результатом комплексной работы явилось учебно-методическое пособие "Гипокинезия: Влияние ограничения двигательной активности на организм". Преподавание патофизиологии в медицинском вузе – не просто передача знаний, а целенаправленное формирование клинического мировоззрения. Через интеграцию теории и практики, использование активных методов обучения и междисциплинарный подход студенты получают инструмент для осмысленной работы с реальными пациентами. Это делает патологию одной из ключевых дисциплин в подготовке врача. Все это прекрасно осознавал Юрий Викторович. Он является автором уникального опыта преподавания патофизиологии в клинике, который позволил органично связать

теоретические знания с клинической практикой. Его метод обучения стал основой для формирования у студентов клинического мышления и умения применять теорию в реальных медицинских ситуациях. Нацеленность на применении теоретических знаний в реальных клинических ситуациях особо проявилась, когда он одновременно был проректором по учебной работе. На этом посту Ю. В. Николаенков реализовал подход, при котором теоретическая подготовка в рамках различных медицинских дисциплин была неразрывно связана с клиническими ситуациями. Он являлся ответственным исполнителем комплексной научно-исследовательской работы по научной организации учебного процесса (НОУП) по теме: “Разработка принципов построения учебных планов и программ обучения”, по которой ИГМИ являлся одним из головных вузов в системе Министерства здравоохранения Российской федерации. В его зоне ответственности находились: разработка учебных планов с усиленной практической составляющей, внедрение клинико-ориентированных методик преподавания, контроль преемственности между теоретическими и клиническими кафедрами. Комплексная подготовка обеспечивала выпускникам необходимую готовность к распознаванию и первичной диагностике различных видов патологии, что было важно для их успешной работы в условиях реальной врачебной деятельности.

Бурное развитие химической промышленности и широкое внедрение полимерных материалов в различные сферы жизни – от пищевой промышленности до медицины и быта. Это вызывало необходимость изучения их потенциального влияния на здоровье человека и окружающую среду. Рост производства искусственных кож, резин и пленочных материалов, а также расширение областей их применения (в том числе в изделиях, контактирующих с кожей человека, слизистыми оболочками или пищевыми продуктами), актуализировали задачу комплексной оценки безопасности новых полимерных композиций – не только с точки зрения химического состава, но и с позиции биологической реакции организма. В ответ на эти вызовы в 1972 году кафедра патофизиологии стала проводить исследования по теме: “Санитарно-химическая и токсикологическая оценка новых образцов искусственных кож, резин и пленочных материалов”. Интеграция патофизиологических подходов позволила углубить понимание механизмов воздействия химических веществ, мигрирующих из полимеров на клеточном, тканевом и системном уровнях организма. Кафедра патофизиологии под руководством этого направления доцентом Кашмановой Галиной Николаевной взяла на себя комплексное исследование: патофизиологических механизмов токсического действия компонентов полимерных материалов на различные органы и ткани, закономерностей развития местных и системных реакций при контакте с искусственными материалами, динамики функциональных и морфологических изменений в организме под влиянием длительно выделяющихся из полимеров химических веществ, роли окислительного стресса, дисфункции эндотелия и нарушений иммунного ответа в развитии токсических эффектов, разработка критериев биологической безопасности.

Эпидемиологические данные подтвердили высокую распространенность и многообразие различных патологических состояний у населения, проживающего в условиях экологического неблагополучия. Среди наиболее частых патологий – патологии дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, а также метаболические расстройства. Такая ситуация научно обосновывала необходимость междисциплинарного подхода и предопределила участие в 1993 году кафедры патофизиологии совместно с кафедрой общей гигиены и гематологической лабораторией научно-исследовательского центра в комплексной научно-исследовательской работе: “Разработка комплекса оздоровительных мероприятий для детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах и оценка их эффективности”. Результатом данной работы стало информационное письмо для врачей-педиатров и организаторов здравоохранения “Критерии оценки здоровья детского населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах”, в котором представлен комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию состояния детей из зон экологического неблагополучия. Основными направлениями реабилитации являлись: элиминация токсических веществ, иммуномодулирующая терапия, витаминотерапия, рациональное питание, физиотерапевтические методы, коррекция метаболических нарушений, нейропсихологическая коррекция, закаливание и другие общеукрепляющие мероприятия. Акцентировалось внимание на поэтапности, индивидуализации, комплексном подходе в проведении реабилитационных мероприятий с обязательной оценкой их эффективности.

Изучение реактивности организма – сквозная тема научных исследований кафедры на протяжении многих лет. От первых работ по адаптации и компенсации до современных исследований молекулярных механизмов патологии – во всех направлениях прослеживается единый методологический подход: понимание реактивности как многоуровневого процесса, где иммунная система играет центральную роль. Патология иммунной системы приводит к нарушению механизмов поддержания антигенного гомеостаза и развитию тяжелых заболеваний. Изменение антигенных характеристик клеток организма человека может вызвать развитие иммунной аутоагрессии против собственных тканей и, следовательно, вовлечение аутоиммунных механизмов в патогенез целого ряда типовых форм патологии, которые изучаются при рассмотрении дисциплины “Патофизиология”. Осознавая эту фундаментальную связь, профессор Ю.В. Николаенков в 2001 году перенес преподавание иммунологии на кафедру патофизиологии. Это позволило показать студентам, как нарушения иммунного ответа запускают типовые патологические процессы, продемонстрировать роль аутоиммунных реакций в развитии конкретных патологий, сформировать целостное понимание механизмов развития болезней – от молекулярного до системного уровня.

С 2021 года заведующей кафедрой стала доктор медицинских наук, доцент Анастасия Сергеевна Иванова. Основным направлением ее научной работы выступает изучение системы гемостаза - в частности, исследование корреляционных взаимосвязей его показателей в условиях различных патологических состояний, включая экспериментальные модели заболеваний. Особое внимание уделяется анализу сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также механизмов их дисрегуляции при метаболических нарушениях.

Можно с уверенность сказать, что кафедра патофизиологии и иммунологии Ивановского ГМУ прошла впечатляющий путь развития – от скромных начинаний в 1931 году до современного научно-образовательного центра с богатыми традициями и весовым вкладом в медицину. Ключевыми вехами и достижениями являются: основательные корни, реактивность как магистральное направление, междисциплинарный синтез, инновации Ю.В. Николаенкова, интеграция иммунологии, экологическая и социальная значимость. Сегодня, под руководством А.С. Ивановой кафедра патофизиологии и иммунологии продолжает развивать научные традиции. Акцент смещается на изучение системы гемостаза, что открывает новые перспективы для диагностики и терапии тромбогеморрагических расстройств.

Сохраняя верность традициям и развивая инновационные подходы, коллектив кафедры вносит весомый вклад в решение актуальных научных задач и формирование перспективных направлений изучения патологии – от молекулярных механизмов до клинических приложений.

УДК 616.62-002.3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТРЫМ РИНОФАРИНГИТОМ

С.И. Кайдалов

Детская городская поликлиника № 62, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В работе проведён анализ клинического случая атипичной формы острого вирусного гепатита А с сопутствующим острым ринофарингитом. Важность данного исследования подтверждается эпидемиологической очаговостью данного заболевания, что может привести к распространению заболевания среди контактных не только в семье, но и в детских учреждениях. Цель работы – проанализировать случай атипичной формы острого вирусного гепатита А, описать особенности диагностики данной формы у ребенка 3-х летнего возраста.

Использованы данные истории болезни пациента в стационарных условиях, и данные амбулаторных данных.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит А, гепатоциты, атипичная форма, цитолитический синдром.

Введение

Среди острых вирусных гепатитов наиболее часто встречающимся является гепатит А, вызываемый РНК-содержащим вирусом гепатита А (ВГА), принадлежащим к семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*., виду *Hepatovirus* А (*Hepatitis A virus, HAV*). Вирус гепатита А имеет один серотип. [1,2]. В детской поликлинической практике среди острых вирусных гепатитов чаще встречается именно этот тип гепатита, что объясняется механизмом передачи, а именно: фекально-оральным. Пути передачи могут быть как водным, пищевым, так и контактно-бытовым. Вирусы выделяются с фекалиями начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений,. таким образом, пик заразности приходится на период за 2 недели до появления симптомов и как минимум за 1 неделю после их появления [3], в этот период больные наиболее опасны для окружающих. Этим фактом объясняется появление семейных очагов, что приводит к количественному увеличению случаев заболевания. Для предотвращения появления очагов необходимы меры по неспецифической профилактике, включающие раннюю диагностику ВГА, изоляцию больных, предупреждение заноса вирусного гепатита А в детские учреждения.

Патогенез. Вирус гепатита А обладает гепатотропностью. Пищеварительный тракт является входными воротами инфекции, откуда вирус попадает в регионарные лимфоузлы и далее лимфогенно и гематогенно в печень, где реплицируются в цитоплазме гепатоцитов. Таким образом, повреждение гепатоцитов обусловлено прямым цитопатическим действием ВГА, приводящим к ряду биохимических реакций. Происходит включение иммунных факторов защиты, приводящее к накоплению антител, нейтрализации вируса и его элиминации из организма Определённое значение имеет механизм аутоимунной агрессии, однако, он не реализуется в полной мере [4,5].

Патофизиологические изменения представлены следующими синдромами:

1) синдромом цитолиза, возникающим вследствие образования свободных радикалов в результате взаимодействия вируса с биологическими макромолекулами гепатоцитов. Лабораторным признаком цитолиза является повышение в сыворотке крови содержания неспецифических печёночно-клеточных ферментов (АлАТ, АсАТ);

2) синдромом печёночно-клеточной недостаточности, который клинически проявляется вялостью, утомляемостью, снижением аппетита, тошнотой, желтухой. Лабораторные изменения проявляются нередко увеличением общего билирубина за счёт непрямой фракции в сыворотке крови;

3) синдромом холестаза, который клинически проявляется стойко сохраняющейся желтушностью кожи и склер, кожным зудом, умеренно выраженными признаками интоксикации;

4) мезенхимально-воспалительным синдромом, возникающим вследствие поражения паренхимы печени, характеризующийся гепатоспленомегалией, лейкопенией, повышением СОЭ [5].

Инфекция, вызванная вирусом гепатита А, обычно проявляется остро, как и другие гепатотропные вирусные инфекции, после инкубационного периода, который в среднем составляет около 28 дней (15–50 дней) [3].

В случаях ВГА наиболее характерной является желтушная форма, которая проходит стадию нарастания, максимального развития и угасания. Однако, могут наблюдаться атипичные формы ВГА, такие как безжелтушная и бессимптомная (инаппарантая) [4,6]. которые диагностируются только на основании обнаружения в крови IgM к вирусу гепатита А.

Клиническое течение характеризуется начальными продромальными симптомами, включая недомогание, рвоту, анорексию, лихорадку и боль в правом подреберье, за которыми следует более тяжёлая симптоматическая фаза. Эта фаза, обычно проявляющаяся через неделю после появления первых симптомов, может сопровождаться лихорадкой, недомоганием, анорексией, тошнотой, дискомфортом в животе и желтухой. Средняя продолжительность этой фазы составляет 8 недель.

К наиболее распространённым симптомам относятся желтуха, наблюдаемая в 40–80 % случаев, и тёмная моча, о которой сообщают от 68 % до 94 % пациентов. От усталости страдают от 52 % до 91 % людей, а потеря аппетита или анорексия отмечаются в 42 %–90 % случаев во время продромальной фазы. На разных стадиях у трети пациентов возникают боли или дискомфорт в животе. Половина пациентов сообщает о симптомах холестаза, в том числе об ахоличном стуле. Выраженность и проявление симптомов заметно зависят от возраста: у детей младше 6 лет заболевание часто протекает бессимптомно или с лёгкими симптомами. У детей старшего возраста и взрослых более чем в 70 % случаев наблюдаются более выраженные симптомы, в том числе желтуха [3].

Продромальный период может начинаться с подъема температуры до 38-39 С и сопровождаться диспептическим синдромом, иногда катаральным синдромом, гепатомегалией, реже спленомегалией.

В желтушный период (7-14 дней) иктеричность появляется на склерах и слизистых рта, затем на шее и туловище

Послежелтушный период характеризуется нормализацией содержания билирубина в сыворотке крови.

В качестве лабораторных подтверждений диагноза является выявление в сыворотке крови IgM к вирусу гепатита А, биохимические показатели крови (гиперферментемия -повышение уровня АлАТ и АсАТ, гипербилирубинемия), билирубинурия, клинический анализ крови (нормоцитоз или умеренная лейкопения с лимфоцитозом, моноцитоз). Диагностическое значение названных ферментов имеет определенное отличие. Фермент АлАТ локализован только в цитоплазме любой клетки и гепатоцита, а АсАТ — в цитоплазме, и основная его доля находится в митохондриях. Значительное увеличение активности АсАТ свидетельствует не только о повреждении проницаемости плазматической мембраны, но и поражении митохондрий. При поражении печени вирусными агентами уровень АлАТ в сыворотке крови значительно превышает уровень АсАТ, что вызывает снижение коэффициента де Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ) у больных [7].

В большинстве случаев заболевания имеет благоприятный прогноз и редко приводит к опасным осложнениям. В некоторых случаях может наблюдаться удлинение срока реконвалесценции.

Цель данной работы – проанализировать случай атипичной формы острого вирусного гепатита А, описать особенности диагностики данной формы у ребенка 3-х летнего возраста.

Пациентка М., 3 года была обследована по семейному контакту ВГА: заболел дедушка, он проходил лечение в стационаре. Согласно прививочному анамнезу, ребёнок прививался по национальному календарю, от вирусного гепатита А не была привита.

По результатам серологического исследования крови был выявлен– положительный результат anti-HAV IgM; биохимический анализ крови дал следующие результаты: АлАТ-891е/л, АсАТ- 1596 е/л (Таблица 1).

Пациентка жаловалась на боли в горле, наблюдалось повышение температуры до 38,5 С, слабость, снижение аппетита, боли в животе без четкой локализации, затрудненное носовое дыхание. Указанные симптомы наблюдались в течении 2 дней. Было дано направление на стационарное

лечение в инфекционное отделение с диагнозом острый вирусный гепатит А с сопутствующим острым ринофарингитом.

Таблица 1. Динамика печеночных показателей в биохимии крови

	АлАТ	АсАТ	Коэффициент де Ритиса	Общий билирубин
Норма	до 39 е/л	до 40 е/л	0,9-1,7	3.4-22
До госпитализации	891	1596	1,8	-
1-й день	659.7	446.2	0,7	8.7
14-й день	187.4	79.7	0,4	7.2
После выписки	28.9	39.5	1,3	8.05

При поступлении в стационар объективные данные пациентки соответствовали состоянию средней степени тяжести, температуры до 36,8 С.

В результате физикального осмотра было выявлено отсутствие желтушности кожных покровов и склер. Носовое дыхание на момент осмотра затрудненное, зев умеренно гиперемирован, гипертрофия миндалин 1 степени, налётов нет. Аускультативно дыхание -пуэрильное, проводилось во все отделы, хрипов не выявлено. Частота дыхания 25 в мин. Тоны сердца ясные, звучные ритмичные, частота сердцебиения 115 ударов в 1 мин. Живот мягкий безболезненный, доступен глубокой пальпации на момент физикального осмотра. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 1.0 см. Селезёнка на момент осмотра не пальпировалась. Было назначено лечение, а также лабораторные и инструментальные исследования.

В биохимическом анализе крови (1-й день госпитализации) выявлен цитолитический синдром: многократное превышение значений аланинаминотрансферазы (АлАТ) -659.7 (свыше 10 норм, норма до 39 е/л) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) -446.2 е/л (свыше 10 норм, нормальные значения- до 40 е/л) (Таблица 1), что было обусловлено разрушением гепатоцитов и выходом ферментов в кровоток, характерном для острого воспаления. Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) среди трансаминаз обычно выше, чем при других вирусных гепатитах, и может повышаться в 10–100 раз. Как правило, уровень билирубина начинает повышаться позже [4].

Атипичность течения острого вирусного гепатита А подтвердилась лабораторными данными: уровень общего билирубина находился в пределах нормы 8.7 мкмоль/л (нормальные значения 3.4-22 мкмоль/л) (Таблица 1). В клиническом анализе крови выявлен умеренный лейкоцитоз (10.3 х10^9 /л при норме 4-9 х10^9 /л), что может быть обусловлено сопутствующей патологией, а именно острым ринофарингитом. Также наблюдался лимфоцитоз 70 % при нормальных значениях 48-54 %, что является типичным в условиях вирусной инфекции с формированием иммунного ответа. Уровень СОЭ повышен до 20 мм/ч при нормальных значениях 1-12 мм/что было обусловлено поражением гепатоцитов и реакцией иммунной системы на вирусную инфекцию.

При инструментальном исследовании были подтверждены данные объективного осмотра: при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости была выявлена гепатоспленомегалия - печень увеличена, КВР 106 мм, эхогенность средняя, сосудистый рисунок не изменён, структура однородная, воротная вена не расширена, холедох не расширен. Селезёнка увеличена, длина 104 мм, толщина 30 мм, эхогенность средняя структура однородная, селезёночная вена не расширена

В общем первичном анализе мочи не были выявлены билирубин и уробилиноген.

Было проведено лечение инфузионной терапией глюкозо-солевыми растворами № 9. Для лечения сопутствующей патологии, а именно острого ринофарингита, применялись в нос фурацилин адреналиновые капли 3 раза в сутки. Постоянно проводился мониторинг биохимических и клинических показателей крови. На фоне проведённой терапии состояние улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезли катаральные явления.

В общем анализе мочи на 10-й день госпитализации повторно не были обнаружены билирубин и уробилиноген.

В контрольных лабораторных анализах отмечены нормализация уровня лейкоцитов. В клиническом анализе крови от 14 дня госпитализации показатель общего числа лейкоцитов

соответствовал нормальным значениям (7.6 х х10 ^ 9 /л при норме 4-9 х10 ^ 9 /л), уровень СОЭ остался выше нормальных значений - 20 мм/ч, уровень лимфоцитов нормализовался (50 % при норме 48-54 %).

В повторном биохимическом анализе крови от 14 дня госпитализации было выявлено снижение показателей цитолитического синдрома гепатоцитов: АлАТ до 187.4, АсАТ до 79.7. Уровень общего билирубина 7.2 мкмоль/л (Таблица 1), что соответствует показателям в пределах нормы, уровень прямого билирубина 1.8 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям.

На основании клинической картины и результатов лабораторных исследований на 14-й день госпитализации пациентка была выписана из стационара под амбулаторное наблюдение педиатра. Были даны рекомендации - контроль клинического анализа крови, биохимического анализа крови (АлАТ, АсАТ, билирубин и его фракции), общего анализа мочи.

Рекомендации врача стационара были соблюдены: общий анализ мочи, сданный в поликлинике, без патологии. В контрольном клиническом анализе крови 7.9 х10 ^ 9/л, что соответствует нормальным значениям. Уровень СОЭ нормализовался до уровня 4 мм/ч. В контрольном биохимическом анализе крови уровень общего билирубина 8.05 мкмоль/л, уровень прямого билирубина 1.51 мкмоль/л, непрямого билирубина 6.54 мкмоль/л, что соответствует нормальным значениям. Уровень АлАТ 28.9 е/л, АсАТ 39.5 е/л, что свидетельствует о регрессе синдрома цитолиза.

Пациентка после реконвалесценции ВГА была взята под диспансерное наблюдение.

Заключение.

Атипичное течение острого вирусного гепатита А, в частности, безжелтушные формы, затрудняет своевременную диагностику, повышая роль эпидемиологического анамнеза. Клинические проявления существенно различаются в зависимости от возраста: у взрослых инфекция чаще протекает тяжелее, в то время как для детей характерны легкие и стертые формы.

В связи с этим подтверждение острого вирусного гепатита А не может основываться лишь на клинико-биохимических данных, которые, к тому же, демонстрируют значительную индивидуальную вариабельность. Обязательным и решающим этапом диагностики является проведение серологических исследований с определением anti-HAV IgM.

Данное наблюдение атипичного клинического случая подчеркивает важность комплексного подхода, включающего анализ эпидемиологической ситуации, оценку возрастных особенностей течения, интерпретацию биохимических маркеров и обязательное серологическое подтверждение.

Список литературы

1. ВОЗ: Гепатит А. Инфекционный бюллетень июль 2023г. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a

2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.

3. Girish V, Grant LM, John S. Hepatitis A. 2024 Oct 6. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29083664.

4. Рогозина Н. В., Горячева Л. Г.. Острые вирусные гепатиты// Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста/ под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н. В. Скрипченко - Санкт-Петербург, 2013. С.348-351.

5. Тимченко В. Н., Чернова Т. Н., Каплина Т. А., Лобзин Д. Ю.. Вирусные гепатиты // Инфекционные болезни у детей: учебник для студентов медицинских вузов/ под ред. проф. В. Н. Тимченко. - 5-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит,2023, С.613-668.

6. *Shin E.C., Jeong S.H. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018;8(9) doi: 10.1101/cshperspect. a031708.a031708*

7. Невзорова М.С., Высотин С.А., Сайфитова А.Т. Сопоставление активности АСТ и АЛТ при острых вирусных гепатитах // Международный студенческий научный вестник. 2020. № 1. URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19878

УДК 616.53-002

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (ВПГ I/II ТИПА) НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ

Г.А. Ковтунов, П.Ю. Митякина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, ассистен **А.Ю. Матвеева**

Резюме

В данном тексте рассматривается проблема таких заболеваний как ВПГ1 и ВПГ2, особенности их патогенеза и влияния на иммунную систему, так же отмечается заболевание вульгарные угри, его клиника, особенности патогенеза и морфологическая характеристика. Помимо этого в статье описывается взаимосвязь нескольких заболеваний, а именно влияние хронической персистирующей герпетической инфекции на клиническую картину пациентов с вульгарными угрями. Для изучения их взаимодействия подробно рассматривались этиология и патогенез. Была выявлена схожесть влияния на иммунную систему. В ходе работы использовались материалы из открытых источников, взятые из научных статей. Результатом работы стало доказательство взаимосвязи описанных заболевание и выявление изменение клинической картины вульгарных угрей и иммунного статуса у пациентов болеющих хроническим персистирующим герпесом.

Ключевые слова: Герпес, вульгарные угри, иммунитет**.**

Герпес - вирусное заболевание, часто встречающееся у населения на различных территориях. Возбудитель герпеса относится к семейству ДНК вирусов – Herpesviridae. Выделяют 8 основных групп:

1. Вирус простого герпеса 1, далее ВПГ 1
2. Вирус простого герпеса 2, далее ВПГ 2
3. Вирус ветряной оспы
4. Вирус Эпштейна-Барр
5. Цитомегаловирус
6. Вирус герпеса человека 6
7. Вирус герпеса человека 7
8. Вирус герпеса человека 8

В данной работе особое внимание мы хотели бы обратить на две первые группы. ВПГ 1 вызывает лабиальный герпес, проявляющийся поражением кожи в области лица, ВПГ 2 поражает урогенитальную область.

Актуальность темы: Среди всех вирусных заболеваний человека инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса, занимает одно из ведущих мест. Это обусловлено повсеместным распространением вируса. Почти 90% инфицированных им, пожизненной являются носителями ВПГ в организме.

При этом заболевании, во время персистенции возбудителя, инфекция протекает бессимптомно, но при действии различных агрессивных факторов внешней среды, к таким относят изменение температуры окружающего воздуха, различные формы иммунодепрессий и т.д., возможен переход латентного течения заболевания в активную форму болезни [6]. Связанно это с особенностями взаимодействия вируса с человеком. Пути передачи ВПГ 1 и 2 контактный, воздушно капельный, половой.

Патогенез герпеса.

Входные ворота слизистые, оттуда вирус проникает в ганглии нервной системы. Так ВПГ1 персистирует в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ 2 в поясничных ганглиях. Способность угнетать иммунный ответ и «невидимость» для защитных механизма организма (возникает из-за нахождения в нервной ткани и внутриклеточного паразитирования) провоцируют длительное бессимптомное течение. При неблагоприятных условиях (стресс, холод) или при угнетении иммунной системы вирус

по аксонам распространяется в клетки шиповатого слоя эпидермиса, вызывая образование везикул на разных участках кожи [4].

Угревая сыпь — мультифакторное заболевание, характеризующиеся хроническим воспалением кожных покровов с поражением сальных и потовых желёз, связанно с процессами гиперкератинизации и гиперандрогенемии проявляется образованием комедонов, папул и пустул.

Причинами вульгарных угрей являются несколько факторов. В основе лежит патология пилосебарейного комплекса. Ведущую роль в патогенезе акне отводят нарушениям процессов кератинизации, повышению продукции кожного сала на фоне гиперандрогении, пролиферации микроорганизмов с развитием воспаления. Кроме этого в ряде исследований доказана генетическая предрасположенность населения к данному заболеванию, а так же роль влияния факторов питания (повышенный ИМТ, лактоза и др.) на развитие угревой сыпи. Сам патогенез инициируется повышением уровня андрогенов, этот процесс может происходить из-за морфологических и функциональных причин. К первым относится опухоли органов, продуцирующих андрогены, к таким органам относится кора надпочечников и яичники, так аденокортикальноя аденома является причиной гиперадреноргении, клинические проявления которой в том числе сопровождаются появлением угревой сыпи. Повышение уровня мужских половых гормонов возможно при функциональных нарушениях органов, к ним можно отнести синдром поликистозных яичников, влияние стресса и вредных привычек.

Под действием гормонального фактора увеличивается объем выделяемого кожного сала, в котором наблюдается снижение концентрация α–линоленовой кислоты – регулятора дифференцировки кератиноцитов в протоках сально-волосяного фолликула. Это приводит к преобладанию процессов пролиферации над десквамацией эпителия СВФ. Данные изменения вызывают фолликулярный гиперкератоз и закрытие протока СВФ, что клинически проявляется открытыми и закрытыми комедонами в зависимости от уровня закупорки СВФ. При обтурация протока создаются благоприятные условия среды для размножения бактерий [3] (золотистый и эпидермальный стафилокок, Propionbacterium acnes), в ответ на появление микробных антигенов происходит миграция клеток иммунной системы, таких как нейтрофилы, макрофаги, базафилы и другие. Эти клетки секретируют интерлейкины (IL1, IL6, TNB a), при повышении которых активируется циклооксигеназа (ЦОГ). Данный фермент приводит к синтезу медиаторов воспаления из арахноидоновой кислоты[10]. В следствии этого появляются признаки воспаления, гиперемии, болезненности.

Клиническая картина

К невоспалительным угревым элементам относят комедоны, которые делятся на : микрокомедоны, закрытые комедоны и открытые комедоны. Микрокомедоны — предшественники комедонов, их обнаруживают только при микроскопическом исследовании кожи [5]. Закрытые комедоны имеют наибольшие шансы трансформироваться в воспалительные угри. Данные угревые элементы хорошо заметны под лупой при достаточном освещении, особенно если немного растянуть кожу. Открытые комедоны (черные угри) — черные точки на коже, обычно формируются из закрытых комедонов. Черный цвет кончик комедона приобретает из-за окисления меланина. Различают поверхностные и глубокие формы вульгарных угрей. К поверхностным формам относятся папулезные и пустулезные вульгарные угри, к глубоким формам — индуративные, абсцедирующие, флегмонозные, сливные и конглобатные угри. Тип угрей определяют в соответствии со следующими правилами. Папулезные угри — воспалительные узелки синюшно-красного цвета, имеют полукруглую формы эластической консистенции размером 2–4 мм в диаметре. Папулезные и пустулезные угри, единичные открытые комедоны. Пустулезные угри — воспалительные узелки синюшно-красного цвета с пустулой в центре. Гнойное содержимое пустулы подсыхает и превращается в корочку, которая отпадает и оставляет после себя гиперпигментнное пятно. Индуративные угри — ограниченные плотные образования синюшно-красного цвета с пустулой в центре, возникают из пустулезных угрей при распространении воспалительного процесса по периферии и вглубь. Абсцедирующие угри — ограниченные плотные образования красного цвета. Возникают первично или из индуративных угрей. После них на коже оставляют атрофические рубцы. Флегмонозные угри — узлы уплощенной формы мягкой консистенции ярко-красного цвета

диаметром более 1 см резко болезненные. Как правило, не оставляют стойких следов, но иногда на их месте возникают келоидные рубцы.

Герпетические заболевания усиливают течение угревой сыпи по нескольким причинам. Одной из основных причин является иммуннодепрессия [7]. Опираясь на приведенные исследования можно заметить уменьшение участников клеточного и гуморального иммунного ответа.

Клеточный иммунный ответ опосредован Т - лимфоцитами, основными популяциями являются CD4 и CD8, при исследовании установилось значительное снижение во время рецидивов герпеса. В стадии ремиссии уровень Т - лимфоцитов повышался, но не достигал исходных значений. Несмотря на общее повышение тимусозависимых лимфоцитов, наблюдается повышение уровня CD8 клеток. В первую очередь это связанно, с тем что ВПГ 1 и ВПГ 2 являются внутриклеточными возбудителями, что объясняет повышение цитотоксических Т - лимфоцитов. В то же время снижаются показатели CD4 лимфоцитов. Данные клетки взаимодействуя с антигеном, презентированным АПК (антиген презентирующие клетки) вместе с белками главного комплекса гистосовместимости, передают информация на Т - и В - лимфоциты, стимулируя их пролиферацию. Так снижение CD 4 клеток, в конечном итоге приводит к ослаблению двух форм иммунного ответа, это приводит к тому, что нормальная микрофлора становится вражеской, а патогенные штаммы способны дольше повреждать клетки организма [9].

Кроме влияния на Т - популяцию лимфоцитов герпес вирус влияет на В — лимфоциты, при данном заболевании их количество уменьшается. Помимо влияния на клетки иммунной системы герпес влияет на интерфероны (белки выделяемые иммунными клетками). В ходе анализа интерферонового статуса пациентов с герпесной инфекцией выявлено угнетение системы интерферонов различной степени выраженности в 100% [1] случаев, которое сопровождалось снижением продукции интерферонов альфа и гамма.

Следует учитывать и то, что люди болеющие угревыми акне и так могут находится в иммунодепрессивных состояниях [11]. Объясняется это тем, что угревая сыпь зачастую длительное или хроническое заболевание, с продолжительным нахождением бактерий в СВФ. Если же в организме пациента персистирует герпес, то реактивность иммунной системы будет снижена и как следствие произойдёт хронизация заболевания, а так же генерализацией восполительного процесса.

Таким образом, герпесная инфекция вызывает иммунодифецитные состояния у здоровых людей, влияя на все популяции лимфоцитов и на интерферонновый статус, что в условиях наличия у пациента вульгарных угрей приводит к генерализации и хронизации процесса. Последнее так же ослабляет имунную систему, что в совокупности с ВПГ, способно приводить к различным воспалительным заболеваниям кожи (дерматит, дерматомикоз), а так же других органов (атипичная пневмония вследствие иммунодепрессии)[8].

Особенности клинической картины

Особенности клинической картины у больных вульгарными угрями вместе с ВПГ 1 и 2 формируются из-за ослабления иммунной системе на фоне последнего.

Во первых из-за персистенции герпеса, иммунные клетки не способны быстро справляться с возбудителями вульгарных угрей, что способствует проникновению возбудителей в дерму. Как известно дерма богата кровеносными и лимфатическими сосудами, а бактерии способны к секреции ферментов агрессии, они же нарушают целостность эндотелия, что приводит к проникновение инфекционных агентов в сосуды [12]. Проявляется это, прежде всего, генерализацией процесса, а так же углубления воспаления в более глубокие слои кожи.

Значительным изменением клиничекой картины является влияние иммуносупрессий. В ходе этого развиваются тяжелые формы вульгарных угрей

Конглобатные угри — хроническая форма акне [2] проявляется множественными открытыми комедонами, гранулематозным воспалением, сопровождающимся образованием кист, узлов, абсцессов. Конглобатные угри могут начать развиваться как de novo, так и постепенно, из уже существующих папулезных или пустулезных акне. В отличие от фульминантных угрей, при формировании которых нередко наблюдаются симптомы поражения различных органов и систем. Политопные открытые комедоны — неотъемлемая особенность конглобатных угрей, парами или группами располагаются на шее или туловище и могут распространяться на плечи или ягодицы. Такие множественные комедоны в дальнейшем часто трансформируются в узлы, которые постепенно

увеличиваются в размере и вскрываются с выделением большого количества гноя. Образующиеся при этом вялые глубокие язвы имеют тенденцию к росту по периферии и заживлению в центре. Гидраденитподобные угри (инверсные угри) - гнойный гидраденит представляет собой хроническое, рубцующееся, нагноительное заболевание апокриновых желез. Поэтому патологический процесс поражает главным образом аксиллярные, аногенитальные области и молочные железы

Заключение

Таким образом герпетичекая инфекция, вызванная ВПГ 1 и ВПГ 2, и вульгарные угри достаточно часто встречающиеся заболевания кожи, представляющие клинический интерес из-за своей распространенности, сходные по этиологии (инфекционные агенты) и способные угнетать иммунную систему. Так персистенция герпеса в организме влияет на все популяции лимфоцитов, изменяя их количественно, а так же качество, влияя на интенсивность секреции интерлейкинов. Данные изменения способны инициировать различные заболевания кожи, в том числе и вульгарные угри, последние за счёт хронизации течения сами выступают иммунносупрессорами. Заболевания способны усиливать и пролонгировать течения друг друга. Так герпетическая инфекция за счет иммунодепрессий способна изменять морфологию комедонов, приводить к генерализации инфекции (стафилококемия) и углублению поражения кожи.

Список литературы

1. Камбачокова З.А.Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецедивирующим генитальным герпесом. Медицинский вестник Башкортостана.2012;1(1) 46-49

2. Корнева Л.В.Лечение тяжёлых форм угарных угрей. Альманах клинической медицины.2007;1(15) 194-198

3. Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Микробном и вульгарные угри. Россиийский журнал кожных и венерических болезней 2020;23(6) 388-394. DOI https://dot.org/10.17816/dv6003

4. Хамаганова И.В., Карамова А.Э, Поляков А.В., Комарова Н.В. Применение метода мультикомплексной полимеразной цепной реакции для диагностики инфекций ,преподаваемых половым путем.2007;15(1) 113-115

5. Баринова А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему .2018;22(3) 14-22

6. Замахина Е.В.,Кладова О.В.Персистенция респираторных вирусов.Детские инфекции. 2009;8(2) 36-43

7. Халдин А.А.,Мареева Е.Б., Скворцова А.И. Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней.2012; 1(3) 34-37

8. Бронфман С.А.,Шерина Т.Ф.,ИвановаЛ. П.,КудаеваЛ. М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной корреляции аллопатическими и нелекарственными методами. Вестник новых медицинских технологий. 2016;1(1)

9. Зарецкая Ю.М. , Трофимова И.Б., Киселева Н.В , Хамаганова Е.Г. ,
Алещенко С.Н.Некоторые характеристики специфического иммунитета у больных вульгарными угрями. Альманах клинической медицины. 2000;1(3) 213-216

10. БагрецА.Н. ,Кузнецов В.А. , Рукша Т.Г.
Повышение концентрации 3В-гидроксистероиддегидрогеназы в клетках кожи
больных вульгарными угрями. Косметология

11. Денисенко О. И., Волошина Н. А.Комплексное лечение больных угревой болезнью с гастродуоденальной патологией и манифестной герпесвирусной инфекцией. Дерматология.Косметология. 2019;1(1-2) 22-30

12. Хайтович А.Б.,Харченко В.З.,Мневец Р.А. ,Микробиологические механизмы ишемической болезни кишечника 2017;7(1)

УДК 632.95.025.2

БЕЗ НИКОТИНА — БЕЗ РИСКА? ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ И ОСЬ «КИШЕЧНИК–ПЕЧЕНЬ–МОЗГ

Д.А. Колесников

Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Кафедра патологии и судебной медицины

Научный руководитель: профессор **О.Е. Гурская**

Резюме.

В последние годы отмечается рост распространённости электронных сигарет, включая изделия без содержания никотина, особенно среди подростков и молодых людей. В связи с этим возрастает интерес к оценке их возможного влияния на состояние здоровья, в том числе на органы желудочно-кишечного тракта и связанные с ними системные регуляторные механизмы. Жидкости для электронных сигарет преимущественно состоят из пропиленгликоля и растительного глицерина, которые при термическом воздействии способны образовывать химически активные соединения. Установлено, что поступление аэрозольных компонентов в организм ассоциировано с развитием окислительного стресса, воспалительных реакций и нарушением целостности кишечного эпителиального барьера. Повышение кишечной проницаемости может способствовать транслокации бактериальных компонентов и активации системного воспалительного ответа низкой активности с вовлечением печени и центральной нервной системы. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные указывают на возможную связь регулярного использования электронных сигарет с нарушениями барьерной функции кишечника, изменениями метаболических процессов и дисфункцией оси «кишечник–печень–мозг». Длительное сохранение воспаления низкой степени активности рассматривается как фактор риска развития метаболических и воспалительных заболеваний. Таким образом, электронные сигареты, включая безникотиновые варианты, требуют дальнейшего комплексного изучения с целью оценки краткосрочных и долгосрочных эффектов и обоснования мер санитарного и нормативного регулирования.

Ключевые слова: электронные сигареты, безникотиновые аэрозоли, кишечный барьер, ось «кишечник–печень–мозг», системное воспаление.

Abstract

In recent years, the prevalence of electronic cigarette use, including nicotine-free products, has increased markedly, particularly among adolescents and young adults. This trend has intensified interest in evaluating their potential effects on human health, including the gastrointestinal tract and the associated systemic regulatory pathways. Liquids used in electronic cigarettes primarily consist of propylene glycol and vegetable glycerin, which can generate chemically reactive compounds when subjected to thermal exposure. Evidence indicates that inhalation of aerosolized components is associated with the development of oxidative stress, inflammatory responses, and impairment of the intestinal epithelial barrier. Increased intestinal permeability may facilitate the translocation of bacterial components and promote the activation of low-grade systemic inflammatory responses involving the liver and the central nervous system. Available experimental and clinical data suggest a potential association between regular electronic cigarette use and disruption of intestinal barrier function, alterations in metabolic processes, and dysfunction of the gut–liver–brain axis. Persistent low-grade inflammation is considered a contributing factor to the development of metabolic and inflammatory disorders. Thus, electronic cigarettes, including nicotine-free variants, warrant further comprehensive investigation to assess their short- and long-term effects and to provide a scientific basis for public health and regulatory measures.

Keywords: electronic cigarettes, nicotine-free aerosols, intestinal barrier, gut–liver–brain axis, inflammation

Введение

За последние два десятилетия отмечается стремительное распространение электронных сигарет (ЭС), позиционируемых как более безопасная альтернатива традиционному курению и средство отказа от него. Распространённость вейпинга особенно высока среди подростков и

молодёжи [1], что во многом связано с ростом использования безникотиновых ЭС, в том числе среди лиц, ранее не употреблявших никотин [2]. Агрессивный маркетинг в социальных сетях формирует образ безвредности и социальной привлекательности этих устройств.

Нормативное регулирование рынка ЭС остаётся фрагментарным. В США FDA (food and drug administration) контролирует электронные системы доставки никотина, тогда как безникотиновые устройства регулируются непоследовательно. В ЕС (Европейском Союзе**)** Директива о табачных изделиях не распространяется на жидкости без никотина, что создаёт пробелы в стандартизации. В Российской Федерации оборот ЭСДН и БЭС (электронные системы доставки никотина и бездымные электронные сигареты) регламентируется Федеральным законом № 15-ФЗ [3], однако вопросы технического регулирования и стандартизации жидкостей остаются недостаточно проработанными.

Несмотря на позиционирование ЭС как менее вредных, их влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), особенно при использовании безникотиновых вариантов, остаётся малоизученным. В связи с этим актуален систематический анализ данных о влиянии ЭС на ЖКТ и функциональную ось «кишечник–печень–мозг».

Рассматривая состав жидкостей для ЭС, можно сделать акцент на базисной основе, такой как пропиленгликоль и глицерин (до 95 %) , которые широко применяются в пищевой и фармакологической промышленности.

Аэрозоль ЭС воздействует на ЖКТ через контакт со слизистой полости рта, проглатывание конденсата, системное всасывание летучих соединений и их печёночный метаболизм. При нагревании компонентов жидкости образуются токсичные продукты пиролиза — акролеин, формальдегид, ацетальдегид и др [4].

Показано, что даже безникотиновые аэрозоли индуцируют оксидативный стресс, воспаление и нарушение эпителиального барьера ЖКТ [5]. Пропиленгликоль обладает раздражающим действием и усиливает восприятие ароматизаторов [6], а глицерин, хотя и безопасен при пероральном применении, при ингаляции в высоких концентрациях вызывает раздражение дыхательных путей [7].

Ароматизаторы являются ключевым фактором привлекательности ЭС для молодёжи [8]. Никотин может присутствовать как в свободной форме, так и в виде солей, отличающихся по фармакокинетике и раздражающему потенциалу [9]. При этом фактическое содержание никотина в жидкостях часто не соответствует заявленному.

Под действием высоких температур химический состав аэрозоля существенно отличается от исходной жидкости: образуются альдегиды и другие токсические соединения, а также тяжёлые металлы (свинец, никель, кадмий, хром) [10, 11, 7]. Несмотря на это, состав жидкостей ЭС остаётся нерегламентированным [12].

Основные механизмы патогенеза воздействия ЭС на органы ЖКТ и ось «кишечник–печень–мозг».

Наиболее изучено влияние ЭС на полость рта. In vitro показано, что смеси пропиленгликоля и глицерина обладают выраженной цитотоксичностью, вызывают апоптоз, повреждение ДНК и продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) независимо от наличия никотина [13, 10, 14-16].

Хроническое воздействие безникотиновых аэрозолей ассоциировано с нарушением печёночного метаболизма, усилением перекисного окисления липидов и развитием стеатоза, более выраженного, чем при воздействии никотина [17, 18]. Ароматизаторы (ванилин, этилмальтол, ментол, транс-циннамальдегид и др.) снижают жизнеспособность клеток HepG2 в эксперименте, что указывает на их гепатотоксический потенциал [7]. Данный эффект связывают с бензойной кислотой, количество которой варьирует в зависимости от вкуса аэрозоля[19].

Продукты пиролиза (акролеин, формальдегид, ацетальдегид, дигидроксиацетон) вызывают истощение антиоксидантной системы, митохондриальную дисфункцию, активацию апоптоза и генотоксические эффекты [20, 21, 11].

На фоне системных нарушений возрастает интерес к роли микробиоты при воздействии ЭС. Показано, что использование электронных сигарет существенно изменяет микробиом полости рта [22]. Экспериментадьные исследования на животных демонстрируют влияние аэрозолей ЭС на слизистую оболочку и микробное разнообразие кишечника [23], сопровождающееся воспалением и

снижением целостности эпителиального барьера.

Кишечный барьер имеет многоуровневую структуру, включающую резидентную микробиоту, слизистый слой с антимикробными компонентами и IgA, эпителиальный слой, а также локальную иммунную систему и сосудистый барьер [24]. Его проницаемость регулируется трансцеллюлярным и парацеллюлярным путями, при этом последний контролируется системой межклеточных соединений, включающей плотные контакты, адгезивные контакты, десмосомы и щелевые соединения [24].

Эпителиальный барьер кишечника образован пятью типами клеток, соединённых системой межклеточных контактов. Ключевую роль в поддержании его целостности играют белки плотных контактов TJ [23, 25]. На сегодняшний день идентифицировано более 40 белков плотных контактов, включая внутриклеточные (ZO, цингулин) и трансмембранные компоненты (окклюдин, клаудины, JAM), непосредственно обеспечивающие барьерную функцию [26].

Основное значение в регуляции параклеточной проницаемости придаётся белкам семейства клаудинов, которые рассматриваются как формообразующие элементы плотных контактов [26]. Нарушение их структуры приводит к повышенной проницаемости кишечника, чрезмерной антигенной стимуляции и развитию иммуноопосредованного воспаления [25].

По данным литературы предполагается, что нарушения микробиоты и связанное с ними системное воспаление могут способствовать поражению центральной нервной системы и накоплению амилоида в головном мозге. Установлено, что кишечный микробиом способен влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера и иммунные реакции в нервной системе, в том числе за счёт бактериальных метаболитов. Поскольку желчные кислоты и их рецепторы присутствуют в головном мозге, вторичные желчные кислоты микробного происхождения могут участвовать в регуляции нервных, иммунных и нейроэндокринных взаимодействий в рамках данной оси [7, 24].

Современные данные указывают, что регулярное вдыхание аэрозолей электронных сигарет (ЭС) усиливает воспаление в толстой кишке и снижает экспрессию генов, обеспечивающих барьерную функцию кишечника [12]. В эксперименте показано, что хроническое воздействие жидкостей ЭС в течение трёх месяцев (пропиленгликоль/глицерин 70:30) приводит к выраженному воспалению слизистой оболочки и нарушению целостности межклеточных контактов [27, 23]. Отмечается снижение уровня мРНК белков плотных контактов — окклюдина, зонула окклюденс-1 и клаудина-2, что свидетельствует о селективном воздействии аэрозолей ЭС на эпителиальные структуры, регулирующие кишечную проницаемость [28].

Результаты геномного анализа (RNA-seq) подтверждают, что хроническое воздействие безникотиновых ЭС изменяет экспрессию более 190 генов, связанных с клеточным стрессом, липидным обменом, сигнальными путями PPAR и AMPK, а также регуляцией цитокинов. Повышенная экспрессия IL-1B, IL-8, MCP-1 и TNF-α указывает на формирование устойчивого воспалительного ответа. Никотин оказывает умеренный модулирующий эффект, снижая выраженность воспаления и частично восстанавливая барьерную функцию кишечника, что согласуется с данными о его противовоспалительном действии через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и ингибирование NF-κB [29].

Ранее было показано, что при хроническом воздействии безникотиновых ЭС снижается экспрессия мРНК окклюдина, зонула окклюденс-1 и клаудина-2, что сопровождается нарушением межклеточных контактов [12]. Совокупность данных литературы свидетельствует, что безникотиновые компоненты ЭС не являются биологически инертными: аэрозоли на основе пропиленгликоля и растительного глицерина индуцируют воспаление, повреждение эпителия, нарушения клеточной сигнализации и барьерных функций.

Повышение кишечной проницаемости, хроническое воспаление низкой степени активности и изменения микробиоты, индуцируемые ЭС, способны поддерживать висцеральную гиперчувствительность — один из ключевых механизмов патогенеза синдрома раздражённого кишечника [25]. Существенную роль играет также нарушение взаимодействия между энтеральной и центральной нервной системой, что способствует формированию патологических энтеро-энтеральных рефлексов и хронизации симптоматики [25].

Кроме того, повышение кишечной проницаемости увеличивает риск бактериальной транслокации, что поддерживает воспаление слизистой оболочки и формирует порочный круг

висцеральной гиперчувствительности [25].

Целостность кишечного эпителия необходима для поддержания гомеостаза в оси «кишечник–печень», анатомически связанной сосудистыми и билиарными структурами [7]. В рамках концепции энтерогепатоцентризма, предложенной Л.Б. Лазебником в 2022 году, печени отводится ключевая роль в контроле системного воспаления. Нарушение кишечного барьера приводит к поступлению липополисахаридов в печень по портальной системе, где они индуцируют провоспалительные реакции и синтез белков острой фазы [7].

Хронизация воспаления низкой степени активности («метаболического воспаления»), ассоциированная с длительным потреблением ЭС, может способствовать развитию неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, ожирения и повышению сердечно-сосудистого риска [30].

Нарушения в оси «кишечник–печень–мозг» рассматриваются также в контексте нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Установлено, что микробиота кишечника влияет на нейроиммунный ответ, целостность гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, в том числе через бактериальные метаболиты и вторичные желчные кислоты [7, 24].

В целом результаты исследований свидетельствуют, что безникотиновые жидкости для электронных сигарет не могут рассматриваться как безопасная альтернатива: их растворители обладают самостоятельным цитотоксическим и провоспалительным потенциалом, а хроническое воздействие аэрозолей приводит к нарушению барьерных структур, воспалению и изменениям генетических программ клеток с возможными долгосрочными последствиями для здоровья.

Заключение.

Анализ современных данных свидетельствует, что электронные сигареты, включая безникотиновые варианты, не являются биологически инертными и не могут рассматриваться как безопасная альтернатива традиционному курению. Аэрозоли на основе пропиленгликоля и растительного глицерина при хроническом воздействии индуцируют воспаление, оксидативный стресс и нарушение барьерных функций желудочно-кишечного тракта.

Ключевым патогенетическим механизмом системного воздействия ЭС является повреждение кишечного эпителиального барьера, сопровождающееся снижением экспрессии белков плотных контактов и повышением кишечной проницаемости. Эти изменения способствуют бактериальной транслокации, активации врождённого иммунного ответа и вовлечению печени в поддержание хронического воспаления в рамках оси «кишечник–печень–мозг».

Нарушение энтерогепатических взаимодействий ассоциировано с изменениями липидного обмена, развитием стеатоза печени и метаболического воспаления, что потенциально повышает риск неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительно, индуцируемые ЭС изменения микробиоты и барьерных функций могут участвовать в формировании нейровоспалительных процессов и нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, безникотиновые электронные сигареты обладают самостоятельным цитотоксическим и провоспалительным потенциалом. Их широкое распространение, особенно среди молодёжи, в сочетании с недостаточной регламентацией состава жидкостей, подчёркивает необходимость дальнейших исследований и пересмотра подходов к их регулированию и профилактике.

Список литературы:

1. Birdsey J, Cornelius M, Jamal A, et al. Tobacco Product Use Among U.S. Middle and High School Students — National Youth Tobacco Survey, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72(44);1173–1182.
2. Bold KW, Krishnan-Sarin S. E-cigarettes: Tobacco policy and regulation // Curr Addict Rep. 2019. 6 (2). P.75-85. doi: 10.1007/s40429-019-00243-5.
3. Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака, никотинсодержащей продукции и потребления никотинсодержащей продукции посредством потребления никотинсодержащей продукции» (в ред. от 31.07.2020).

4. Strongin, RM. E-Cigarette Chemistry and Analytical Detection. Annu. Rev. Anal. Chem. 2019. Vol. 12 (1). P. 23 – 39.

5. Jukic I, Matulic I, Vukovic J. Effects of nicotine-free e-cigarettes on gastrointestinal system: a systematic review // Biomedicines. 2025. Vol. 13 (8). P. 1998. DOI: 10.3390/biomedicines13081998.

6. Андросова О.Г., Аллазов Д.Р., Зинин М.С. Влияние электронных сигарет на печень (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып. 96. С. 154–163. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-154-163

7. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Влияние электронных сигарет на печень (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып. 96 (№ 154). С. 154–163. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-154-163.

8. Landry RL, Groom AL, Vu T-HT, et al. The role of flavors in vaping initiation and satisfaction among U.S. adults. Addict Behav. 2019. Vol.99:106077.

9. Howard, Mary Beth MD, Sabrina MD et al. Liquid Nicotine, E-Cigarettes, and Vaping: Information for the Pediatric Emergency Medicine Provider. Pediatric Emergency Care. 2022. Vol. 38(8). P. 399-403.

10. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung // PLoS One. 2015. Vol. 10 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0116732.

11. Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023. Vol. 148(8). P. 703-728.

12. Sharma A, Lee J, Fonseca A.G, et al. E-cigarettes compromise the gut barrier and trigger inflammation // iScience. 2021. Vol. 24 (2). DOI: 10.1016/j.isci.2021.102035.

13. Beklen A, Sali N, Yavuz MB. The impact of smoking on periodontal status and dental caries // Tobacco Induced Diseases. 2022. Vol. 20. P. 72. DOI: 10.18332/tid/152112.

14. Ma G, Pan B, Chen Y, Guo C, Zhao M, Zheng L, Chen B. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion // Bioscience Reports. 2017. Vol. 37 (2). DOI: 10.1042/BSR20160244

15. Rouabhia M, Piché M, Corriveau M.N, Chakir J. Effect of e-cigarettes on nasal epithelial cell growth, Ki-67 expression and pro-inflammatory cytokine secretion // American Journal of Otolaryngology. 2020. Vol. 41 (6). DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102686.

16. Shamim A, Herzog H, Shah R, Pecorelli S, Nisbet V, George A, Cuadra GA, Palazzolo DL. Pathophysiological responses of oral keratinocytes after exposure to flavored e-cigarette liquids // Dentistry Journal. 2025. Vol. 13 (2). P. 60. DOI: 10.3390/dj13020060.

17. El Golli N, Jrad-Lamine A, Neffati H, et al. Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats // Toxicology Mechanisms and Methods. 2016. Vol. 26 (6). P. 433–440. DOI: 10.3109/15376516.2016.1160963.

18. Rickard B.P., Ho H., Tiley J.B., Jaspers I., Brouwer K.L.R. E-cigarette flavoring chemicals induce cytotoxicity in HepG2 cells // ACS Omega. 2021. Vol. 6 (10). P. 6708–6713. DOI: 10.1021/acsomega.0c05639..

19. Галицкая М.Г., Фисенко А.П., Макарова С.Г. Электронные сигареты (вейпы) — старая угроза здоровью в новом обличье. Российский педиатрический журнал. 2022. 25(5). С. 359-361.

20. Hernandez A, Sonavane M, Smith K.R, Seiger J, Migaud M.E, Gassman N.R. Dihydroxyacetone suppresses mTOR nutrient signaling and induces mitochondrial stress in liver cells // PLoS One. 2022. Vol. 17 (12). P. e0278516. DOI: 10.1371/journal.pone.0278516.

21. Zhang S, Chen H, Wang A, Liu Y, Hou H, Hu Q. Combined effects of co-exposure to formaldehyde and acrolein mixtures on cytotoxicity and genotoxicity in vitro // Environmental Science and Pollution Research. 2018. Vol. 25. P. 25306–25314. DOI: 10.1007/s11356-018-2584-z.

22. Pushalkar S, Paul B, Li Q, Yang J, et al. Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection // iScience. 2020. Vol. 23 (3). DOI: 10.1016/j.isci.2020.100884.

23. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien J.L, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // Nature. 2018. Vol. 562. P. 583–588. DOI: 10.1038/s41586-018-0617-x.

24. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической патологии человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 8 (216). С. 9–23.

25. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 8. С. 42–48.

26. Ливанова А.А. Барьерные свойства тощей и толстой кишки крысы при воздействии ионизирующего излучения: роль белков плотных контактов: дис. … канд. биол. наук. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова, 2023.

27. Dawkins LE, Kimber CF, Doig M, Feyerabend C, Corcoran O. Self-titration by experienced e-cigarette users: blood nicotine delivery and subjective effects // Psychopharmacology. 2016. Vol. 233 (15). P. 2933–2941. DOI: 10.1007/s00213-016-4338-2.

28. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance // Molecular Cell. 1999. Vol. 4 (4). P. 597–609. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80210-5.

29. Sorensen AT, et al. Effects of nicotine on inflammatory responses in human whole blood and purified immune cells // Clinical and Experimental Immunology. 2008. Vol. 151 (1). P. 179–188.

30. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular risk in fatty liver disease: the liver-heart axis. Literature review // Frontiers in Medicine. 2019. Vol. 6. P. 202. DOI: 10.3389/fmed.2019.00202.

УДК 616.53

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ АКНЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.Г. Косова, А.Ю. Матвеева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, старший преподаватель **С.С. Яшин**

Резюме

В статье представлен анализ клинико-иммунологических особенностей тяжелых форм акне (конглобатные, молниеносные) и обоснование необходимости патогенетической терапии. Рассмотрены классификация заболевания и четыре ключевых звена патогенеза: фолликулярный гиперкератоз, гиперпродукция себума, колонизация Cutibacterium acnes и иммунное воспаление. Особое внимание уделено современным данным об иммунных механизмах: активации Toll-подобных рецепторов, дисбалансу провоспалительных (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF-α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, а также роли Th17-лимфоцитов. Показано значение нейрогенного воспаления с участием субстанции Р, объясняющее связь стресса и обострений. На основе анализа патогенеза обоснованы подходы к терапии тяжелых акне, воздействующие на все звенья процесса: системные ретиноиды (изотретиноин), антибактериальные, противовоспалительные средства и гормональная терапия. Сделан вывод о необходимости персонализированного подхода для коррекции иммунного дисбаланса и предотвращения рубцевания.

Ключевые слова: тяжелые формы акне, патогенез, цитокины, иммунное воспаление, изотретиноин.

Акне (угревая болезнь) является одним из наиболее распространенных дерматозов, поражая до 85% людей в возрасте 12–24 лет. У 20–40% взрослых, особенно женщин, заболевание приобретает хроническое рецидивирующее течение. Тяжелые формы (узловатые, конглобатные, молниеносные) сопровождаются выраженным воспалением, образованием рубцов и значительным снижением качества жизни пациентов. Лечение таких форм остается сложной клинической задачей, что обусловлено не только бактериальным фактором, но и глубокими иммунными нарушениями, лежащими в основе заболевания. Современные исследования указывают на ключевую роль провоспалительных цитокинов, дисбаланса Th17-иммунного ответа и нейрогенного воспаления в патогенезе акне, и понимание этих механизмов открывает новые возможности для терапии.

Целью данной работы является анализ клинико-иммунологических особенностей тяжелого течения акне и обоснование патогенетической терапии, воздействующей на ключевые звенья воспалительного каскада. В связи с этим в статье рассматриваются классификация и клинические проявления различных форм акне, современные данные о роли Toll-подобных рецепторов и провоспалительных цитокинов, а также этиологические факторы, включая нейрогенное воспаление. Особое внимание уделяется подходам к патогенетической терапии (изотретиноин, гормональная терапия, топические ретиноиды, антибактериальные и противовоспалительные средства) и вопросам комплексного ведения пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Акне (угревая болезнь, acne vulgaris) — это хроническое воспалительное заболевание сальных желез и волосяных фолликулов. Согласно клиническим рекомендациям, акне проявляется открытыми или закрытыми комедонами, а также воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул и узлов. Это один из самых распространенных дерматозов: по данным эпидемиологических исследований, им страдают до 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет [1].

В основе заболевания лежит нарушение работы сальных желез. Ключевыми звеньями патогенеза являются четыре фактора: увеличение продукции кожного сала (себума), фолликулярный гиперкератоз, размножение бактерий Cutibacterium acnes и развитие воспаления [2,3]. В клинической практике используется несколько классификаций акне. Выделяют следующие основные формы:

1. Комедональные акне (Невоспалительная форма). Это наиболее легкая форма, при которой отсутствуют признаки активного воспаления. Она характеризуется наличием:1) Открытых

комедонов (черных точек). Они образуются при расширенном устье фолликула, где кожное сало смешивается с частицами пыли и окисляется на воздухе, приобретая темный цвет. 2) Закрытых комедонов (белых угрей, или милиумов). Они представляют собой мелкие узелки белого или телесного цвета, возникающие при закупорке устья фолликула изнутри без выхода на поверхность [1,3].

2. Папуло-пустулезные акне (Воспалительная форма). Данная форма развивается при присоединении инфекции и воспаления к комедонам.1) Папулезные акне. Это воспалительные узелки, возвышающиеся над поверхностью кожи. Они имеют коническую или полушаровидную форму, красный или розовый цвет и достигают в диаметре от 2–3 до 4–5 мм [3]. 2) Пустулезные акне. Они возникают первично или трансформируются из папул и представляют собой гнойнички с белой или желтоватой головкой, окруженные венчиком гиперемии.

3. Узловатые (Индуративные) акне. Это форма средней и тяжелой степени. Характеризуется образованием крупных, болезненных инфильтратов (узлов), расположенных глубоко в коже (дерме). Размер узлов может достигать более 5 мм в диаметре. Они имеют синюшно-багровую окраску и склонны к обратному развитию с образованием рубцов или кист. В российской классификации глубокие формы также называют индуративными и флегмонозными, поскольку они затрагивают не только дерму, но и гиподерму, что всегда ведет к образованию рубцов или стойких застойных пятен [1,3].

4. Тяжелые формы акне. Конглобатные (шаровидные) акне (Acne Conglobata). Это редкая, но крайне тяжелая форма заболевания. Она характеризуется образованием множественных крупных узлов, которые сливаются между собой в массивные инфильтраты, формируя глубокие абсцессы и свищевые (фистулезные) ходы. Из таких очагов выделяется гнойное содержимое с неприятным запахом. Характерным признаком являются сгруппированные (двойные или тройные) комедоны. Процесс часто локализуется на спине, груди, плечах и ягодицах и неизбежно ведет к обезображивающему рубцеванию. Конглобатные акне могут быть частью так называемой тетрады фолликулярной окклюзии, куда также входят гидраденит, расслаивающий целлюлит головы и пилонидальная болезнь [13].

Молниеносные акне (Acne Fulminans). Это наиболее тяжелая и редкая форма (менее 1% всех случаев акне), которая характеризуется внезапным, острым и драматичным началом. В отличие от конглобатных акне, при молниеносной форме на коже быстро появляются болезненные, изъязвляющиеся, геморрагические поражения, покрытые корками, при этом типичные полипоровые комедоны отсутствуют. Ключевая особенность — наличие системных проявлений: лихорадка, боль в суставах (артралгия), боль в мышцах (миалгия), общее недомогание и потеря аппетита. Часто наблюдаются костные поражения (остеолитические изменения) и лабораторные отклонения (лейкоцитоз, повышение СОЭ). Заболевание плохо поддается стандартной антибактериальной терапии и требует назначения системных кортикостероидов в комбинации с изотретиноином [3]. Описаны случаи возникновения этой формы у пациентов с предшествующими конглобатными акне или как реакция на высокие дозы изотретиноина.

Патогенез акне

Акне — мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание фолликула, в основе которого лежат четыре ключевых патогенетических звена, образующих сложный патогенетический каскад. Первое звено: фолликулярный гиперкератоз. В норме кератиноциты, выстилающие проток сальной железы, регулярно слущиваются и выводятся на поверхность с током кожного сала. При акне нарушается дифференцировка и слущивание эпителиальных клеток. Возникает избыточный гиперкератоз: клетки усиленно пролиферируют и скапливаются в просвете фолликула, смешиваясь с густым кожным салом. Это приводит к образованию микрокомедона — предшественника всех последующих элементов. Согласно современным данным, воспаление может предшествовать гиперкератозу или развиваться параллельно [2]. Второе звено: гиперпродукция кожного сала. Секреция себума контролируется андрогенами. В пубертате повышение активности андрогенов стимулирует сальные железы, которые увеличиваются и продуцируют избыточный себум. Рецепторы к андрогенам расположены на себоцитах. Фермент 5α-редуктаза 1-го типа превращает тестостерон в активный дигидротестостерон, стимулирующий гипертрофию желез и липогенез. Избыток себума создает среду для бактерий и является субстратом для комедонов.[2,10] Третье звено: колонизация

Cutibacterium acnes. Это анаэробная грамположительная липофильная бактерия — компонент нормальной микрофлоры кожи. При закупорке фолликула и избытке себума создаются анаэробные условия для её активного размножения. Бактерии вырабатывают липазы, расщепляющие триглицериды себума на свободные жирные кислоты, обладающие комедогенным действием. Количество C. acnes не коррелирует напрямую с тяжестью акне, но их метаболическая активность и взаимодействие с иммунной системой играют ключевую роль в развитии воспаления [11,12]. Четвертое звено: воспаление. Ранее считалось, что воспаление возникает при разрыве фолликула. Современные исследования показывают, что воспалительные процессы запускаются на ранних стадиях. C. acnes активирует Toll-подобные рецепторы 2-го типа на моноцитах и нейтрофилах, что ведет к выработке провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-8, ФНО-α), привлекающих воспалительные клетки. Продукты жизнедеятельности бактерий повышают проницаемость стенки фолликула. В итоге фолликул разрывается, его содержимое попадает в дерму, вызывая воспаление с образованием папул, пустул и узлов [3].

Локализация высыпаний

Типичная локализация акне — участки кожи с наибольшим количеством сальных желез. В первую очередь поражается лицо (96% случаев), затем спина и грудь. Существуют возрастные особенности распределения высыпаний: · У подростков поражение чаще ограничивается Т-зоной (лоб, нос, подбородок) с наличием как комедонов, так и воспалительных элементов. · У взрослых женщин с поздними акне поражается преимущественно U-зона (щеки, область вокруг рта, подбородок) с преобладанием воспалительных папул и узлов при небольшом количестве комедонов. При тяжелых формах процесс может захватывать плечи, шею, ягодицы и волосистую часть головы [1,3].

Иммунные механизмы развития акне: роль интерлейкинов и цитокинов

Современные исследования доказывают, что акне — это иммуноопосредованный воспалительный процесс, в котором ключевую роль играют цитокины и клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Воспаление запускается на самых ранних стадиях, и именно дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными путями определяет тяжесть течения заболевания [4,13].

Инициация иммунного ответа: распознавание бактерий Основной триггер иммунного каскада — Cutibacterium acnes. Кератиноциты и себоциты распознают компоненты бактерий с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR-2 и TLR-4). При связывании C. acnes с TLR-2 активируется сигнальный путь NF-kB, запускающий транскрипцию провоспалительных цитокинов. В кератиноцитах существует отрицательный регулятор — белок TNIP1, который подавляет избыточную активацию NF-kB. Его экспрессия быстро индуцируется в ответ на C. acnes, что открывает новые перспективы для понимания индивидуальной чувствительности к воспалению [8,13].

Цитокины, продуцируемые кератиноцитами и себоцитами. Активированные кератиноциты и себоциты продуцируют широкий спектр провоспалительных молекул: · Интерлейкин-1 бета (IL-1β) играет центральную роль в инициации воспаления. Качественные изменения липидов кожного сала индуцируют секрецию IL-1, способствуя фолликулярному гиперкератозу. У пациентов с акне уровень IL-1β в сыворотке значительно повышен. [4,7]· Интерлейкин-6 (IL-6) продуцируется в ответ на активацию TLR-2, участвует в индукции острофазового ответа и дифференцировке Т-лимфоцитов в провоспалительные субпопуляции.[5,8] · Интерлейкин-8 (IL-8, CXCL8) — мощный хемоаттрактант для нейтрофилов, привлекающий их в очаг воспаления, что клинически проявляется формированием пустул. У пациентов с акне уровень IL-8 повышен, а после терапии изотретиноином снижается. [5,7]

Роль макрофагов и инфламмасом Макрофаги — ключевые эффекторные клетки при акне. Активация TLR-2 на макрофагах C. acnes приводит к продукции IL-8 и IL-12, а также к активации инфламмасомы — мультибелкового комплекса, обеспечивающего процессинг и секрецию IL-1β и IL-18. Этот механизм объясняет хроническое и тяжелое течение воспаления. [8,13]

Адаптивный иммунитет: Th17-клетки Одно из важнейших открытий — роль Т-хелперов 17-го типа (Th17) в патогенезе акне. C. acnes способствует дифференцировке наивных CD4+ Т-лимфоцитов в клетки Th1 и Th17. Интерлейкин-17 (IL-17) — сигнатурный цитокин Th17-клеток. Исследование, опубликованное в Journal of Cosmetic Dermatology, показало, что у пациентов с акне уровень IL-17 значительно превышает показатели здоровых ($p < 0,001$), возрастает с тяжестью заболевания и

особенно высок при рубцовых поражениях. Авторы предложили использовать IL-17 как биомаркер и предиктор тяжести акне. Интерлейкин-26 (IL-26) продуцируется Th17-клетками и участвует в рекрутировании нейтрофилов. Интерферон-гамма (IFN-γ) выделяется Th1-клетками и усиливает воспалительный ответ. [7,14]

Противовоспалительные механизмы и их дисбаланс.

В патогенезе акне важна не только активация провоспалительных путей, но и угнетение противовоспалительных. Интерлейкин-10 (IL-10) — классический противовоспалительный цитокин, ограничивающий иммунный ответ. Исследование Molandet с соавторами (2022) продемонстрировало, что у пациентов с акне медиана IL-10 в сыворотке значительно ниже, чем в контрольной группе, с отрицательной корреляцией между уровнем IL-10 и тяжестью заболевания. Это открытие принципиально важно: при акне имеет место не только избыточная активация провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-12, IL-17, TNF-α), но и недостаточность противовоспалительных механизмов, что создает условия для хронизации воспаления [4,7,13]. Современные исследования выявили ключевые закономерности: 1. У пациентов с акне повышены провоспалительные цитокины IL-1β и IL-12 и снижен противовоспалительный IL-10. 2. Уровень IL-17 коррелирует с тяжестью заболевания и наличием рубцов. 3. Цитокины IL-8, IL-36, TNF-α, TSLP и TWEAK повышены при акне и снижаются на фоне терапии изотретиноином. Снижение TWEAK после лечения может указывать на анти-рубцующий эффект.

Провоспалительные цитокины, повышающиеся при тяжелом течении: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF-α, IL-36. Противовоспалительный цитокин, снижающийся при тяжелом течении: IL-10. Таким образом, патогенетическая терапия тяжелых форм акне должна быть направлена не только на подавление C. acnes, но и на коррекцию иммунного дисбаланса — снижение избыточной продукции провоспалительных цитокинов и восстановление адекватного противовоспалительного ответа.

Этиология

Субстанция Р и нейрогенное воспаление

Одним из наиболее интересных открытий последних десятилетий стало понимание роли нервной системы в патогенезе акне. Субстанция Р (Substance P) — это нейропептид, выделяемый окончаниями сенсорных нервов в коже, который играет ключевую роль в передаче болевых сигналов и регуляции воспаления. Исследования японских ученых под руководством Toyoda показали, что в коже пациентов с акне наблюдается значительно более богатая иннервация и увеличенное количество нервных волокон, содержащих субстанцию Р, по сравнению со здоровой кожей. Эти нервные окончания тесно прилегают к сальным железам, что указывает на прямое нейрогенное влияние на секрецию кожного сала.

Механизм действия субстанции Р при акне:

1. Стимуляция сальных желез. In vitro исследования продемонстрировали, что субстанция Р способствует как пролиферации, так и дифференцировке себоцитов — клеток сальных желез. При воздействии субстанцией Р на культуру кожи наблюдалось значительное увеличение размеров сальных желез и количества липидных вакуолей в себоцитах [9].

2. Индукция провоспалительных цитокинов. Добавление субстанции Р к культуре себоцитов вызывает усиление экспрессии интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α). Эти цитокины, как мы обсуждали ранее, являются ключевыми медиаторами воспаления при акне.[10]

3. Активация тучных клеток. Субстанция Р стимулирует дегрануляцию тучных клеток (мастоцитов), которые в коже пациентов с акне присутствуют в повышенном количестве. Тучные клетки выделяют IL-6 и TNF-α, а также гистамин, что усиливает воспалительную реакцию и вызывает зуд [9].

4. Усиление ангиогенеза и адгезии. Субстанция Р индуцирует экспрессию Е-селектина на эндотелии посткапиллярных венул вокруг сальных желез, что способствует миграции воспалительных клеток в очаг поражения [9].

5. Формирование порочного круга. Продукты дегрануляции тучных клеток индуцируют экспрессию фактора роста нервов (NGF) себоцитами, что, в свою очередь, способствует дальнейшему разрастанию нервных окончаний и усилению выделения субстанции Р. Таким образом формируется самоподдерживающийся нейрогенный воспалительный цикл [9,10].

Клиническое значение нейрогенных механизмов

Эти данные объясняют давно известный клинический феномен: связь стресса с обострением акне. Эмоциональный стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (HPA-ось), что приводит к выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH), который также может непосредственно воздействовать на сальные железы. В коже существует локальная CRH-POMC система, являющаяся аналогом центральной HPA-оси и реагирующая на стрессовые стимулы [10,18].

Помимо нейрогенных факторов, в развитии акне участвуют следующие этиологические факторы: 1) Гормональные изменения. Наиболее частым пусковым фактором является пубертатный период, когда подъем андрогенов стимулирует продукцию сальных желез и гиперпролиферацию кератиноцитов. Андрогены (тестостерон, дигидротестостерон) связываются с рецепторами на себоцитах, активируя липогенез. У женщин гормональные изменения, возникающие во время беременности или менструального цикла, также могут провоцировать обострения [2,10]. 2) Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Исследования показывают, что уровень ИФР-1 повышен у пациентов с акне. Этот фактор усиливает продукцию кожного сала и может активировать внутриклеточные сигнальные пути, способствующие пролиферации себоцитов. Диеты с высокой гликемической нагрузкой и потребление молочных продуктов связывают с повышением ИФР-1 и обострением акне. 3) Генетическая предрасположенность. Полиморфизм рецепторов андрогенов определяет индивидуальную чувствительность сальных желез к андрогенной стимуляции. Существуют также семейные формы акне, что подтверждает генетический компонент. 4) Экзогенные факторы. Косметика, средства для умывания, лосьоны и одежда, которые закупоривают поры (комедогенные вещества), высокая влажность и обильное потоотделение могут ухудшать течение акне. Некоторые лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, литий, фенитоин, изониазид) также способны вызывать угревые высыпания [10,13,3].

Особенности патогенетической терапии

Исходя из рассмотренных механизмов развития акне, патогенетическая терапия должна быть направлена на все ключевые звенья патогенеза с учетом индивидуальных особенностей пациента. [3,6]

Понимание роли субстанции Р и нейрогенного воспаления открывает новые возможности для терапии:

Коррекция психоэмоционального статуса. Поскольку стресс активирует выделение субстанции Р и других нейропептидов, важным компонентом лечения становится нормализация психоэмоционального состояния. В комплексную терапию целесообразно включать седативные препараты, анксиолитики или антидепрессанты при наличии тревожно-депрессивных расстройств. Однако следует помнить, что некоторые психотропные препараты сами могут вызывать акнеформные высыпания, поэтому назначение должно быть строго обоснованным.

Терапия, влияющая на нейрогенное воспаление. Местные ретиноиды и некоторые противовоспалительные средства могут модулировать нейрогенное воспаление, хотя прямых ингибиторов субстанции Р в рутинной практике пока нет. Исследования показывают, что изотретиноин снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, включая те, что индуцируются субстанцией Р [6,9].

Воздействие на основные звенья патогенеза. Современная патогенетическая терапия акне базируется на четырех основных направлениях, соответствующих четырем ключевым звеньям патогенеза:

1. Снижение продукции кожного сала (себостатические препараты).

Изотретиноин является золотым стандартом лечения тяжелых форм акне, так как воздействует на все патогенетические звенья, но наиболее выраженно — на продукцию себума. Он уменьшает размер сальных желез, подавляет пролиферацию себоцитов и снижает продукцию кожного сала на 70-90%. Важно, что изотретиноин также модулирует иммунный ответ и снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF-α.[1,3]

Гормональная терапия (для женщин) включает комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием (этинилэстрадиол в комбинации с ципротерона ацетатом, дроспиреноном или дезогестрелом). Эти препараты блокируют андрогенные рецепторы или снижают продукцию андрогенов яичниками.

2. Нормализация фолликулярного гиперкератоза.

· Топические ретиноиды (адапален, третиноин, тазаротен) являются препаратами первой линии для лечения комедональных и папуло-пустулезных форм акне. Они нормализуют процесс слущивания кератиноцитов в устье фолликула, предотвращая образование микрокомедонов. Трифарен — селективный агонист рецепторов RAR-гамма, обладающий улучшенным профилем переносимости.

· Азелаиновая кислота обладает комедонолитическим и антибактериальным действием, а также уменьшает поствоспалительную гиперпигментацию [3].

3. Подавление микробной флоры (антибактериальная терапия).

· Бензоила пероксид обладает мощным бактерицидным действием в отношении C. acnes и не вызывает развития резистентности. Важное преимущество — способность предотвращать формирование антибиотикорезистентных штаммов при комбинированной терапии.

· Топические антибиотики (клиндамицин, эритромицин) подавляют рост C. acnes, но их применение ограничено риском развития резистентности. Рекомендуется использовать в комбинации с бензоила пероксидом или ретиноидами.

· Системные антибиотики (доксициклин, миноциклин, сарециклин) назначаются при среднетяжелых и тяжелых формах, а также при недостаточной эффективности топической терапии. Исследования показывают высокую клиническую эффективность миноциклина (более 90%) у пациентов с различными формами акне. Миноциклин также обладает противовоспалительным действием, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и хемотаксис нейтрофилов [1,3,12].

4. Противовоспалительная терапия.

· Противовоспалительное действие присуще многим препаратам для лечения акне: ретиноидам, азелаиновой кислоте, бензоила пероксиду, антибиотикам [13].

5.Инновационные подходы.

5.1. Ингибиторы IL-17: новая мишень для контроля иммунного воспаления

Ключевую роль в хроническом воспалении при тяжелых формах акне играет Th17-иммунный ответ и продукция интерлейкина-17 (IL-17), который коррелирует с тяжестью заболевания и риском рубцевания.Высокий уровень IL-17 в сыворотке и биоптатах кожи пациентов с акне позволяет рассматривать заболевание как часть спектра состояний, управляемых осью Th17/IL-17, и обосновывает потенциал ингибиторов этого пути. Хотя крупных РКИ не завершено, накапливаются данные об успешном применении ингибиторов IL-17A (секукинумаб, иксекизумаб) при тяжелых, резистентных к терапии формах акне (acne fulminans, conglobata). Отмечается быстрое разрешение воспаления, снижение боли и предотвращение рубцевания за счет блокады рекрутирования нейтрофилов и подавления провоспалительных цитокинов. Широкое применение пока преждевременно из-за отсутствия доказательной базы, высокой стоимости и необходимости четких показаний. Препараты, вероятно, займут нишу терапии второй линии при инвалидизирующих формах, устойчивых к стандартному лечению [10].

5.2. Модуляторы PPAR-рецепторов: коррекция липидного обмена и воспаления

PPAR-рецепторы (α, β/δ, γ) — ядерные транскрипционные факторы, регулирующие липидный обмен и воспаление. Их экспрессия в кератиноцитах и себоцитах делает их перспективной мишенью для терапии акне. PPAR-γ регулирует дифференцировку себоцитов и липогенез. Нарушение его сигналинга ведет к изменению качественного состава себума и повышению его комедогенности. PPAR-α обладает противовоспалительным действием. Его агонисты (фибраты) подавляют IL-1β и TNF-α, а также нормализуют липидный профиль себума, снижая его комедогенность.

Перспективы внедрения: 1) Топические формы: наиболее перспективны — местные агонисты PPAR-α уменьшают воспаление и размер сальных желез без системных эффектов. Системное применение: ограничено профилем безопасности, но изучение влияния фибратов на акне у пациентов с сопутствующей патологией может дать ценную информацию [10,13].

· Коррекция дисбаланса: ведутся поиски молекул, способных избирательно модулировать PPAR-изоформы для одновременной нормализации липогенеза (PPAR-γ) и подавления воспаления (PPAR-α).

6. Комбинированная патогенетическая терапия

Наибольшая эффективность достигается при комбинации препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза:

При легкой степени тяжести (комедональные акне) применяются топические ретиноиды или азелаиновая кислота в монотерапии.

При средней степени тяжести (папуло-пустулезные акне) рекомендуется комбинация топического ретиноида с бензоила пероксидом и/или топическим антибиотиком.

При тяжелой степени тяжести (узловатые, конглобатные акне) показано назначение системных препаратов: изотретиноина или комбинации системных антибиотиков с топическими средствами [1,3,12].

Персонализированный подход

Современная концепция лечения акне подразумевает персонализацию терапии на основе молекулярного и клинического анализа каждого пациента. Интеграция данных о гормональном статусе, липидном профиле, микробиоте и психоэмоциональном состоянии открывает перспективы для индивидуализации терапии, повышения ее результативности и улучшения прогноза заболевания [6,13].

Таким образом, понимание сложных патогенетических механизмов акне позволяет разрабатывать эффективные стратегии лечения, направленные на все ключевые звенья патологического процесса с учетом индивидуальных особенностей пациента [3,6,10].

Список литературы

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Москва, 2020. 48 с.

2. Жуков А.С., Хлебникова А.Н., Снарская Е.С. Современные представления об этиологии и патогенезе акне (обзор литературы). Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):21-30.

3. Кубанова А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Монахов К.Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра, 2021. 856 с.

4. Заславский Д.В., Баринов Э.Ф., Плавинский С.Л., Скресанов А.Ю. Иммунные механизмы патогенеза акне. Иммунология. 2021;42(3):267-275.

5. Матушевская Е.В., Свирцевская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных дерматозов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(3-4):147-154.

6. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Грязева Н.В. Патогенетические аспекты терапии акне: фокус на изотретиноин. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(1):112-119.

7. Mohamed A.A., Salah A., Mahmoud H.A. Serum interleukin-10 and interleukin-17 levels in patients with acne vulgaris: Correlation with disease severity. Journal of Cosmetic Dermatology. 2022;21(4):1689-1695.

8. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. Dermatology. 2021;237(1):1-7.

9. Toyoda M., Morohashi M. Pathogenesis of acne. Medical Molecular Morphology. 2020;53(2):73-79.

10. Zouboulis C.C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. Experimental Dermatology. 2020;29(9):840-851.

11. Dréno B., Pécastaings S., Corvec S., Veraldi S. Cutibacterium acnes and acne: what's new? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(S6):5-10.

12. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021;84(3):761-771.

13. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Experimental Dermatology. 2021;30(8):1062-1073.

14. Agak G.W., Kao S., Ouyang K. et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by Propionibacterium acnes. Journal of Investigative Dermatology. 2021;141(4):891-901.

15. Rocha M.A., Bagatin E. Acne vulgaris: contemporary approach to treatment. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2021;96(4):426-437.

16. Dagnelie M.A., Khammari A., Dréno B. Innate immunity and acne vulgaris: new insights. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2022;149(1):3-10.

17. Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S. Acne vulgaris. The Lancet. 2020;396(10248):412-426.

18. Тлиш М.М., Наатъиж Ж.Ю., Карташевская М.И. Современные подходы к терапии акне с позиции патогенеза. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(2):16-24.

19. Галлямова Ю.А., Корсунская И.М., Дворянкова Е.В. Акне: патогенез, клиника, лечение. Москва: Медицина, 2020. 184 с.

20. Зуева А.В., Корсунская И.М., Тарасенко Г.Н. Роль стресса в развитии дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(5):135-141.

21. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Кожные болезни: дифференциальная диагностика. Москва: МЕДпресс-информ, 2019. 512 с.

22. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерм

УДК 616-092

СОВРЕМЕННАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Мясникова, А.А. Мингалева

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Кафедра патологической физиологии

Научные руководители: старший преподаватель **А.В. Перешеин**, доцент **С.В. Кузнецова**

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой классический пример мультифакториального заболевания, патогенез которого разворачивается на стыке генетики, эндокринологии, иммунологии и клеточной биологии. Этиологическую основу составляют возраст, наследственная предрасположенность, опосредованная как редкими высокопенетрантными мутациями, так и комбинациями частых полиморфизмов, и, возможно, образ жизни.

Ключевым фактором развития и прогрессирования опухоли является дисрегуляция андрогенной сигнализации, которая, однако, с течением времени дополняется и замещается множественными механизмами ускользания, приводящими к кастрационной резистентности. Эти механизмы включают гиперэкспрессию или мутации андрогенового рецептора, активацию альтернативных сигнальных путей, нарушения апоптоза и репарации ДНК. Параллельно опухоль формирует иммуносупрессивное микроокружение и использует эпигенетические механизмы для инактивации генов-супрессоров.

Современная патофизиологическая парадигма смещается от поиска единого диагностического маркера к комплексному анализу опухоли, учитывающему ее генетический, эпигенетический и иммунологический портрет. Это открывает путь к истинно персонализированной медицине, где диагностика направлена на выявление не просто «рака», а конкретного молекулярного подтипа с определенным прогнозом, а терапия — на таргетное воздействие на ключевые, индивидуальные для данной опухоли, звенья патогенеза. Дальнейшее углубление знаний в области патофизиологии РПЖ является обязательным условием для снижения смертности от этого заболевания при одновременном минимизировании вреда от избыточной диагностики и лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, патофизиология

Введение

Рак предстательной железы представляет собой одно из наиболее социально значимых онкологических заболеваний среди мужского населения всего мира. Его этиология является мультифакториальной, а патогенез — сложным многоступенчатым процессом, вовлекающим нарушения на генетическом, эпигенетическом, гормональном и иммунном уровнях. Долгое время считавшийся болезнью пожилого возраста РПЖ в настоящее время демонстрирует тенденции к росту заболеваемости, отчасти связанные с совершенствованием методов диагностики, а отчасти — с действием не до конца изученных факторов окружающей среды и образа жизни. Патофизиологическое изучение РПЖ выходит за рамки простого описания опухолевого роста, углубляясь в механизмы гормональной регуляции, ускользания от иммунного контроля, нарушения программированной клеточной гибели и накопления генетических поломок. Понимание этих взаимосвязанных процессов является ключом не только к ранней диагностике, но и к разработке эффективных стратегий таргетной терапии и персонализированной медицины [1, 2, 3].

Эпидемиология и актуальность проблемы рака предстательной железы

Рак предстательной железы прочно занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у мужчин в большинстве развитых стран. Эпидемиологические данные указывают на неуклонный рост заболеваемости, который, в частности, в России стал особенно заметен после внедрения в широкую клиническую практику скрининга на основе простат-специфического антигена (ПСА) в конце 1980-х годов. Если в 1989 году в России было зарегистрировано около 5,5 тысяч случаев РПЖ, то к 2001 году этот показатель вырос до 11,6 тысяч [1]. Этот скачок во многом связан с выявлением множества ранее недиагностируемых

бессимптомных или малосимптомных форм заболевания [2].

Основным немодифицируемым фактором риска является возраст. Статистически риск развития РПЖ увеличивается на 3–4% с каждым годом жизни, достигая пика у мужчин в возрасте 65–75 лет. Помимо возраста, значительное влияние оказывают этническая принадлежность (среди афроамериканцев заболеваемость выше) и регион проживания (выше в Северной Америке и Европе, ниже в Азии). Образ жизни, включая характер питания, ожирение, уровень физической активности и курение также вносят свой вклад в риск развития заболевания, хотя их роль требует дальнейшего уточнения. Таким образом, эпидемиологический профиль РПЖ подтверждает его мультифакториальную природу, где переплетаются генетическая предрасположенность и воздействие внешней среды [1, 2].

Основные этиологические факторы РПЖ

Возраст и демографические особенности. Возраст остается самым мощным немодифицируемым фактором риска, что косвенно свидетельствует о накоплении соматических мутаций и ослаблении репаративных механизмов в клетках простаты в течение жизни. Этнические различия, вероятно, обусловлены комплексом генетических особенностей, различий в андрогенном статусе и факторов окружающей среды [1, 2].

Роль наследственности и семейного анамнеза. Семейные случаи РПЖ являются ярким свидетельством генетической составляющей его этиологии. Наличие заболевания у родственника первой степени (отца, брата) увеличивает риск в 2–3 раза. Причем риск тем выше, чем моложе был возраст родственника на момент постановки диагноза и чем больше в семье случаев РПЖ. Наследуемость РПЖ оценивается в 36–57%, что является одним из самых высоких показателей среди всех онкологических заболеваний [4, 5].

Внешние факторы и образ жизни. Диета с высоким содержанием животных жиров и красного мяса, дефицит фруктов и овощей, ожирение (особенно висцеральное) рассматриваются как потенциальные модифицируемые факторы риска. Патофизиологически это может быть связано с провоспалительным статусом, изменением уровня гормонов и инсулиноподобного фактора роста, а также с окислительным стрессом. Однако влияние этих факторов сложно отделить от генетической предрасположенности [1, 2].

Ключевая роль андрогенов и их рецепторов в патогенезе РПЖ

Рост, развитие и функционирование нормальной предстательной железы находятся под строгим контролем андрогенов — мужских половых гормонов. Основным циркулирующим андрогеном является тестостерон, синтезируемый преимущественно в клетках Лейдига яичек под контролем гипоталамо-гипофизарной оси. В клетках-мишенях простаты тестостерон под действием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в свою более активную форму — дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ связывается с андрогеновым рецептором (androgen receptor, AR), расположенным в цитоплазме. Образовавшийся комплекс транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими участками ДНК и регулирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток простаты [6, 7].

На ранних стадиях практически все аденокарциномы простаты являются андроген-зависимыми. Это означает, что их рост и выживание стимулируются андрогенами. Данный факт лег в основу первой линии терапии местнораспространенного РПЖ — гормональной (андроген-депривационной) терапии. Методы такой терапии направлены на снижение уровня тестостерона (хирургическая или медикаментозная кастрация аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)) или на блокировку AR антиандрогенами [1, 6].

Однако через 12–24 месяца, а в среднем через 2–3 года, у значительной части пациентов развивается резистентность к этому виду лечения — так называемый кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ). Патогенез КРРПЖ невероятно гетерогенен и включает несколько механизмов. К рецептор-зависимым механизмам относят: усиление экспрессии самого AR, что делает клетку гиперчувствительной к минимальным остаточным уровням андрогенов; активацию AR в отсутствие лиганда за счет его фосфорилирования другими сигнальными путями; активацию AR другими стероидными гормонами (прогестероном, глюкокортикоидами). К рецептор-независимым механизмам относят активацию альтернативных путей выживания и пролиферации, таких как путь PI3K/Akt/mTOR, который часто активируется при потере гена-супрессора PTEN (phosphatase and

tensin homolog deleted on chromosome 10, гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на 10-й хромосоме), продукт которого - фосфатаза с двойной субстратной специфичностью. Субстратами этой фосфатазы могут быть как белки, так и фосфатидилинозитол-3-фосфаты. PTEN катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, лишая их таким образом функций вторичных посредников при передаче сигнала в клетке. Эта фосфатаза является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, что делает её антионкобелком. Мутация гена PTEN часто бывает при различных типах злокачественных опухолей. Также важную роль играет способность опухоли к автономному синтезу андрогенов из предшественников. Именно понимание этих механизмов привело к разработке новых поколений гормональных препаратов, таких как ингибиторы синтеза андрогенов (абиратерон) и новые антиандрогены (энзалутамид), блокирующие ядерную транслокацию AR [3, 6, 7].

Генетические основы предрасположенности и развития РПЖ

Генетический компонент в развитии РПЖ реализуется на двух основных уровнях: унаследованные (герминальные) мутации, определяющие предрасположенность, и соматические мутации, накапливающиеся непосредственно в опухолевых клетках [4, 5, 7].

Высокопенетрантные гены - это результат редких зародышевых мутаций, наличие которых существенно (в разы) повышает риск развития РПЖ в течение жизни у человека по сравнению с общепопуляционным риском [4, 5].

HOXB13 (homeobox B13 - гомеобокссодержащий ген B13) - мутация G84E (замена глицина на глутаминовую кислоту в 84-м положении белка) в этом гене нарушает нормальную регуляцию развития предстательной железы и взаимодействие с андрогеновым рецептором, что приводит к усилению андрогенной стимуляции. Риск РПЖ у носителей этой мутации возрастает в 20 раз [4].

BRCA1 и BRCA2 (BReast CAncer gene - гены, ассоциированные с раком молочной железы) - мутации в этих генах, широко известные своей ролью в наследственном раке молочной железы и яичников, также значительно увеличивают риск агрессивных форм РПЖ (в 3–8 раз). Их патогенетическая роль связана с нарушением репарации двунитевых разрывов ДНК, что ведет к геномной нестабильности [4, 7].

CHEK2 (checkpoint kinase 2, киназы контрольной точки клеточного цикла 2) - мутация 1100delC (аллель риска) нарушает функцию белка-«стража» генома, участвующего в остановке клеточного цикла в фазе G1 при повреждении ДНК и активации p53. Это ведет к неконтролируемой пролиферации поврежденных клеток [4].

Низкопенетрантные гены и полиморфизмы - это гораздо более распространенные в популяции генетические варианты (SNP, single nucleotide polymorphism, однонуклеотидные полиморфизмы). Каждый из них в отдельности незначительно влияет на риск, но их комбинация у одного человека может существенно повышать предрасположенность, т. е. наблюдается их кумулятивный эффект. [4].

Ген андрогенового рецептора (AR) - укорочение тринуклеотидных CAG (цитозин-аденин-гуанин)-повторов в гене AR приводит к повышению чувствительности рецептора к андрогенам и ассоциировано с ранним началом и более агрессивным течением РПЖ [4, 6].

Гены детоксикации (GSTP1(glutathione S-transferase pi 1, глутатион-S-трансфераза пи-1), GSTM1(glutathione S-transferase mu 1, глутатион-S-трансфераза мю 1) - делеции или полиморфизмы в этих генах снижают способность клеток простаты обезвреживать канцерогены и противостоять окислительному стрессу, что является важным фактором инициации опухоли [4, 8].

Гены, связанные с воспалением и адгезией (RNASEL, CDH1) - варианты гена RNASEL (ribonuclease L, ген **рибонуклеазы L**) нарушают противовирусную защиту и апоптоз, способствуя хроническому воспалению. Полиморфизмы в гене Е-кадгерина (CDH1) ослабляют межклеточные контакты, облегчая инвазию и метастазирование [4, 7].

Соматические изменения в опухоли. По мере роста опухоли в ее клетках накапливаются специфические генетические поломки.

Хромосомная перестройка (делеция и транслокация), приводящая к образованию химерного гена TMPRSS2-ERG (transmembrane protease, serine 2, андроген-регулируемая трансмембранная сериновая протеаза 2 - ETS-related gene, ген семейства транскрипционных факторов ETS) - это самое частое соматическое изменение при РПЖ у европейцев (до 50% случаев). В результате слияния

промоторной области гена TMPRSS2 (активируемого андрогенами) с онкогеном ERG происходит андроген-зависимая гиперэкспрессия гибридного белка ETS, что стимулирует пролиферацию и инвазию [5, 7].

Делеция гена PTEN - потеря этого ключевого гена-супрессора опухолевого роста ведет к гиперактивации сигнального пути PI3K/Akt, обеспечивающего выживание и рост клеток даже в неблагоприятных условиях. Делеция PTEN ассоциирована с агрессивностью и плохим прогнозом [3].

Мутации в генах TP53, SPOP (speckle type BTB/POZ protein, белок типа спекл BTB/POZ), FOXA1(forkhead box protein A1) и других также вносят вклад в прогрессию, резистентность к терапии и метастазирование, определяя молекулярный подтип опухоли [3, 5, 7].

Иммунологические аспекты патогенеза РПЖ

Опухоль развивается не в изоляции, а в постоянном взаимодействии с иммунной системой хозяина. В норме иммунная система способна распознавать и уничтожать трансформированные клетки (процесс иммунного надзора). Механизмы формирования противоопухолевого иммунитета и механизмы «ускользания» опухоли из-под иммунологического надзора для злокачественных новообразований различных локализаций универсальны. Вместе с тем установлено, что характер иммунологических реакций у больных РПЖ отличается от иммунологического реагирования организма при солидных опухолях других локализаций [9].

Дисфункция клеточного иммунитета. При прогрессировании РПЖ наблюдается подавление активности основных эффекторных клеток иммунитета - цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). Их количество и функциональная активность в опухолевом микроокружении снижаются, особенно при диссеминированных формах. Опухоль создает иммуносупрессивную среду, выделяя цитокины (например, TGF-β) и привлекая регуляторные Т-лимфоциты (T-reg), которые подавляют противоопухолевый ответ. Активность естественных киллеров (NK-клеток), осуществляющих неспецифический лизис опухолевых клеток, также снижается [9].

Нарушения в системе HLA и ускользание от иммунного надзора. Ключевым механизмом ускользания является снижение или полная потеря экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA I) на поверхности опухолевых клеток. В норме эти молекулы презентируют опухолевые антигены цитотоксическим Т-лимфоцитам. Отсутствие HLA I делает опухолевую клетку «невидимой» для Т-клеток. Интересно, что это же делает ее мишенью для естественных (натуральных) киллеров (natural killer cells), которые атакуют клетки с низкой экспрессией HLA I. Однако опухоли находят обходные пути, например, избирательно теряя только определенные аллели HLA (например, HLA-A2), что позволяет им избегать как Т-клеточного, так и NK-клеточного ответа [9].

Роль гуморального иммунитета и иммуносупрессии. Образующиеся против опухолевых антигенов антитела часто не оказывают защитного действия. Более того, они могут формировать циркулирующие иммунные комплексы, которые способны блокировать доступ эффекторных лимфоцитов к опухолевым клеткам. Общая иммуносупрессия усугубляется под действием гормональной терапии (при применении глюкокортикоидов) и самих продуктов опухолевого метаболизма [9].

Нарушение фундаментальных клеточных процессов апоптоза и пролиферации

В норме в ткани предстательной железы существует динамическое равновесие между процессами пролиферации клеток и их генетически запрограммированной гибели (апоптоза) [10].

Канцерогенез при РПЖ характеризуется нарушением этого баланса в сторону преобладания пролиферации и/или подавления апоптоза. В высокодифференцированных опухолях уровень апоптоза может быть относительно высоким (до 9.3%), возможно, как реакция на гипоксию и стресс. В низкодифференцированных, агрессивных опухолях индекс апоптоза значительно снижается (около 2.3%), что способствует быстрому накоплению опухолевой массы и неблагоприятному прогнозу [6].

Ведущими молекулярными регуляторами апоптоза являются белок p53 и семейство белков Bcl-2.

Белок p53 («страж генома») активируется при повреждении ДНК и может либо остановить клеточный цикл для репарации, либо инициировать апоптоз. Мутации или инактивация гена TP53 являются частым событием при прогрессировании РПЖ и ведут к выживанию генетически нестабильных клеток [7, 10].

Белок Bcl-2 является мощным ингибитором апоптоза. Bcl-2 постоянно закреплён на стенке митохондрии, препятствует высвобождению цитохрома с (Cyc-c), который наряду с прокаспазой 9 и фактором-активирующим апоптотическую протеазу-1 (Apaf-1) образуют апоптозому — комплекс, вызывающий апоптоз. Гиперэкспрессия Bcl-2 в опухолевых клетках РПЖ повышает их выживаемость и устойчивость к терапии (гормональной, лучевой, химиотерапии) [3, 10].

Таким образом, нарушение механизмов апоптоза не только способствует развитию опухоли, но и лежит в основе приобретенной резистентности к лечению. Индекс апоптоза (параметр, который характеризует долю клеток, обладающих морфологическими признаками апоптоза) может служить независимым прогностическим маркером. Из сформулированных «правил прогрессии» наиболее важным представляется положение, в соответствии с которым «одни опухоли приобретают злокачественные свойства сразу, а другие — через промежуточные стадии», поэтому существенно, на каком из этапов наиболее значимым становятся нарушения процессов апоптоза. В настоящее время ведутся разработки препаратов, таргетно воздействующих на эти патогенетические пути, например, ингибиторов Bcl-2 [3, 10].

Эпигенетические механизмы в патогенезе РПЖ

Помимо изменений в последовательности ДНК огромную роль в канцерогенезе играют эпигенетические изменения — модификации, влияющие на экспрессию генов без изменения самой нуклеотидной последовательности. Наиболее изученным механизмом в контексте РПЖ является гиперметилирование промоторных областей генов [3, 7, 8].

Гиперметилирование цитозиновых оснований в CpG-островках промотора ведет к компактизации хроматина и устойчивому «выключению» (сайленсингу) гена. При РПЖ этот механизм часто затрагивает гены-супрессоры опухолевого роста [8].

GSTP1 (glutathione S-transferase pi 1, глутатион-S-трансфераза пи1) - это наиболее характерный эпигенетический маркер РПЖ. В норме белок GSTP1 защищает клетку от окислительного стресса и канцерогенов. Гиперметилирование и инактивация гена GSTP1 обнаруживается более чем в 90% случаев аденокарциномы простаты и считается ранним событием в канцерогенезе [7, 8].

Другие гены, например, гиперметилирование промоторов генов RASSF1A (Ras association domain family member 1, ген семейства доменов ассоциации Ras, элемент 1), APC (adenomatous polyposis coli, аденоматозный полипоз толстой кишки), RARβ2 (retinoic acid receptor beta, рецептор ретиноевой кислоты бета) также часто встречается при РПЖ и коррелирует с прогрессией и агрессивностью опухоли [7, 8].

Подавление экспрессии гена белка-переносчика ZIP1. Секрет предстательной железы содержит большое количество цинка. Белок ZIP1 отвечает за активный транспорт этого микроэлемента в клетки простаты. Одна из важных ролей цинка заключается в изменении метаболизма клетки с целью выработки цитрата, важного компонента спермы. Процесс накопления цинка, изменения метаболизма и выработки лимонной кислоты энергетически неэффективен, и клетки предстательной железы жертвуют огромным количеством энергии (АТФ) для выполнения этой задачи. Клетки опухоли, как правило, лишены цинка, что им экономить энергию, не вырабатывая цитрат, и использовать избыток энергии для роста и метастизирования. Считается, что отсутствие цинка происходит из-за подавления гена, который продуцирует белок-переносчик ZIP1 (Zrt/Irt-like protein 1, транспортер цинка), являющегося продуктом, кодируемым геном SLC39Al (solute carrier family 39 member 1, член семейства переносчиков растворенных веществ 39, тип 1). Причина эпигенетического «выключения» гена неизвестна. Методы, позволяющие доставлять цинк в трансформированные клетки предстательной железы, эффективно уничтожают опухолевые клетки в эксперименте. Цинк ингибирует пути NF-κB, является антипролиферативным фактором и индуцирует апоптоз в аномальных клетках [11].

Важнейшее клиническое значение эпигенетических изменений заключается в их потенциале для диагностики. Анализ метилирования группы генов (например, панели GSTP1+RASSF1A+APC) в образцах биопсии, крови или мочи обладает высокой специфичностью (до 97-100%) для выявления РПЖ, что позволяет преодолеть ограничения, связанные с ПСА [8].

Морфологическая гетерогенность и прогностические системы

Подавляющее большинство (более 95%) злокачественных опухолей простаты представлены аденокарциномами, развивающимися из железистого эпителия. Значительно реже встречаются

переходноклеточный, плоскоклеточный рак и другие формы [3].

Агрессивность аденокарциномы отражается в степени дифференцировки в гистологии. Это оценивается с помощью системы оценки шкала Глисона (Gleason Score) , последний раз изменённой в 2014 году Международным обществом урологической патологии (ISUP). Она оценивает степень дифференцировки (то есть, насколько опухолевые клетки похожи на нормальные клетки простаты) по 5-балльной шкале: от 1 (высокодифференцированная) до 5 (низкодифференцированная, анапластическая). Поскольку опухоль часто неоднородна, два наиболее характерных участка биоптата оцениваются по пятибалльной шкале, и их баллы суммируются с итоговой суммой Глисона от 2 до 10 [3]. Если сумма шкалы Глисона 2–6, это интерпретируется как низкая степень злокачественности (высокодифференцированная опухоль) с благоприятным прогнозом. Результат шкалы, равный 7 (3+4 или 4+3), означает среднюю степень злокачественности. Сумма Глисона 8–10 оценивается как высокая степень злокачественности (низкодифференцированная опухоль), неблагоприятный прогноз, высокий риск метастазирования и смерти.

Таким образом, классификация по Глисону напрямую отражает патофизиологический потенциал опухоли к росту и инвазии [3].

Диагностика РПЖ: от ПСА к комплексной молекулярно-генетической панели

В течение десятилетий краеугольным камнем скрининга и мониторинга РПЖ служил простат-специфический антиген (ПСА), с момента своего внедрения революционно изменившего диагностику, обеспечивая значительный рост частоты обнаружения рака на более ранних, курабельных стадиях. ПСА — это фермент, вырабатываемый эпителием простаты, уровень которого в крови повышается при любом повреждении органа. Однако ключевая патофизиологическая проблема ПСА заключается в том, что он является органоспецифическим, но не опухолеспецифическим маркером. Его уровень может повышаться не только при раке, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите, после физических воздействий (биопсия, массаж, эякуляция). Это приводит к высокому проценту ложноположительных результатов, ненужным биопсиям, гипердиагностике клинически незначимых опухолей и связанному с этим избыточному лечению [1, 8].

Современный подход к разработке и внедрению в клиническую практику программ ранней диагностики РПЖ движется к мультипараметрическому принципу, который должен отражать суть молекулярных нарушений в конкретной опухоли. Идеальный маркер будущего — это не одна молекула, а интегративная панель, определяемая малоинвазивно (в крови, моче) [3, 7, 8]:

Генетические маркеры: анализ соматических мутаций (TMPRSS2-ERG, PTEN) и унаследованных полиморфизмов [4, 7, 8].

Эпигенетические маркеры: профиль метилирования генов (GSTP1 и др.) [7, 9].

Транскриптомные маркеры: анализ экспрессии генов (например, химерной мРНК TMPRSS2-ERG в моче) [7, 8].

Расширенные параметры ПСА: плотность ПСА, соотношение свободного/общего ПСА, скорость прироста ПСА [1, 8].

Такой комплексный подход позволит не просто выявить наличие рака, а классифицировать его по степени агрессивности, спрогнозировать течение и принять взвешенное решение о необходимости и объеме лечения, реализуя принципы активного наблюдения и лечения [7, 10].

Современные подходы в патогенетической терапии РПЖ

Понимание патогенеза РПЖ напрямую транслируется в стратегии лечения [1, 3, 7].

Гормональная терапия остается основой лечения распространенного заболевания. Эволюция от простой кастрации к блокаде синтеза андрогенов в надпочечниках и самой опухоли (абиратерон) и новым антиандрогенам (энзалутамид, апалутамид) направлена на преодоление механизмов резистентности [1, 3, 6].

Таргетная терапия применяется при наличии конкретных молекулярных мишеней. Например, ингибиторы PARP (олапариб, рукапариб) высокоэффективны у пациентов с мутациями в генах BRCA1/2 или других генах системы репарации гомологичной рекомбинации. Изучаются ингибиторы сигнального пути PI3K/Akt (особенно актуально при потере PTEN) [3, 7].

Терапия, связанная с механизмами апоптоза. В данном направлении ведутся клинические испытания ингибиторов белка Bcl-2 (венатоклакс и др.) при РПЖ [3, 10].

Иммунотерапия. Несмотря на иммуносупрессивное микроокружение, некоторые подходы, такие как ингибиторы контрольных точек (например, анти-PD-1), показывают эффективность у отдельных пациентов, особенно с определенными молекулярными признаками (высокая мутационная нагрузка, микросателлитная нестабильность) [3, 9].

Персонализированный подход подразумевает стратегию «жидкой биопсии» — анализ циркулирующих опухолевых клеток и опухолевой ДНК в крови — позволяет в реальном времени оценивать молекулярный профиль опухоли, выявлять резистентные клоны и корректировать лечение [3, 7, 8].

Заключение

Рак предстательной железы — это многофакторное заболевание, которое до сих пор не до конца изучено. Серьёзной проблемой является текущая сложность оценки риска прогрессирования заболевания, которое может иметь относительно доброкачественное развитие или быстро давать метастазы в другие ткани с фатальными последствиями. Расширение наших знаний о патогенезе рака предстательной железы необходимо для поиска действительно надежных предикторов, своевременной и точной оценки текущего состояния и возможного клинического исхода опухоли, а также для разработки и применения высокоэффективных методов лечения.

Список литературы

1. Фадеев А.А. Рак предстательной железы: этиология, диагностика, лечение. Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2009;9. Интернет-версия: http://vestnic.rncrr.ru/vestnic/v9/papers/fadeev_v9.htm

2. Al-Ghazawi M, Salameh H, Amo-Afful S, et al. An In-Depth Look Into the Epidemiological and Etiological Aspects of Prostate Cancer: A Literature Review. Cureus. 2023; 15(11): e48252. doi 10.7759/cureus.48252

3. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Prostate Cancer. Exon Publications. 2021. https://doi.org/10.36255/exonpublications.prostatecancer.2021

4. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы . Онкоурология. 2015;3(11):16-23. doi: 10.17 650/1726-9776-2015-11-3-16-23

5. Кунсбаева Г.Б., Гилязова И.Р., Измайлов А.А. и др. Роль генетических факторов в развитии рака предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана. 2015;4(58):102-107.

6. Шатылко Т.В., Попков В.М., Королев А.Ю. и др. Роль рецепторов к андрогенам в патогенезе рака предстательной железы. Поволжский онкологический вестник. 2018;2 (34):18-23.

7. Maekawa S, Takata R, Obara W. Molecular Mechanisms of Prostate Cancer Development in the Precision Medicine Era: A Comprehensive Review. Cancers. 2024;16, 523. https://doi.org/10.3390/cancers16030523

8. Северин С.Е., Сивков А.В., Кешишев Н.Г. и др. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;3:63-67.

9. Торопова Н.Е., Сидоров И.Т. Иммунологические и иммуногенетические аспекты патогенеза, диагностики и прогноза рака предстательной железы. Вестник СамГУ. 2007;8:239-251.

10. Гориловский Л.М., Зингеренко М.Б. Роль апоптоза в патогенезе рака предстательной железы. Клиническая геронтология. 2007;11:34-37.

11. Mustafa M, Salih AF, Illzam EM. et al. Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis. OSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 2016;15(6):04-11. doi: 10.9790/0853-1506020411

УДК 616-091.0

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИКОЗА

Т.А. Печникова, Е.Л. Баженов, Н.А. Кирьянов

Ижевский государственный медицинский университет, Ижевск, Россия

Кафедра патологической анатомии

Резюме

Синдром эндогенной интоксикации является одной из важных проблем в современной медицине. Он может быть обусловлен множеством причин, в том числе острым перитонитом. Циркулирующие в крови эндотоксины вызывают повреждение органов-мишеней, в том числе щитовидной железы, что проявляется в нарушении её гормонсинтетической функции. Изучение морфологических изменений необходимо для большого понимания расстройства функции щитовидной железы при эндотоксикозе. Материалами исследования послужили образцы щитовидной железы умерших пациентов с острым перитонитом. Пациенты были разбиты на 3 группы по длительности течения острого перитонита: 3-4 суток, 6-7 суток, 8-9 суток. В 1-й группе наблюдалось набухание, некроз отдельных тиреоцитов и слущивание их в просветы фолликулов, мелкозернистый коллоид с умеренным числом резорбционных вакуолей. В сосудах микроциркуляторного русла явления стаза, единичные нейтрофилы, мононуклеары. Во 2-й группе тиреоциты кубической формы с единичными митозами, в части фолликулов имеется многорядность, некроз и десквамация отдельных тиреоцитов. Коллоид гомогенный, содержит небольшое число резорбционных вакуолей, отсутствует в просветах части фолликулов. В строме отек, единичные мононуклеары. В 3-й группе тиреоциты уплощены, часть некротизирована, слущена в просветы фолликулов, коллоид плотный, без резорбционных вакуолей. В кровеносных сосудах сохраняются явления расстройства кровообращения. Таким образом, расстройство функции щитовидной железы при эндотоксикозе является не только результатом расстройства регуляторных систем, но внутренних альтеративных изменений самого органа.

Ключевые слова: щитовидная железа, эндогенная интоксикация, острый перитонит.

Актуальность

Одной из важных и актуальных проблем в современной медицине является синдром эндогенной интоксикации (ЭТ). В основе его лежит механизм, включающий в себя несколько звеньев – наличие источника эндотоксинов в организме, повреждение биологических барьер, ограничивающий этот источник и дальнейший прорыв эндотоксинов к крово- и лимфоток, что приводит к развитию альтеративных процессов в органах и тканях [1].

Источником ЭТ могут является различные патологические процессы в организме в том числе и острый перитонит (ОП), который занимает одну из ведущих ролей среди хирургической патологии. Прогрессирование этого состояния приводит не только к смене характера экссудативного воспаления в брюшной полости, но и одновременному нарастанию уровня эндогенной интоксикации, в следствие снижения защитных свойств брюшины. Вырабатывающиеся в результате воспалительной реакции провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. и такие биологически активные вещества, как, например, ферменты, молекулы средней массы, приводят к повреждению органов-мишеней, в частности органов эндокринной системы [2-5].

Повреждение щитовидной железы (ЩЖ) при ЭТ в результате ОП выражается в развитии синдрома нетиреоидного поражения ЩЖ. Функционально он проявляется в снижении уровня трийодтиронина (Т3) и нормальным или сниженным уровнем тироксина (Т4) и тиретропного гормона (ТТГ), что в свою очередь ведёт к ещё большему нарушению гомеостаза организма и дисфункции всех его систем. Это является не только результатом воздействия эндотоксинов на гипоталомо-гипофизарную систему и нарушает выработки дейодиназ в печени, но непосредственного воздействия на клетки ЩЖ [6-10].

Изучение не только функциональных, но и морфологических аспектов поражения ЩЖ при синдроме ЭТ приведёт к более глубокому пониманию воздействия эндотоксинов на организм и может улучшить пути его коррекции.

Цель

Анализ структурных изменений ЩЖ у пациентов, умерших от острого перитонита.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 50 умерших с ОП умерших без учёта половозрастных особенностей. Все пациенты были разбиты на 3 группы по длительности течения ОП. В 1-й группе длительность течения составила 3-4 суток, во 2-й – 6-7 суток и в 3-й – 8-9 суток. Полученные препараты ЩЖ окрашивались стандартной окраской гематоксилином и эозином. Митотический индекс рассчитывался на 1000 тиреоцитов. Средние высота тиреоцитов и диаметр фолликулов подсчитывался на 100 фолликулах.

Полученные результаты

На 3-4 сутки острого перитонита фолликулы центральной части ЩЖ мелкие, овальной формы, коллоид мелкозернистый с умеренным числом резорбционных вакуолей. Тиреоциты, выстилающие фолликулы кубической формы, несколько набухшие, часть некротизированы и десквамированы в просветы фолликулов (Рис 1).

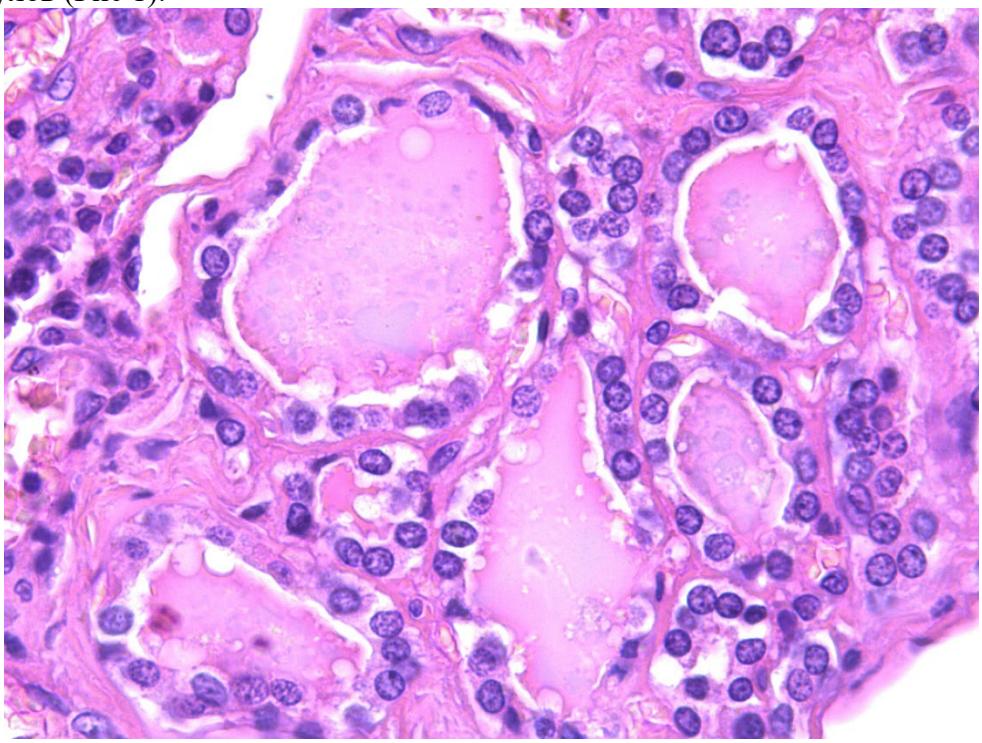


Рисунок 1. Центральная часть ЩЖ на 3-4 сутки острого перитонита. Окраска Г-Э, х200.

В периферической части ЩЖ фолликулы крупнее. Коллоид зернистый, имеет умеренное число резорбционных вакуолей, распределен неравномерно и в части фолликулов отсутствует. В перифолликулярной строме наблюдаются отёк, небольшое число мононуклеаров. Сосуды микроциркуляторного русла полнокровные с явлениями стаза, в просветах их также содержаться единичные нейтрофилы и мононуклеары (Рис 2).

Митотический индекс составил 20, средняя высота тиреоцитов – 6±2,8 мкм , средний диаметр фолликулов – 278±79 мкм.

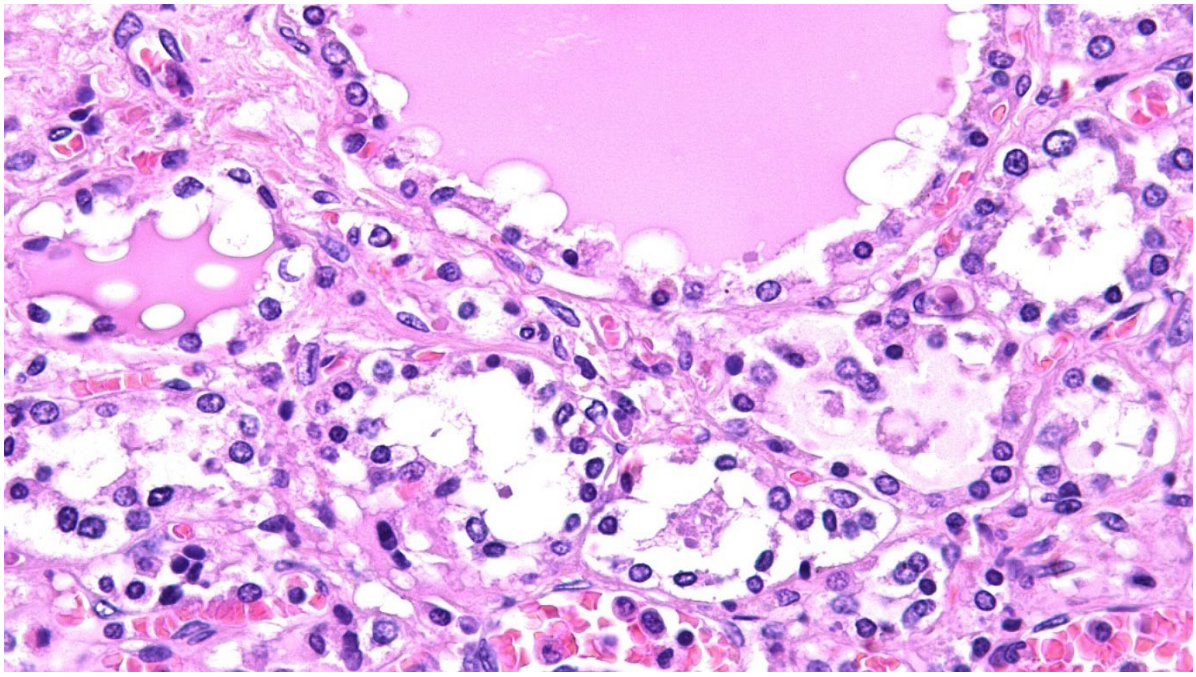


Рисунок 2. Периферическая часть ЩЖ на 3-4 сутки острого перитонита. Окраска Г-Э, х400.

На 6-7 сутки фолликулы центральной и периферических зон сохраняют овальную форму, имеют различные размеры, в отдельных фолликулах имеются фокусы некроза тиреоцитов. Коллоид относительно гомогенный, распределен неравномерно – отсутствует в просветах части фолликулов, содержит небольшое число резорбционных вакуолей. Тиреоциты кубической формы с единичными митозами, в части фолликулов имеется многорядность, десквамация отдельных тиреоцитов. В перифолликулярной строме сохраняется отек и присутствие мононуклеарных лейкоцитов Сосуды микроциркулярторного русла сохраняют выраженное полнокровие с явлениями стаза и сладжа эритроцитов (Рис 3).

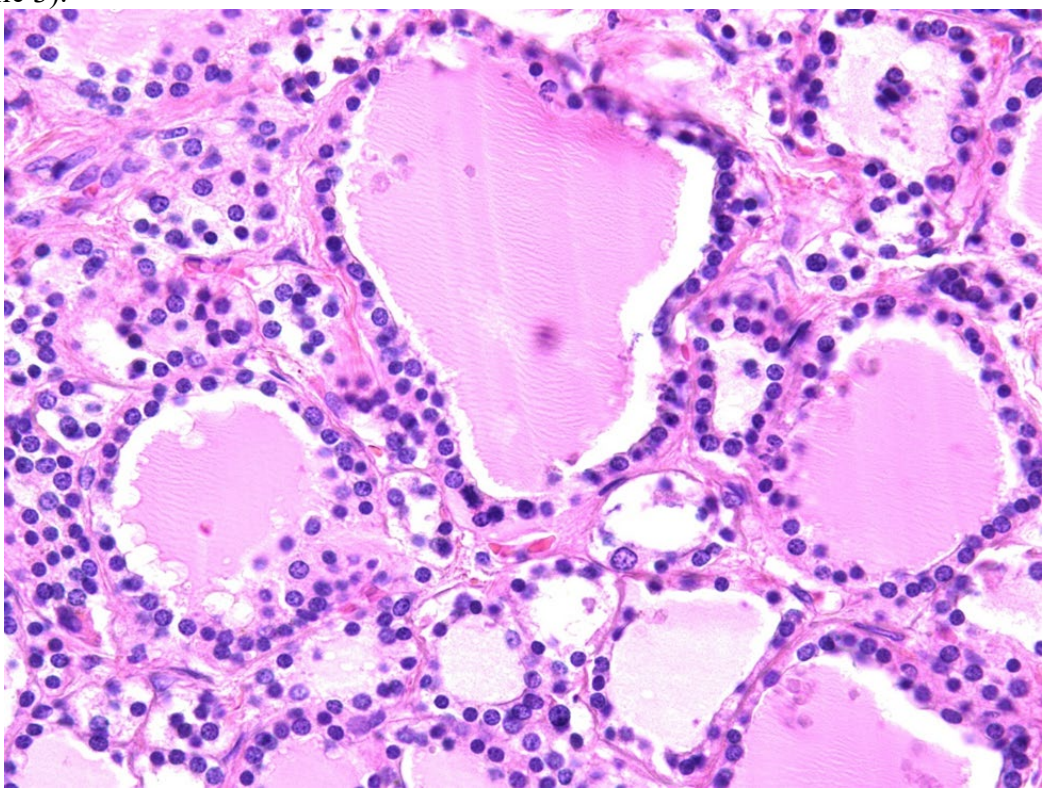


Рисунок 3. ЩЖ на 6-7 сутки острого перитонита. Окраска Г-Э, х200.

В периферических отделах в просветах фолликулов в коллоиде содержатся многочисленные десквамированные и некротизированные тиреоциты (Рис 4).

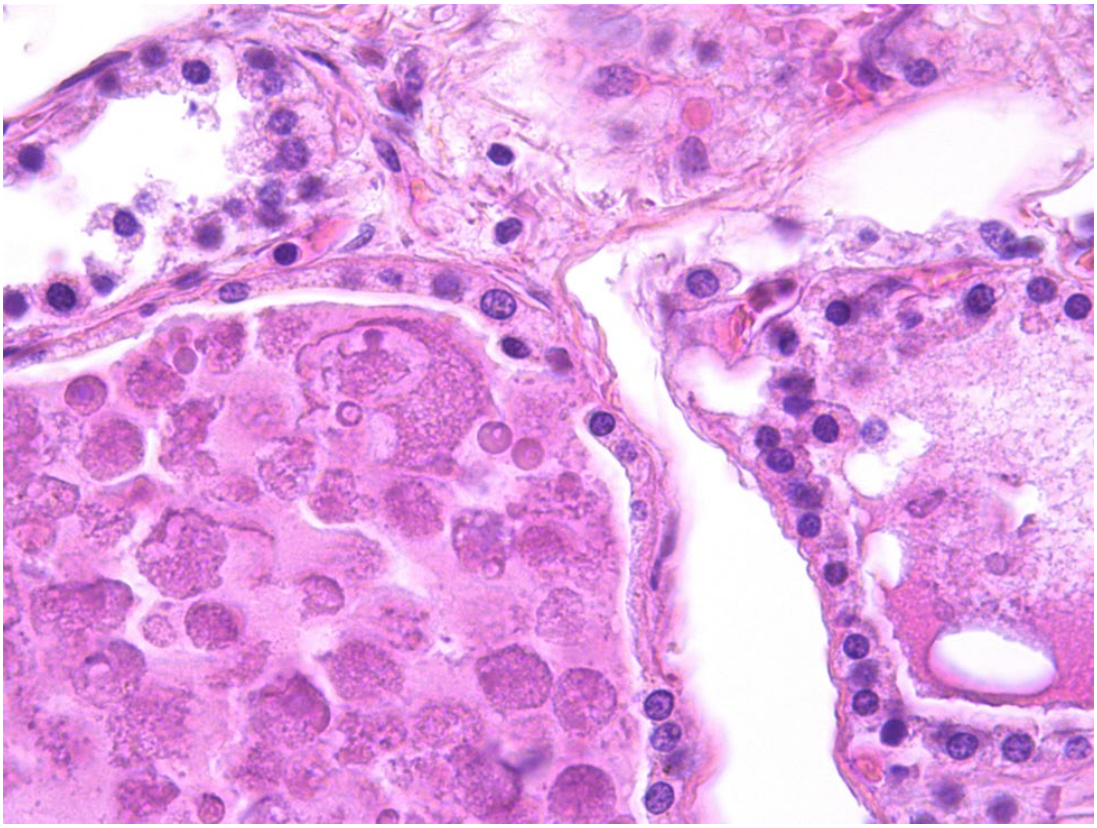


Рисунок 4. Периферический отдел ЩЖ на 6-7 сутки острого перитонита с десквамированными тиреоцитами в коллоиде. Окраска Г-Э, х440.

Митотический индекс составил 40, средняя высота тиреоцитов 8±2,9 мкм, средний диаметр фолликулов – 237±93 мкм.

На 8-9 сутки в периферической зоне ЩЖ фолликулы крупные, овальной формы. Коллоид плотный без резорбционных вакуолей, в нем содержатся более плотные конгломераты. В части фолликулов, коллоид отсутствует. Тиреоциты частично уплощены с картиной кариорексиса, некрозами, часть тиреоцитов слущена, находится в просветах фолликулов. В сосудах микроциркуляторного русла сохраняется выраженное полнокровие, явления стаза и сладжа эритроцитов (Рис 6).

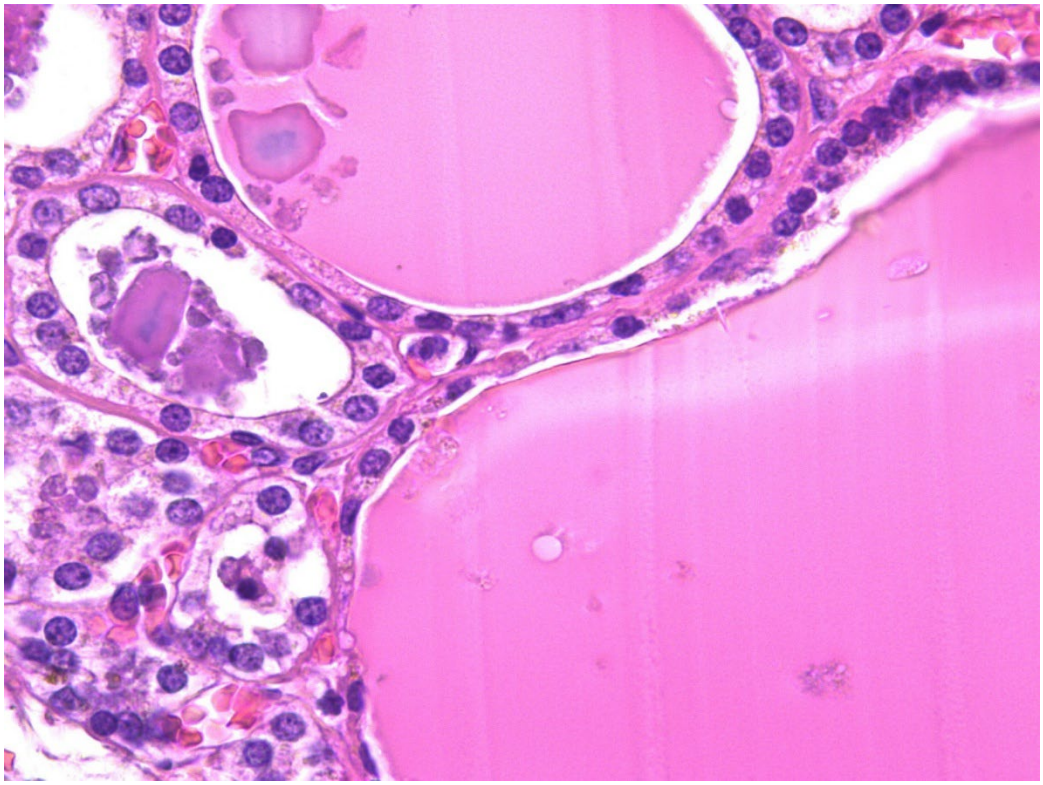


Рисунок 5. Периферическая часть ЩЖ на 8-9 сутки острого перитонита. Окраска Г-Э, х400.

В центральной части фолликулы мелкие, овальной и округлой формы. Коллоид плотный, без резорбционных вакуолей, в просветах содержатся десквамированные тиреоциты. В отдельных фолликулов коллоид отсутствует. Имеются фокусы формирования пролиферации соединительной ткани (Рис 7).

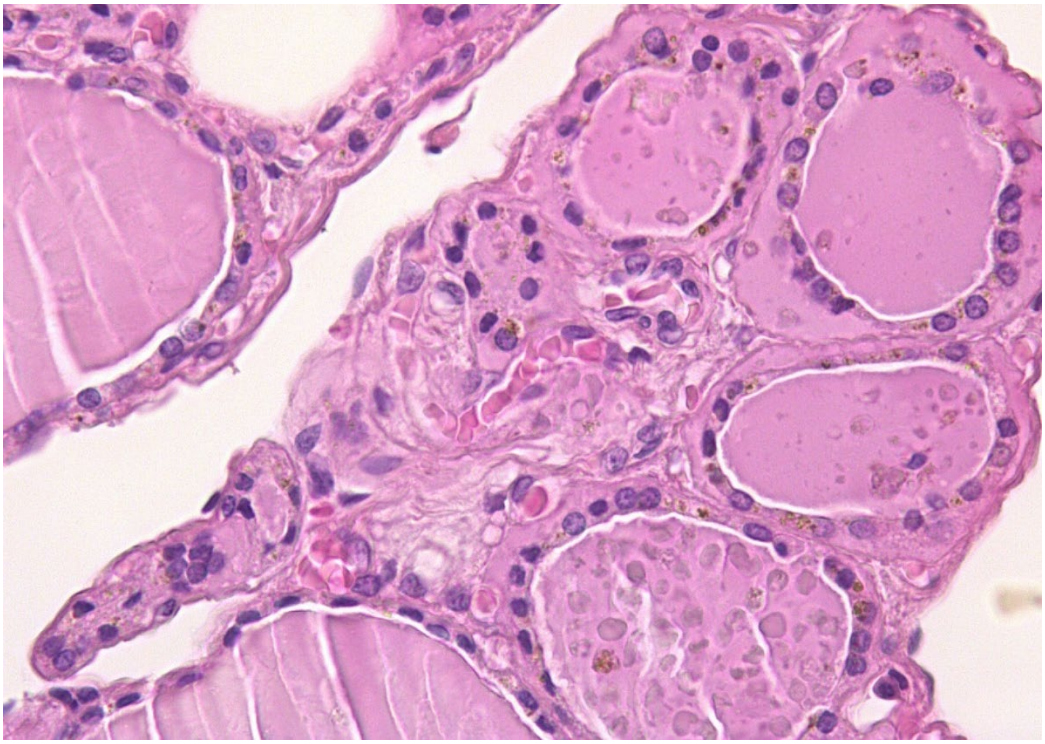


Рисунок 6. Фрагмент ЩЖ на 8-9 сутки острого перитонита. Окраска Г-Э, х200.

Митотический индекс составил 20 (профаза и телофаза), средняя высота тиреоцитов – 5±1,2 мкм, средний диаметр фолликулов – 325±94 мкм.

Заключение

Изучение ЩЖ у умерших, имевших ОП, показало прямую зависимость между длительностью и тяжестью ОП и морфологических изменений ЩЖ. В тиреоцитах по мере продолжительности ОП

нарастают деструктивные изменения в виде их набухания и десквамации в просветы фолликулов. Параллельно с повреждением наблюдаются репаративные изменения в виде появления митотических фигур в тиреоцитах и нарастанию митотического индекса к 7 дню воспаления, но при длительности воспаления более этого срока наблюдалось снижение митотической активности клеток, что может говорить о срыве адаптивных возможностей и снижении функции ЩЖ. Количество присутствующих в коллоиде резорбционных вакуолей в коллоиде постепенно снижается, что так же отражает угнетение функциональной активности ЩЖ. Наблюдаемые на всех срока воспаления дисциркуляторные изменения в кровеносных сосудах, отек и воспаление в межуточной ткани ЩЖ так же способствует нарастанию альтеративных изменений. Таким образом, расстройство функции ЩЖ в процессе ЭТ, вызванного ОП, является не только результатом расстройством регуляторных систем, но внутренних альтеративных изменений самой ЩЖ.

Список литературы

1. Дибиров М.Д, Исаева А.И., Магомедалиев А.М., Шихавов А.Р., Гусейнов М.Н., Раджабов С.Т. Хирургический эндотоксикоз при перитоните и панкреонекрозе. Оценка тяжести и методы коррекции. Часть I. Инфекции в хирургии. 2021;3-4:23-25.
2. Рязанцев В.Е., Власов А.П., Машнин И.В., Духовнова К.М., Ларина В. С. Нарушения гомеокинеза при воспалительных процессах брюшной полости. University Therapeutic Journal. 2024;6(S2):76-77.
3. Салахов Е.К., Власов А.П., Маркин О.В., Шейранов Н.С., Шапов В.В., Давыдкин В.И. Эндогенная интоксикация при различных способах хирургических вмешательств у больных с гнойно- воспалительными заболеваниями брюшной полости. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(3):21-26.
4. Сафронова Г.М., Иванов В.В. Реактивные изменения висцерального мезотелия в условиях экспериментального перитонита. Морфологические ведомости. 2023;31(1):34-39. https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).741
5. Мидленко О.В., Архиреева Л.Ю., Архиреева А.А., Мидленко В.И., Пармёнов А.Е., Чавга А.И. Современные представления об основных звеньях патогенеза хирургического эндотоксикоза (обзор литературы). Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024;4(72):44-62.
6. Михайличенко В.Ю., Воронков Д.Е., Кисляков В.В., Цап А.А. Лечение тяжелых форм распространенного гнойного перитонита. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(1):20-26.
7. Яглова Н.В., Яглов В.В. Ультраструктурные изменения в фолликулярных клетках щитовидной железы при воздействии липополисахарида. Клиническая и экспериментальная морфология.2012;1:47-53.
8. Яглова Н.В. Индивидуальные особенности патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний при остром эндотоксикозе. Вестник РАМН. 2013;3.24-32.
9. Ferlicolak L, Aydin RF, Altintas ND. The Prognostic Role of Non-Thyroidal Illness Syndrome in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. J Crit Intensive Care 2025;16(2):57—63.
10. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest. 2021;44(8):1597-1607. doi: 10.1007/s40618-020-01482-4.

УДК 61 616-005.4

РОЛЬ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) В МАНИФЕСТАЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

С.М. Попова, Н.Д. Галькаева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: ассистент **Г.А. Борзенкова**; профессор **С.В. Булгакова**; ассистент **Л.В. Овчинникова**

Резюме

В работе приведено сопоставление двух групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца для исследования негативного влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, с акцентом на изучение частоты встречаемости безболевой ишемии миокарда, а также регистрация пороговой частоты сердечных сокращений, при которой происходит фиксация данного состояния посредством холтеровского мониторирования. В обзоре литературы представлены данные, касающиеся этиологии, патогенеза и клинических проявлений данного заболевания.

В результате ретроспективного анализа было установлено, что среди пациентов экспериментальной группы, перенесших новую коронавирусную инфекцию, достоверно чаще возникают эпизоды безболевой ишемии миокарда и диагностируется при более низком пороге частоты сердечных сокращений, чем внутри контрольной группы, что указывает на возможное влияние вируса на возникновение «немой» формы ишемии миокарда.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, COVID-19, холтеровское мониторирование.

Введение

Новая коронавирусная инфекция является серьезной медико-социальной и экономической проблемой. Пандемия COVID-19 привела к значительному ухудшению качества жизни населения, поскольку нередко приводит к инвалидизации и существенно увеличивает летальность пациентов среднего и пожилого возраста. Одним из значимых последствий является повышение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также усугубление течения имеющихся кардиологических патологий. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания являются распространенной в условиях вирусной пандемии коморбидностью, которая повышает риск неблагоприятного исхода у пациентов как за счет действия вирусного агента, так и возможных лекарственных взаимодействий [1]. Изучение влияния SARS-CoV-2 на возникновение безболевой ишемии миокарда позволит увеличить выживаемость и качество жизни пациентов внутри группы риска.

Вирус SARS-CoV-2 обладает выраженной кардиотропностью, обусловленной как механизмом инфицирования, опосредованным рецепторами АПФ2, так и способностью повреждать миокард за счет системного воспаления, гиперцитокинемии, гиперкоагуляции и дисбаланса доставка/потребление кислорода. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими как риск тяжелого течения COVID-19, так и летального исхода [1].

Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 также способен вызывать прямое повреждение поджелудочной железы, что может усугубить гипергликемию и даже спровоцировать развитие диабета у пациентов, ранее не страдавших данным заболеванием [2].

При сахарном диабете типа 2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше по сравнению с лицами, не страдающими данной патологией. Наряду с неспецифическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, дислипидемия, ожирение, курение, гиподинамия, пожилой возраст, мужской пол, менопауза, наследственная отягощенность по ИБС), свое патогенное влияние оказывают и специфические

факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность). К специфическим факторам формирования сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа следует также отнести прогрессирующую денервацию сердца и коронарных сосудов как результату диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, которая является одной из основных причин возникновения безболевой ишемии миокарда [3, 4].

Существуют несколько теорий патогенеза диабетической автономной нейропатии, которые можно сгруппировать на метаболические, сосудистые и аутоиммунные. На данный момент большинство исследователей отдают предпочтение метаболической теории, в основе которой лежит чрезмерное накопление сорбитола в клетке. Нередко возникающая при неконтролируемом диабете 2 типа гипергликемия стимулирует чрезмерное превращение глюкозы в сорбитол. Ключевой особенностью сорбитолового пути является его инсулиннезависимость. Активация данного метаболического пути напрямую зависит от концентрации внутриклеточного субстрата - глюкозы. Таким образом, при избыточном содержании глюкозы в клетке происходит накопление конечных продуктов данного пути – сорбитола и фруктозы, в результате чего возникает внутриклеточная гиперосмолярность. Последняя стимулирует вхождение жидкости в нерв, вызывая дегенеративные процессы, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию. Избыточное накопление сорбитола в периферических нервах сопровождается снижением содержания в них таурина - аминокислоты, выявляемой во многих тканях (почки, мозг и др.), преимущественно выполняющей в клетках функцию осмолита. Таурин является также антиоксидантом и принимает участие в восстановлении нейронов и их регенерации. Снижение содержания таурина при накоплении сорбитола рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание внутриклеточной осмолярности. Помимо этого, имеет значение то, что повышение активности ключевого фермента сорбитолового пути альдозоредуктазы приводит к истощению кофермента НАДФ*Н2 и ухудшению образования глютатиона, который является одним из основных антиоксидантов и снижает количество свободных радикалов, избыточного образующихся при окислительном стрессе. Также следует отметить, что НАДФ*Н2 является компонентом кофакторного комплекса NO-синтазы, образующегося в эндотелиоцитах, необходимго для синтеза оксида азота (NO), который является мощным локальным вазодилататором. Недостаточное образование NO препятствует адекватному кровоснабжению нерва. Следствием повышенной активности сорбитолового пути является нарушение обмена миоинозитола. В исследованиях установлено, что повышенный уровень внутриклеточного сорбитола и глюкозы ингибирует поглощение миоинозитола нервной тканью. Миоинозитол - субстрат для синтеза мембранного фосфатидилинозитола - эндогенного регулятора почечной микросомальной Na+/K+ -АТФазы [4]. Длительное снижение внутриклеточного миоинозитола, что наблюдается при сахарном диабете, ответственно за уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности Na+ /K+ -АТФазы. Это приводит к задержке натрия, отеку, набуханию миелина, нарушениям контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна.

Повышение содержания глюкозы в тканях приводит к неферментативному гликированию белков нерва, нарушая их функцию. Эти изменения ведут к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, к структурному повреждению нервов. Гипергликемия и недостаточность инсулина способствуют развитию метаболического стресса, в результате которого повышается образование свободных радикалов, нарушающее функцию клеточных мембран и приводящее к изменению функции многих тканей, включая и нервную. Наряду с активацией процессов перекисного окисления снижается активность антиоксидантной системы, представленной глютатионом, витаминами Е и С, а также ферментом супероксиддисмутазой. Длительная активация перекисного окисления липидов ведет к повреждению внутриклеточного структур, в первую очередь, клеточных митохондриальных и нейрональных мембран с последующей гибелью нейронов. Свободно-радикальные соединения (O2 − и ONOO-) активируют скорость апоптоза, окисление ЛПНП и образование ядерного транскрипционного факторов NF-kb. Последний с участием нескольких белков (α-фактор некроза опухоли, интерлейкин, молекулы адгезии и др.) опосредует механизмы, способствующие тромбогенной трансформации сосудистой стенки [3].

У больных сахарным диабетом даже в самое благоприятное время года выявляется снижение содержания витаминов группы В и С в сыворотке крови. Гиповитаминоз ведет к нарушению

биохимических процессов в нервной ткани и накоплению свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов [3, 4].

Доказано, что курение, резко стимулируя перекисное окисление липидов, служит значимым фактором риска диабетической нейропатии.

Одним из наиболее губительных проявлений периферической вегетативной недостаточности при диабетической автономной нейропатии является кардиоваскулярная автономная нейропатия [3, 6]. Среди характерных проявлений большую опасность представляет ортостатическая гипотензия, возникающая в результате поражения эфферентных симпатических вазомоторных проводников, проявляющаяся признаками предобморочного состояния (в более тяжелых случаях развивается обморок, возможен летальный исход), которые возникают при переходе пациента в вертикальное положение или при длительном стоянии. Часто ранним признаком диабетической кардиоваскулярной нейропатии выступает тахикардия покоя, связанная с поражением блуждающего нерва с относительным преобладанием симпатического тонуса. По мере прогрессии заболевания угнетается активность и симпатического отдела вегетативной нервной системы, что сопровождается исчезновением тахикардии в стрессовых ситуациях и не регистрируется при оценке функционального состояния сердца. Также установлено, что нарушение симпатической иннервации юкстагломерулярного аппарата почек, при данной патологии, сказывается на регуляции объема циркулирующей крови и недостаточного выброса ренина во время вставания. Поэтому при ортостатических нагрузках не происходит периферической вазоконстрикции, что приводит к падению системного АД, и, следовательно, острой гипоксии мозга. Обморочные состояния отличаются от других обмороков, главным образом, отсутствием вагальной реакцией замедления сердечного ритма [3, 4].

Поражение афферентных висцеральных нервных волокон, идущих от сердечной мышцы, приводят к тому, что ишемия и инфаркт может протекать безболезненно и с наибольшей вероятностью приведет к летальному исходу, поскольку затрудняет своевременную диагностику и адекватную помощь. Безболевая ишемия миокарда, осложняющаяся безболевым инфарктом, является одной из причин внезапной смерти при сахарном диабете [3,6].

Аритмии также являются одним из признаков кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии. В соответствии с данными, полученными в экспериментах на животных, симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности вагуса оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии [3, 4, 6].

Безболевая ишемия миокарда является прогностически неблагоприятным фактором, поэтому выявление частоты встречаемости, а также пороговой частоты сердечных сокращений, при которой регистрируется безболевая ишемия миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, как перенесших COVID-19, так и не болевших данной инфекцией, имеет большое значение для коррекции тактики лечения и наблюдения таких пациентов. Практически у трети больных ишемической болезнью сердца с эпизодами безболевой ишемия миокарда в дальнейшем развиваются стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть. Наличие безболевой ишемии миокарда повышает риск внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий – в 2 раза, развития застойной сердечной недостаточности – в 1,5 раза [5].

Целью исследования является изучение влияния SARS-CoV-2 на частоту встречаемости безболевой ишемии миокарда, а также фиксация значений пороговой частоты сердечных сокращений на которой она регистрируется. Оценка степени взаимозависимости данных заболеваний позволит разработать адекватный план лечения и наблюдения, таким образом, увеличить выживаемость и снизить уровень инвалидизации населения среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы

Проводилось ретроспективное исследование заключений холтеровского мониторирования 50 пациентов на базе Клиник Самарского Государственного Университета в период с 07. 2020 г. по 11.2025 г., последующий статистический анализ и интерпретация полученных данных. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1-ая группа - 25 человек, имеющие сахарный диабет 2 типа в сочетании с ИБС и ХСН I – IIA ст. (II ФК NYHA), не переносившие COVID-19; 2-ая группа - 25 человек, имеющие сахарный диабет 2 типа в сочетании с ИБС и ХСН I – IIA ст.

(II ФК NYHA), перенесшие новую коронавирусную инфекцию не позднее, чем за 3 месяца до проведения суточного мониторирования ЭКГ. У всех пациентов 2-ой группы коронавирусная инфекция была подтверждена лабораторными методами исследования (выявлены положительные антитела M и G SARS-CoV-2).

Результаты и их обсуждение

У пациентов в обеих группах была выявлена безболевая ишемия миокарда (у 13 пациентов из группы, не переносивших COVID-19, и у 19 пациентов, перенесших COVID-19). Обращала на себя внимание пороговая ЧСС, при которой регистрировалась безболевая ишемия миокарда. У пациентов, страдавших сахарным диабетом 2 типа, перенесших COVID-19, безболевая ишемия миокарда диагностировалась при пороговой ЧСС 73 – 95 уд. в мин., у пациентов, не переносивших COVID-19, безболевая ишемия миокарда регистрировалась на ЧСС 100 – 130 уд. в мин. У 18 пациентов из 2-й группы группы, переносивших новую коронавирусную инфекцию в течение 3 мес. до проведения Холтер–ЭКГ, безболевая ишемия миокарда сопровождалась появлением желудочковой эктопической активности в виде би-, тригеминии, дуплетов. В 1-й группе пациентов, не переносивших COVID-19, вышеуказанные нарушения ритма были выявлены только у 7 человек.

В таблице 1 отражены результаты исследования.

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа

	1-ая группа	2-ая группа
Всего в группе	25 человек	25 человек
Пациенты с выявленной ББИМ	13 человек	19 человек
ЧСС, при которой регистрируется ББИМ	73-95 уд./мин	73-95 уд./мин
Пациенты с сопутствующими нарушениями ритма	7 человек	18 человек

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования, можно предположить, что новая коронавирусная инфекция усугубляет проявления периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей ишемической болезнью сердца, что является неблагоприятным прогностическим признаком и требует коррекции тактики ведения и наблюдения данной группы пациентов.

Полученные в ходе исследования данные служат основанием для рекомендации о проведении холтеровского мониторирования с целью своевременного выявления диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Данный диагностический шаг является необходимым условием для последующего определения оптимального лечебного режима, что в перспективе позволит повысить уровень выживаемости и качество жизни у пациентов, находящихся в группе риска.

Список литературы:

1. Абдурахимов А. Х., Хегай Л. Н., Юсупова Ш. К. COVID-19 и его осложнения. Re-health journal. 2021; №. 4 (12): с. 61-74.
2. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Maríne W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition). 2021; Volume 33(3), с. 151-157.
3. Верткин А.Л., Ткачева О.Н. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Методические рекомендации. 46 с.
4. Ткачева О. Н., Верткин А. Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 6 – 58.
5. А.И. Абдрахманова, С.Д. Маянская, И.Л. Сердюк, Е В. Малышева. Безболевая ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз). Практическая медицина. 2011; 4 том (52 номер): с. 9 – 13.
6. Kempler P. Neuropathies: Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Ed. by Kemple P. Springer. 2002. 208 p.

УДК 617-037

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ

Д.К. Принц, О.Е. Холупко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра патологической физиологии

Научный руководитель: старший преподаватель **Е.В. Шуляк**

Резюме

Исследование оценивает влияние параметров, характеризующих дислипидемию, а также вариантов лечения на уровень риска развития синдрома диабетической стопы. Был проведен анализ современной научно-исследовательской литературы, описывающей данное осложнение сахарного диабета. Для создания шкалы проведено ретроспективное статистическое исследование медицинских карт пациентов с синдромом диабетической стопы. Исследование влияния изучаемых в работе параметров проведено методом анкетирования с помощью предлагаемой шкалы. Проведенный анализ с применением предлагаемой шкалы оценки риска СДС подтвердил ее способность выявлять качественно различные профили пациентов. Полученные данные подтверждают, что предложенная шкала значима клиническим потенциалом для более ранней и индивидуализированной стратификации риска. Ее применение может способствовать выделению пациентов, нуждающихся в агрессивной многофакторной профилактике, включая коррекцию дислипидемии, независимо от длительности диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, дислипидемия, стратификация риска.

Введение

Сахарный диабет (СД) длительное время сохраняет статус глобальной эпидемии неинфекционной природы, представляя одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. По данным Международной диабетической федерации, численность пациентов с СД в мире уже превысила 500 миллионов, во многих странах отмечается устойчивый стремительный рост заболеваемости ежегодно [1]. Одним из вариантов решения данной проблемы является разработка эффективных методов профилактики факторов риска сахарного диабета и его осложнений, так как некоторые из имеющихся факторов риска являются поддающимися коррекции.

Синдром диабетической стопы (СДС) остается одним из наиболее тяжелых последствий СД, являясь ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей и существенно увеличивая риски смертности и экономические затраты на лечение [2]. Несмотря на признанную важность раннего выявления, существующие системы скрининга и стратификации риска СДС часто имеют ограничения. Как правило, они фокусируются на уже манифестировавших клинических признаках (нейропатии, ангиопатии, деформациях стопы) недостаточно учитывая комплексный вклад доклинических и модифицируемых факторов.

Роль специфических нарушений липидного обмена (дислипидемии) в патогенезе микрососудистых осложнений, включая СДС, изучена не до конца. Традиционно внимание концентрируется на уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тогда как данные о влиянии атерогенной дислипидемии (характеризующейся повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) на риск СДС остаются противоречивыми и мало отраженными в инструментах для ранней диагностики [3]. Кроме того, вариант используемой у конкретного пациента сахароснижающей терапии, будучи индикатором тяжести и длительности течения СД, также может теоретически служить важным независимым маркером риска развития СДС, что также требует уточнения.

Указанные проблемы ранней диагностики и стратификации риска развития СДС определяют необходимость создания и валидации новых, более комплексных шкал оценки риска СДС, интегрирующих как классические, так и дополнительные метаболические и терапевтические

параметры. В данном исследовании рассмотрено влияние показателей, характеризующих дислипидемию, на уровень риска развития СДС, а также зависимость данного уровня риска от варианта используемой сахароснижающей терапии.

Материалы и методы

Первичное исследование проведено в формате ретроспективного кагорного анализа. Материалом исследования этиопатогенетических особенностей СДС явились данные медицинских карт 107 пациентов с верифицированными сахарным диабетом и СДС в диагнозе (согласно критериям ADA): 78 пациентов УЗ «5-я городская клиническая больница», а также 29 пациентов УЗ «10-я городская клиническая больница». С целью минимизации влияния конкурирующих факторов на развитие и течение СДС, а также для достижения однородности выборки, из неё исключены пациенты, имеющие в анамнезе острые сосудистые заболевания в предшествующие 3 месяца, а также онкологические заболевания в активной фазе. Группу пациентов составили 58 мужчин и 49 женщин. Использовались современные научные данные об этиопатогенезе СДС.

Средний возраст составил 67 [61-73] лет для женщин и 62 [55-70] года для мужчин. Пациенты были распределены по возрастным группам:1 группа (18-44 года) – 2 человека, 2 группа (45-59 лет) – 26 человек, 3 группа (60-74 лет) – 58 человек и 4 группа (75-90 лет) – 21 человек.

На основании ретроспективного анализа данных медицинских карт, а также анализа актуальной научной литературы, предложена шкала стратификации риска развития СДС.

С целью валидации предложенной шкалы проведено анкетирование 100 пациентов ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Использовались современные научные данные об этиопатогенезе СД и его осложнений. Обработка и статистический анализ исследуемых данных проводилась в программах «Microsoft Office Excel» 2013 и «Statistica» 10.0, для определения статистической значимости использовались методы непараметрической статистики. Все исследования выполнены с соблюдением правил биомедицинской этики и деонтологии.

Результаты исследования

Группу анкетируемых составили 50 мужчин и 50 женщин. Средний возраст выборки составил 55 [46-68] лет: 56 [46-67] лет для женщин и 52 [46-69] года для мужчин. Пациенты были распределены по возрастным группам:1 группа (18-44 года) – 22 человека, 2 группа (45-59 лет) – 40 человек, 3 группа (60-74 лет) – 24 человек и 4 группа (75-90 лет) – 14 человек (рисунок 5). Среди анкетируемых 40 пациентов (40%) имели СД 1-го типа, 60 анкетируемых (60%) – СД 2-го типа. Средняя длительность болезни СД среди анкетируемых пациентов составила 15 [7-20] лет.

По результатам опроса в группу с низким уровнем риска вошли 18 пациентов (18%), в группу со средним риском – 44 пациента (44%), в группу с высоким риском – 34 пациента (34%), в группу с очень высоким риском – 4 пациента (4%) соответственно.

Дополнительно анкетируемые разделены на 3 группы в зависимости от варианта сахароснижающей терапии. В 1 группу вошли 68 человек, проходящие инсулинотерапию. Группу номер 2 составили 16 человек, использующие таблетированные препараты. В 3 группу включены 16 человек с комбинированной терапией. В каждой из группы были определены показатели липидограммы и рассчитаны показатели, дополнительно характеризующие нарушение липидного обмена.

Среди пациентов 1 группы 42 пациента (62%) имели СД 1-го типа, 26 пациентов (38%) – СД 2-го типа. Средняя длительность болезни СД составила 17 [9-25] лет. Определены средние уровни показателей липидограммы: уровень ЛПВП – 1,39 ммоль/л, уровень ЛПНП – 2,69 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) – 1,63 ммоль/л, уровень общего холестерина – 4,81 ммоль/л. Рассчитаны средние параметров, характеризующих липидный обмен: коэффициент атерогенности – 2,95, отношение триглицеридов к ЛПВП – 1,45, а также отношение ЛПНП к ЛПВП – 2,22. По результатам опроса пациентов из 1 группы в группу с низким уровнем риска вошли 12 пациентов (18%), в группу со средним риском – 30 пациента (44%), в группу с высоким риском – 24 пациента (35%), в группу с очень высоким риском – 2 пациента (3%) соответственно.

Среди пациентов 2 группы 100% пациентов имели СД 2-го типа. Средняя длительность болезни СД составила 9 [6-12] лет. Определены средние уровни показателей липидограммы: уровень ЛПВП – 1,18 ммоль/л, уровень ЛПНП – 2,64 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) – 1,79 ммоль/л,

уровень общего холестерина – 4,61 ммоль/л. Рассчитаны средние параметров, характеризующих липидный обмен: коэффициент атерогенности – 3,05, отношение триглицеридов к ЛПВП – 1,63, а также отношение ЛПНП к ЛПВП – 2,29. По результатам опроса пациентов из 1 группы в группу с низким уровнем риска вошли 6 пациентов (38%), в группу со средним риском – 6 пациента (38%), в группу с высоким риском – 4 пациента (24%).

Среди пациентов 3 группы 100% пациентов имели СД 2-го типа. Средняя длительность болезни СД составила 14 [10-22] лет. Определены средние уровни показателей липидограммы: уровень ЛПВП – 1,98 ммоль/л, уровень ЛПНП – 1,06 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) – 1,43 ммоль/л, уровень общего холестерина – 3,69 ммоль/л. Рассчитаны средние параметров, характеризующих липидный обмен: коэффициент атерогенности – 2,49, отношение триглицеридов к ЛПВП – 1,39, а также отношение ЛПНП к ЛПВП – 1,86. По результатам опроса пациентов из 1 группы в группу со средним уровнем риска вошли 10 пациентов (63%), в группу с высоким риском – 6 пациента (37%).

По результатам предварительного анализа наиболее атерогенный липидный спектр с минимальной длительностью заболевания наблюдался в группе пациентов на таблетированной терапии (группа 2). При этом у пациентов на инсулинотерапии (группа 1) риск СДС был наиболее высоким, что сочеталось с наибольшей длительностью болезни, однако более умеренными показателями дислипидемии. Наиболее противоречивыми являются данные пациентов 3 группы: благоприятный липидный профиль при промежуточной длительности СД2, однако все пациенты имели риск СДС не ниже среднего.

Для количественной оценки различий между группами проведён статистический анализ. Сравнение количественных показателей выполнено с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки силы и направления связи между баллом риска по предлагаемой прогностической шкале и исследуемыми параметрами использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

Анализ липидного профиля выявил значимые различия по уровню холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,01$). Самый низкий медианный уровень ЛПВП зафиксирован в группе таблетированной терапии – 1,18 ммоль/л, в то время как в группе комбинированной терапии он был максимальным – 1,98 ммоль/л. Уровень ЛПВП в группе инсулинотерапии составил 1,39 ммоль/л и занимал промежуточное положение. Показатель триглицеридов (ТГ) также значимо различался ($p < 0,05$), достигая наибольшего значения в группе на таблетках (1,79 ммоль/л) и наименьшего – в группе на комбинированной терапии (1,43 ммоль/л).

Наиболее выраженные межгрупповые различия были обнаружены при анализе рассчитанных атерогенных индексов. Значение показателя ТГ/ЛПВП было статистически значимо различным ($p < 0,001$). Наибольшая медиана данного индекса, указывающая на выраженную атерогенную дислипидемию, наблюдалась в группе таблетированной терапии – 1,63. В группе инсулинотерапии индекс составил 1,45, а в группе комбинированной терапии – 1,39, что отражает более благоприятный профиль. Аналогичная динамика со значимыми различиями ($p < 0,01$) отмечена для коэффициента атерогенности и отношения ЛПНП/ЛПВП.

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между итоговым баллом риска по предлагаемой шкале и исследуемыми параметрами. Наблюдалась сильная прямая корреляционная связь между баллом риска и длительностью заболевания СД. Обнаружена умеренная прямая связь балла риска СДС с показателем ТГ/ЛПВП и коэффициентом атерогенности. При этом выявлена умеренная обратная корреляция с уровнем ЛПВП, что свидетельствует о том, что снижение концентрации защитных липопротеидов ассоциировано с увеличением риска развития синдрома диабетической стопы.

Выводы

Проведенный анализ с применением предлагаемой шкалы оценки риска СДС подтвердил ее способность выявлять качественно различные профили пациентов.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа на таблетированной терапии существенный вклад в риск вносит выраженная атерогенная дислипидемия, которая может проявляться на относительно ранних стадиях болезни. Это указывает на важность коррекции не только гликемии, но и липидного обмена уже на начальных этапах заболевания для профилактики микрососудистых осложнений.

Полученные данные подтверждают, что предложенная шкала обладает значимым клиническим потенциалом для более ранней и индивидуализированной стратификации риска. Ее применение может способствовать выделению пациентов, нуждающихся в агрессивной многофакторной профилактике, включая коррекцию дислипидемии, независимо от длительности диабета.

Список литературы:

1. Гришин И. Н. Синдром диабетической стопы / И. Н. Гришин, Н. Н. Чур // Белорус. акад. мед. наук. – Минск : Хата, 2000 – 172 с.
2. American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes–2025 // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. S252–S265.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes–2025 // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. S207–S238.4.

УДК 616-005

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОТРОПОВ И ВАЗОПРЕССОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ШОКА (КАРДИОГЕННЫЙ, СЕПТИЧЕСКИЙ, ДИСТРИБУТИВНЫЙ)

А.С. Рожков, А.В. Земскова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научный руководитель: ассистент **М.В. Шахова**

Резюме

Статья посвящена исследованию лекарственного лечения таких видов шока как кардиогенный, септический и дистрибутивный, каждый из которых является угрожающим жизни критическим состоянием, сопровождающимся нарушением тканевой перфузии и доставки кислорода. Несмотря на общность патофизиологических характеристик, различные типы шока требуют дифференцированного подхода к терапии. В статье проводится сравнительный анализ стратегий применения инотропных и вазопрессорных препаратов при кардиогенном, септическом и дистрибутивном шоке.

Кардиогенный шок, обусловленный первичным снижением сердечного выброса, требует использования комбинации инотропов и вазопрессоров для минимизации риска аритмий и усугубления ишемии. При септическом шоке, в основе которого лежит системный воспалительный ответ и вазодилатация, препаратом первой линии является норадреналин для коррекции сосудистого тонуса, а инотропы добавляются при сопутствующей дисфункции миокарда. Лечение дистрибутивного шока (анафилактический, нейрогенный, аддисонический, при отравлении вазодилататорами) вариативно и зависит от этиологии.

Современная терапия шока должна базироваться на определении его типа, назначении препаратов с оптимальным профилем эффективности и безопасности, индивидуальном титровании до достижения целевых показателей тканевой перфузии и готовности к рациональной комбинированной терапии.

Ключевые слова: кардиогенный шок, септический шок, дистрибутивный шок, инотропы, вазопрессоры

Введение

Шок представляет собой одно из наиболее часто диагностируемых, но при этом не до конца изученных критических состояний. Как патологическое явление шок известен ещё со времён Гиппократа. Термин «шок» в медицине ввёл Анри Франсуа Ле Дран в 1737 году, определив его в трактате об огнестрельных ранениях как «внезапное воздействие» или «толчок».

Рассмотрим определение понятия «шок», представленные в отечественной и зарубежной литературе:

– «кратковременная пауза в процессе умирания», «грубое нарушение работы механизма жизни» [1];

– «опасное снижение кровотока в тканях организма, которое может произойти при тяжёлой травме или заболевании» [2];

– «патологический процесс, при котором потребление кислорода тканями неадекватно их потребностям в условиях аэробного метаболизма» [3];

– «остро развивающийся, угрожающий жизни патологический процесс, обусловленный действием на организм сверхсильного патологического раздражителя и характеризующийся тяжёлыми нарушениями деятельности центральной нервной системы, кровообращения, дыхания и обмена веществ» [4];

– «многофакторный синдром, приводящий к недостаточной перфузии тканей и оксигенации клеток, и затрагивающий несколько систем органов» [1].

Исходя из представленных определений, можно сделать вывод о том, что, во-первых, шок – это жизнеугрожающее состояние, развивающееся в силу самых разнообразных причин, во-вторых,

шок, как правило, связан с критическим нарушением доставки кислорода к тканям, вследствие чего нарушается их кровоснабжение (то есть перфузия), в-третьих, состояние шока патологически влияет на функцию сразу нескольких систем организма (кровеносную, дыхательную, нервную). Прогноз тяжести шока находится в прямой зависимости от степени и продолжительности гипоперфузии, а также от наличия предшествующей дисфункции органов и количества поражённых систем организма.

Все виды шока возникают из-за нарушений в региональном кровотоке, вследствие чего развивается неудовлетворённость метаболических потребностей на клеточном уровне. «Снижение перфузии органов приводит к гипоксии тканей, анаэробному метаболизму, активации воспалительного каскада и, в конечном итоге, к дисфункции жизненно важных органов» [1].

Однако несмотря на общий патофизиологический знаменатель в виде циркуляторного коллапса, выделяют различные виды шока, этиология и ведущие механизмы развития которых кардинально различаются, определяя принципиально разные стратегии терапии. В клинической практике особую сложность и актуальность представляют кардиогенный, септический и дистрибутивный шоки.

Целью настоящего исследования является проведение сравнительного анализа современных стратегий применения инотропных и вазопрессорных препаратов при различных типах шока и систематизация принципов выбора и оптимизации фармакологической поддержки гемодинамики для улучшения тканевой перфузии и снижения летальности в условиях шока.

Результаты

Кардиогенный шок – это состояние, при котором нарушается перфузия органов-мишеней из-за снижения сердечного выброса (СВ), несмотря на достаточный внутрисосудистый объем. Иными словами, сердце не обеспечивает достаточный приток крови к тканям и органам.

Кардиогенный шок может быть не самостоятельной патологией, а осложнением какого-либо заболевания, например, терминальной стадии сердечной недостаточности или тромбоэмболии лёгочной артерии [5]. При этом наиболее частой причиной кардиогенного шока является острый инфаркт миокарда (ОИМ), на долю которого приходится почти половина случаев [6]. По различным статистическим данным кардиогенный шок развивается у 10% пациентов сразу после острого инфаркта миокарда и связан с почти 40% смертностью в течение 30 дней и 50% смертностью в течение 1 года [7], при этом ОИМ встречается у 81% пациентов в группе с кардиогенным шоком [8]. По одним данным «инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST осложняется кардиогенным шоком в 6 – 10% случаев» [9], по другим – «инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST связан с двухкратным повышением риска развития кардиогенного шока по сравнению с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST» [8]. Кардиогенный шок может быть также связан «с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности – 11% и с повреждениями клапанного аппарата сердца – 6% случаев. [9]. Дополнительными факторами могут быть «ассоциированные с ишемией нарушения внутрисердечной гемодинамики при острой митральной недостаточности (преходящей или вследствие отрыва хорд), формировании дефекта межжелудочковой перегородки. Реже кардиогенный шок вызван тампонадой перикарда при связанном с инфарктом разрыве стенки левого желудочка» [9]. Однако статистических данных по этим случаям недостаточно.

Патогенез развития кардиогенного шока при ОИМ принято обозначать термином «порочный круг». В настоящее время выделяют четыре порочных круга, суть которых состоит в следующем:

1. Продолжение и утяжеление повреждения миокарда на фоне уже состоявшегося первичного воздействия на миокард [9].

2. Вызванные инфарктом систолическая и диастолическая дисфункции сопровождаются ростом конечно-диастолического давления в левом желудочке [9]. Схематически на данном этапе происходит: ОИМ → кардиогенный шок → дисфункция сердца → рост конечно-диастолического давления → ухудшение коронарного кровотока и развитие лёгочных осложнений с гипоксемией → дальнейшее повреждение миокарда.

3. С инфарктом миокарда систолическая и диастолическая дисфункции приводят к снижению СВ и гипоксемии, что вызывает тяжёлую гипоксию органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности (ПОН) [9]. То есть схематически формируется следующее**:** ОИМ → кардиогенный

шок → дисфункция сердца → снижение СВ и гипоксемия → ПОН → воспаление → дальнейшее повреждение → высокая летальность.

4. Ятрогенный порочный круг, при котором осложнения возникают вследствие проводимых терапевтических процедур, например, гемотрансфузий, чрескожных коронарных вмешательств, механической поддержки кровообращения, которые создают дополнительную нагрузку и повреждение (воспаление, токсичность, механическое воздействие) и могут усугубить исходное состояние и способствовать развитию полиорганной дисфункции [9].

Ещё одним видом шока, также связанным с нарушением кровообращения, является **септический шок**. В отличие от кардиогенного шока причиной этого вида шока является сепсис. В медицине сепсис определяют как:

– «патологический процесс, обусловленный непрерывным или периодическим поступлением в кровь микроорганизмов из очага гнойного воспаления, характеризующийся несоответствием тяжёлых общих расстройств местным изменениям и часто образованием новых очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях» [4];

– «опасная для жизни дисфункция органов, вызванная неконтролируемой реакцией организма на инфекцию», которая характеризуется первостепенной ролью «негомеостатической реакции организма на инфекцию, потенциальной смертоносностью, значительно превышающей смертоносность при обычной инфекции, а также необходимостью срочного выявления» [10];

– «многогранная реакция организма на заражающий патоген, которая может быть значительно усилена эндогенными факторами. <…> Сепсис связан с ранней активацией как про-, так и противовоспалительных реакций, наряду с серьёзными изменениями в неиммунологических путях, таких как сердечно-сосудистые, нейрональные, вегетативные, гормональные, биоэнергетические, метаболические и коагуляционные. Все это имеет прогностическое значение. Дисфункция органов, даже в тяжёлой форме, не связана с существенной гибелью клеток» [10].

Септический шок рассматривается как «наиболее тяжёлое осложнение сепсиса, который может возникать при сепсисе любой этиологии и в различные периоды его развития» [11]. Он также сопровождается гипотонией (критическое падение артериального давления до 60 мм рт. ст. с признаками уменьшения венозного возврата), «которая не проходит после адекватной инфузионной терапии» [12]. На клеточном и биохимическом уровнях при септическом шоке происходит высвобождение провоспалительных медиаторов в процессе защиты организма от вторгшихся микроорганизмов, что приводит к подавлению противовоспалительных медиаторов в результате активации системы комплемента и нейтрофилов, а также выработки цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкины. Большое значение в развитии сепсиса и септического шока имеет нарушение сосудистой проницаемости сосудов. Этот феномен обусловлен увеличением поражения эндотелиальных клеток под воздействием всё тех же медиаторов воспаления с образованием интерэндотелиальных щелей, приводящих к выходу жидкой части крови (включая белковые компоненты из кровяного русла). Повышение сосудистой проницаемости, в том числе и для крупномолекулярных веществ, следует учитывать при назначении инфузионной терапии при септическом шоке, в том числе с применением коллоидов и кристаллоидов [11]. Именно сочетанное нарушение кровообращения, клеточных и метаболических процессов повышают риск смертности при септическом шоке по сравнению с сепсисом как таковым [13].

Основными очагами связанной с сепсисом инфекции являются дыхательные пути/лёгочная паренхима (43%); мочевыделительная система (16%); брюшная полость (14%); голова (ассоциируется с лихорадкой неизвестного происхождения) (14%); и другие системы/причины (13%) [13]. Лёгкие и почки в наибольшей степени подвержены дисфункции вследствие гипоксии и интерстициальному отёку с последующим развитием фиброза из-за их высокоразвитой капиллярной сети [11]. При септическом повреждении миокарда говорят о развитии сепсис-индуцированной дисфункции миокарда.

Дистрибутивный шок обусловлен относительным несоответствием объёма циркулирующей крови и ёмкости сосудистого русла [3]. Дистрибутивный шок характеризуется снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), периферической вазодилатацией, нарушением системной перфузии и шунтированием крови, несмотря на нормальный или повышенный сердечный выброс. У тяжело больных пациентов дистрибутивный шок наиболее распространён [14].

В зависимости от этиологии выделяют несколько форм дистрибутивного шока.

1. Анафилактический шок (IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности, реже неиммунологическая) развивается немедленно после некоторых диагностических исследований, введения медикаментов, укусов насекомых. Клиническими признаками являются кожные симптомы (крапивница, эритема), респираторные обструктивные процессы, снижение центрального венозного давления, ОПСС, СВ, высокий уровень гематокрита. [3].

2. Спинальный (нейрогенный) шок возникает в результате острого повреждения спинного или головного мозга, что приводит к потере симпатического тонуса и, следовательно, к неограниченной вазодилатации, брадикардии и отсутствию тахикардии в ответ на гипотензию. Может возникнуть как сразу после травмы, так и через несколько недель [15].

3. Шок при острой надпочечниковой недостаточности (аддисонический криз) возникает вследствие резко возникшего дефицита кортизола и альдостерона. Их дефицит ведёт к снижению сосудистой реактивности к эндогенным катехоламинам, потере натрия и воды. К распространенным симптомам и признакам относятся необъяснимые лихорадка и изменения психического статуса, электролитные нарушения (например, гипонатриемия, гиперкалиемия), гипогликемия, а также нейтропения или лёгкая эозинофилия [15].

4. Шок при тяжёлой интоксикации вазодилататорами является следствием угнетения сосудодвигательного центра или прямого вазодилатирующего действия на периферические сосуды. Возникает при передозировке барбитуратов, бензодиазепинов, опиоидов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов. Септический шок, описанный ранее, также является одной из форм дистрибутивного шока.

Таким образом, кардиогенный, септический и дистрибутивный шоки, несмотря на общий признак – нарушение тканевой перфузии, имеют принципиально различные механизмы развития – от первичной сердечной недостаточности при кардиогенном шоке до системного воспалительного ответа при септическом шоке и патологической вазодилатации при дистрибутивном шоке. Данные различия определяют выбор адекватной терапевтической стратегии и являются критически важными для улучшения прогноза и снижения летальности.

Ключевыми элементами начального **лечения шока** являются:

– раннее выявление причины шока (например, жизнеугрожающая инфекция, анафилаксия);

– контроль источника и ранняя антибактериальная терапия (в случае септического шока);

– гемодинамическая коррекция, которая направлена на оценку объёмного статуса, чувствительность к инфузионной терапии, потребность и в вазопрессорной или инотропной поддержке и выявление осложнений (например, гиповолемии при наличии отёка лёгких).

Таким образом, терапевтические вмешательства должны восстанавливать тканевую перфузию путём оптимизации внутрисосудистого объёма и функции сердца [3].

Инотропные и вазопрессорные средства все чаще становятся основными средствами в лечении сердечно-сосудистых синдромов.

Инотропные средства – это лекарственные средства, повышающие силу сердечных сокращений за счёт повышения концентрации кальция в кардиомиоцитах. К инотропам относятся добутамин, милринон, левосимендан, адреналин и допамин. Рассмотрим механизмы действия этих препаратов.

Добутамин увеличивает сердечный выброс посредством β-адренергически опосредованной стимуляции аденилатциклазы, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это усиливает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и увеличивает силу сердечных сокращений. Добутамин вызывает вазодилатацию всех регионов сосудистого русла. При длительном использовании может потребоваться повышение дозы вследствие развития тахифилаксии - толерантности к гемодинамическим эффектам.

Милринон повышает сердечный выброс, препятствуя распаду цАМФ за счёт селективного ингибирования фермента фосфодиэстеразы 3, вызывает вазодилатацию [16].

Левосимендан усиливает чувствительность сердечной мышцы к кальцию, связываясь с белком тропонином С в кардиомиоцитах, и одновременно активирует АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудов и митохондриях сердца, что расширяет артерии и вены, снижая нагрузку на сердце и защищая кардиомиоциты от ишемии.

Адреналин (эпинефрин) является катехоламином с выраженной активностью в отношении α- и β-адренорецепторов. Адреналин повышает среднее артериальное давление за счёт увеличения сердечного выброса и сосудистого тонуса; было показано, что он негативно влияет на спланхнический (чревный) кровоток и повышает уровень лактата [16]. Адреналин характеризуется дозозависимым действием. Предпочтительно использование вместе с вазодилататором, при этом устраняется адренергическая вазоконстрикция, поддерживается адекватная спланхническая перфузия и сохраняется инотропное действие.

Допамин стимулирует α- и β-адренорецепторы, дофаминовые рецепторы. Характеризуется дозозависимым действием: низкие дозы обеспечивают вазодилатацию (через дофаминовые рецепторы, однако было показано, что этот эффект не предотвращает развитие органной недостаточности у критически больных пациентов.), средние дозы - инотропное действие (преимущественно через β-адренорецепторы), а высокие - вазоконстрикцию (преимущественно через α-адренорецепторы). При недостаточности инотропного действия, предпочтение отдают прямым агонистам (милринон, адреналин). Он также стимулирует высвобождение норадреналина из нервных терминалей, может применяться вместе с вазодилататором для нейтрализации вазоконстрикторного действия. Более слабый инотроп, чем адреналин.

Важно отметить, что любой инотроп может вызвать ишемию миокарда вследствие возрастающей потребности в кислороде.

Вазопрессорные средства – это лекарственные средства, повышающие общее периферическое сосудистое сопротивление, и, как следствие, повышающие системное артериальное давление. К ним относят фенилэфрин, норадреналин и вазопрессин.

Фенилэфрин является агонистом α1-адренорецепторов, действие которого направлено главным образом на крупные артериолы и практически не затрагивает терминальные артериолы. Он является артериолярным и венозным констриктором, и, поскольку не оказывает влияния на сердце, не может вызвать тахикардию.

Норадреналин стимулирует α- и β-адренорецепторы, что приводит к усилению вазоконстрикции, сократимости миокарда и увеличению частоты сердечных сокращений. Возможно использование вместе с вазодилататором для устранения α-адренергической вазоконстрикции и сохранения инотропного действия.

Действия вазопрессина, опосредованные рецепторами, включают вазоконстрикцию (через рецептор аргинин-вазопрессина 1a [AVPR1a]), высвобождение адренокортикотропного гормона (через AVPR1b) и задержку воды (через AVPR2). Вазопрессин также стимулирует окситоциновые рецепторы, что приводит к вазодилатации.

Локализация адренорецепторов и эффекты их стимуляции отражены в таблице (см. Таблица 1).

Таблица 1. Типы адренорецепторов и эффекты их стимуляции

Рецептор	**α1**	**α2**	**β1**	**β2**
Локализация	1) миоциты сосудов 2) миокард	миоциты сосудов	миокард	1) миоциты сосудов 2) миокард
Эффект	1) вазоконстрикция 2) инотропный эффект	вазоконстрикция	инотропный эффект	1) вазодилатация и вазоконстрикция (посредством высвобождения норадреналина) 2) инотропный эффект

Многие перечисленные препараты обладают как вазопрессорным, так и инотропным действием. Их отнесение к одной из групп обусловлено целевым эффектом применения.

При **лечении кардиогенного шока** препаратом выбора традиционно был допамин. Однако в

современной литературе указывается, что применение данного препарата чревато ростом смертности пациентов, что приводит к отказу его применения в качестве препарата первой линии [15]. Вместо допамина вследствие более мощного сосудосуживающего действия на данный момент предпочтительно использовать норадреналин. Однако норадреналин, как и допамин, может вызывать повышение потребности миокарда в кислороде и усугубить ишемию, что опасно возникновением аритмий. В связи с этим важно титровать дозу препарата до минимального уровня, необходимого для улучшения тканевой перфузии. Для пациентов с кардиогенным шоком по типу низкого сердечного выброса для усиления сердечных сокращений с меньшим риском аритмий добавляют инотропное средство добутамин. Однако добутамин может вызывать вазодилатацию, следовательно, его следует применять у пациентов с менее выраженной гипотензией или в комбинации с вазопрессором для улучшения СВ при тяжёлой гипотензии [15]. При использовании адреналина сердечный выброс увеличивается, однако при использовании высоких доз, в результате роста ОПСС и постнагрузки, сердечный выброс снижается. Также повышается риск ишемии вследствие роста потребности в кислороде.

Лечение септического шока тоже требует назначения средств с вазопрессорным действием. Это связано с необходимостью воздействия на периферические альфа-рецепторы и последующей вазоконстрикцией. Традиционно наиболее часто используемым средством в клинической практике является норадреналин. Целевое среднее артериальное давление принимается ≥ 65 мм.рт.ст. Однако недостаточность данных о безопасности титрования среднего артериального давления (САД) до 80 – 90 мм. рт. ст. из-за существующего риска нарушения перфузии органов вследствие чрезмерной вазоконстрикции, ставят целевые цифры под сомнение. Альтернативной конечной точкой является титрование до уровня САД, обеспечивающего адекватную перфузию органов-мишеней (например, поддержание диуреза, оптимизация внутрибрюшного перфузионного давления) [15].

В результате при назначении норадреналина, в отличие от допамина, у пациентов с септическим шоком наблюдается более надёжное улучшение гемодинамических параметров, особенно среднего артериального давления и диуреза [16]. При рефрактерном септическом шоке применяют гидрокортизон.

Кроме применения вазопрессоров при септическом шоке важно своевременное назначение хирургической санации очага инфекции, адекватной антимикробной терапии, поэтому микробиологические образцы должны быть взяты как можно раньше при поступлении пациента [13].

Для лечения сепсис-индуцированной дисфункции миокарда применяют инотропные средства (добутамин, милринон) [16].

Лечение дистрибутивного шока варьируется в зависимости от его конкретной формы.

1. Если причиной дистрибутивного шока является генерализованная анафилактическая реакция, то на первое место выходит адреналин (вазопрессор, стабилизатор тучных клеток) и большие дозы глюкокортикостероидов (до 1000 мг преднизолона в сутки); определённую роль могут играть и антигистаминные препараты.

2. Если дистрибутивный шок имеет нейрогенное происхождение, то основным методом лечения является инфузионная волемическая реанимация, однако отсутствуют доказательства, определяющие оптимальную конечную точку реанимации и целевое САД для профилактики гипотензивной ишемии спинного мозга. При недостаточном ответе на инфузионную реанимацию следует начать введение вазопрессоров с альфа- и бета-адренергической активностью, чтобы компенсировать потерю симпатического тонуса и обеспечить хронотропную поддержку сердца [15].

3. При подтверждении шока, связанного с острой надпочечниковой недостаточностью, проводят заместительную терапию гидрокортизоном или флудрокортизоном. Стандартная инфузионная и вазопрессорная терапия без введения гидрокортизона в данном случае неэффективна.

4. При дистрибутивном шоке, связанном с интоксикацией вазодилататорами, проводится вазопрессорная терапия (если адекватная инфузионная терапия неэффективна). Препаратом выбора служит норадреналин, альтернатива – фенилэфрин.

Заключение

Таким образом, современный подход к применению инотропов и вазопрессоров основан на точной дифференциальной диагностике типа шока, использовании препаратов с наилучшим

профилем эффективности и безопасности для конкретного гемодинамического нарушения, тщательном титровании до индивидуальных показателей тканевой перфузии и готовности к рациональной комбинированной терапии для коррекции сочетанных нарушений.

Список литературы

1. Cheatham M.L., Block E.F.J. Smith H.G., Promes J.T. Shock: An Overview. Orlando Regional Medical Center; 2014.

2. The British Medical Association Illustrated Medical Dictionary. A Dorling Kindersley Book; 2022.

3. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Т. 1.

4. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3-х томах/ Гл.ред. Б.В. Петровский. – М.: Советская энциклопедия; 1984. Т. 3.

5. Schrage B., Becher P.M., Goßling A., Savarese G., Dabboura S., Yan I., Beer B., Söffker G., Seiffert M., Kluge S., Kirchhof P., Blankenberg S., Westermann D. Temporal trends in incidence, causes, use of mechanical circulatory support and mortality in cardiogenic shock // ESC Heart Failure. 2021: 8: 1295-1303. doi: 10.1002/ehf2.13202

6. Amado J., Gago P., Santos W., Mimoso J., Jesus I.de Cardiogenic Shock: Inotropes and Vasopressors // Rev Port Cardiol; 2016. 35(12): 681-695.

7. Samsky M.D., Morrow D.A., Proudfoot A.G., Hochman J.S., Thiele H., Rao S.V. Cardiogenic Shock After Myocardial Infarction A Review // JAMA; 2021: 326(18): 1840-1850.

8. Vahdadpour C., Collins D., Goldberg S. Cardiogenic Shock // Journal of American Heart Association; 2019: 8(8). doi: 10.1161/JAHA.119.011991

9. Григорьев Е.В., Баутин А.Е., Киров М.Ю., Шукевич Д.Л., Корнелюу Р.А., Кецкало М.В., Левит А.Л., Ефремов С.М., Бабаев М.А., Пиотенк А.А. Кардиогенный шок. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова; 2025. № 1. С. 7-31. doi.org/10/21320/1818-474X-2025-1-7-31

10. Singer M., Deutschman C.S., Seymour Ch.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock // JAMA; 2016: 315(8): 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

11. Киселевский М.В., Громова Е.Г., Фомин А.М. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация. М.: Практическая медицина; 2021.

12. Jancovic R., Stojanovic M. Vasopressors and Inotropes in Sepsis // LIJEČ VJESN; 2024:146: 437-443. URL: https://hrcak.srce.hr/file/473049 doi.org/10.26800/LV-146-11-12-9

13. Guarino M., Perna B., Cesaro A.E., Maritati M., Spampinato M/D/, Contini C., Giorgio R. Update on Sepis and Septic Shock in Adult Patients: Management in Emergency Department // J Clin Med; 2023: 12. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10179263/ doi: 10.3390/jcm12093188

14. Advanced Haemodynamic Monitoring: Basics and New Horizons / ed. by Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Saugel B. – Springer Nature Switzerland, 2021. (e-book) URL: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-71752-0 doi.org/10.1007/978-3-030-71752-0

15. Vasopressor and Inotrope Usage in Shock; 2019. URL: https://surgicalcriticalcare.net/Guidelines/Vasopressors%20and%20Inotropes%20in%20Shock%202019.pdf

16. Pollard S., Edwin S.B., Alaniz C. Vasopressor and Inotropic Management of Patients With Septic Shock // Pharmacy and Therapeutics. 2015. Vol. 40: 7: 438-450. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185405/ doi:10.1001/jama.2021.18323

УДК 616-074-57.083.3

РОЛЬ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP27 КАК МАРКЕРА РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.А. Рожкова, С.В. Панкратьев
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
Кафедра патологической физиологии
Научный руководитель: доцент **М.В. Попугайло**

Резюме

Белки теплового шока (HSP) являются универсальной реакцией клетки на стрессовое воздействие. По уровню их экспрессии в сыворотке крови можно судить о патологических процессах, протекающих в организме. Цель: проанализировать публикации, посвященные использованию малых белков теплового шока в качестве маркеров разных когорт больных. Материал и методы: было отобрано 20 наиболее значимых исследований за последние 10 лет в отечественных и зарубежных научных базах. Результаты: отмечено важное значение HSP27 при течении сердечно-сосудистых заболеваний как связанных с метаболическим синдромом, так и независимых от него. При опухолевых процессах всегда наблюдается повышение уровня экспрессии, однако повышенный уровень может говорить и о благоприятном, и о худшем прогнозе. Выводы: наиболее рационально использование уровня экспрессии HSP27 в качестве прогностического критерия в комбинации с другими лабораторно-диагностическими маркерами.

Ключевые слова: белки теплового шока, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, прогноз.

Введение

Белки теплового шока (HSP) - группа специфических молекул, которые активно синтезируются в ответ как на внешние раздражители, например, высокие температуры, органические соединения, тяжелые металлы, микроорганизмы, так и на внутренние, гормоны стероидные и ростовые факторы, воспалительные и аутоиммунные процессы. Синтез HSP- универсальный механизм реакции клетки на стресс. Белки теплового шока выполняют множество различных функций: сворачивание белковых молекулы третичную структуру, репарация и элиминация денатурированных белков, смягчение действия стероидных гормонов, ингибирование стресс-индуцированного апоптоза, восстановление поврежденной ДНК [1].

В современной литературе выделяют пять классов белков, в зависимости от их молекулярной массы HSP: HSP100, 90, 70, 60 и sHSP. В данной работе акцент будет сделан на роль малых белков теплового шока.

Малые белки теплового шока (sHSP)- группа полипептидов с молекулярной массой от 12 до 43кДа, имеющих в своей структуре высоко консервативный участок – кристаллиновый домен. По месту экспрессии условно выделяют три группы белков: высокоспецифичный αA-кристаллин (хрусталик глаза), повсеместно секретируемые белки (HSP25,27, αB-кристаллина) и белки, характерные в основном для мышечной ткани (HSPb7 наиболее специфичен для сердечной мышечной ткани). Данное разделение весьма условно, так как наибольшее количество любых белков sHSP синтезируется в мышечных тканях. При действии повреждающего фактора малые белки теплового шока выполняют функции молекулярных шаперонов и предотвращают агрегацию частично денатурированных белков. Малые белки теплового шока играют роль молекулярных шаперонов и предотвращают агрегацию частично денатурированных белков в результате как действия повреждающего фактора, так и неправильной сборке молекулы. Малые белки выполняют роль резервуара, но не способны восстановить поврежденную конфигурацию. Динамичность системы малых белков теплового шока, их участие в патогенезе и распространенность во многих тканях позволяют предполагать использование данных молекул в качестве нового элемента лабораторной диагностики.

Цель обзора — проанализировать публикации, посвященные использованию малых белков теплового шока в качестве маркеров разных когорт больных.

Материал и методы: был проведен анализ научных публикаций в базах PubMed, Elibrary, Google Академия. Критериями включения были: глубина поиска - 10 лет, наличие ключевых слов - малые белки теплового шока, маркеры, HSP27, соответствие целей и задач исследования идее нашей работы. Всего в итоговый список литературы было включено 20 работ.

Результаты и их обсуждение

Метаболический синдром отражает факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ возможного участия малых белков теплового шока в различных процессах данного синдрома позволит использовать HSP как биомаркеры для оценки рисков развития ССЗ.

Рачков А.А. показали антиатерогенный эффект HSP27 - с возрастом и наступлением менопаузы его секреция снижается, что способствует развитию атеросклероза, который в свою очередь запускает процессы различных сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение уровня белка теплового шока в крови после физических нагрузок значимо снижали воспалительные реакции и риск возникновения сердечных заболеваний [2].

Kargari M. и соавт. измерили уровни антител к HSP27 в сыворотке крови у 993 пациентов, набранных из когортного исследования инсульта и атеросклеротических заболеваний сердца в Мешхеде (MASHAD). Уровни антител к HSP27 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ожирением, чем у лиц без ожирения. Согласно общей линейной модели, концентрации антител к HSP27 также были напрямую связаны с ИМТ и липидемией. Следовательно, уровни антител к HSP27 были связаны с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и могли служить возможным биомаркером, используемым для стратификации риска у пациентов с ожирением [3].

Sneha Jakhotia и соавт. провели исследование на группе из 754 человек, из которых 247 контрольная группа, 195 человек с сахарным диабетом второго типа, 123 человека с диабетической ретинопатией, 80 человек с диабетической нефропатией и 109 человек с диабетической нейропатией. Уровни HSP27 в плазме измерялись методом ИФА. Средний уровень HSP27 в плазме был выше в группе диабетической нефропатии (631,5±355,2) по сравнению с контрольной группой (496,55±308,54), группой диабета (523,41±371,01), группой диабетической ретинопатии (494,60±391,48) и группой диабетической нейропатии (455,21±319,74) с p-значением 0,018. Анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) для HSP27 в группе диабетической нефропатии показал площадь под кривой (AUC) 0,617. Корреляционный анализ Спирмена показал положительную корреляцию HSP27 в плазме с креатинином в сыворотке (p=0,053, r-значение 0,083). Пол, возраст и ИМТ не влияли на уровень HSP27 в плазме. Данное исследование доказывает возможность клинического применения HSP27 как маркера микрососудистого осложнения сахарного диабета, а именно диабетической нефропатии[4].

Denise M S van Marion и др. в своей работе на четырех группах пациентов -контрольная группа, пароксизмальная, персистирующая и длительно персистирующая фибрилляция предсердий- измеряли уровни HSPB1, HSPA1, HSPB7 и HSPD1 до и после оперативного вмешательства на сердце в правом и левом ушках предсердия. Уровни в правом ушке HSPA1 и HSPA5 связаны с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий. Кроме того, уровни HSPB1 в правом ушке и HSPA5 в левом ушке могут прогнозировать рецидив фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших операцию по поводу аритмии. Однако, определить конкретную фазу фибрилляции в сравнении с контрольной группой не удалось [5].

Под влиянием воспалительного или метаболического стресса в кардиомиоцитах развивается клеточный стресс, который повышает экспрессию белков теплового шока, преимущественно HSP70, HSP27 и HSP60 и стимулирует их выход во внеклеточное пространство. Здесь HSP70 и HSP27 стимулируют выделение альфа ФНО, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 бета, те группу провоспалительных цитокинов. В свою очередь HSP60 активирует бета TGF, ИЛ-10, ИЛ-4, обладающих противовоспалительным эффектом. Нарушение равновесия данных процессов в сторону провоспаления еще больше усиливает секрецию БТШ. Таким образом, независимо от этиологии внешнего стресса, развивается сердечная недостаточность [6]. В работу Denise Traxler и соавт. были включены 113 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у 37 пациентов (32,7%) произошла сердечно-сосудистая смерть или незапланированная госпитализация по поводу обострения СН. Анализ Каплана-Мейера показал, что у пациентов с повышенными уровнями sST2,

HSP27 и hsCRP прогноз значительно хуже (p <0,001). Использование комбинации из трех данных биомаркеров оказалось более эффективным в независимом прогнозировании риска события (один высокий уровень против двух высоких: HR = 4,5, 95% CI: 1,3-15,5, p = 0,018; и один высокий уровень против всех высоких: HR = 9,8, 95% CI: 2,8-34,3, p <0,001), как показано в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса. Однако панель биомаркеров не предсказывала общую 15-летнюю смертность, в отличие от повышенных уровней HSP27 (p = 0,012). Значит, использование HSP27 в качестве биомаркера ухудшения ХСН эффективно в комбинации с другими молекулами, а сам белок способен давать прогноз общей смертности от ХСН [7].

Тимофеев Ю. С. и соавт. провели анализ взаимосвязи концентраций HSP27, HSP70 и HSPb7 при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) и исходами острой декомпенсации (ОДСНсФВ). Выборка включала 120 больных (возраст 50-90 лет) в состоянии острой декомпенсации и 20 пациентов в стадии компенсации. Биомаркеры определялись методом ИФА. Наблюдение длилось 1.5 года. Медианные сывороточные уровни HSP27, HSP70 и HSPb7 выше у пациентов с декомпенсированной ХСНсФВ. Повышенные исходные уровни HSP70 (>3,5 нг/мл) и HSPb7 (>1321 пг/мл) у пациентов с ОДСНсФВ имеют пониженный прогноз общей выживаемости. Статистически значимые корреляции были выявлены только для HSP70 HSPb7. Выявленная связь позволяет рассматривать белки теплового шока как показатели прогностических маркеров ХСНсФВ [8].

Michael H Chiu и соавт. исследовали HSP27 при развитии острого респираторного дистресс синдрома, связанного с вирусом SARS-CoV-2 и несвязанного с COVID-19 этиологическим факторами. В когорту было включено 68 пациентов, у 46 ОРДС ассоциирован с COVID-19, у 22-другая этиология. Уровень HSP27 в плазме крови, антитела к HSP27 (AAB) и профили цитокинов были измерены на 1-й и 3-й дни поступления в отделение интенсивной терапии наряду с клиническими показателями исхода заболевания. У пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС наблюдались значительно более высокие уровни HSP27 в плазме и более высокое соотношение HSP27: AAB как на 1-й, так и на 3-й день поступления. Клинически это выражалось более выраженной воспалительной реакцией и тяжелой гипоксической дыхательной недостаточностью. Следовательно, белок HSP27 пригоден для использования в качестве биомаркера прогрессирующего заболевания при COVID-19-ассоциированном ОРДС [9].

Другим важным разделом изучения белков теплового шока является онкология. Целью Sun Ah Shin и соавт. было определение взаимосвязи между экспрессией адипофилина и HSP27 и клинико-патологическими характеристиками в выборке из 230 случаев первичной аденокарциномы дегкого. Экспрессия адипофилина чаще встречалась у мужчин и при солидном гистологическом типе. Она коррелировала с экспрессией HSP27. У пациентов с адипофилин-позитивной аденокарциномой наблюдалась более короткая выживаемость без прогрессирования (ВБП) (медиана ВБП 17,2 месяца против 18,4 месяца) в однофакторном анализе выживаемости, тогда как позитивность HSP27 коррелировала с благоприятной общей выживаемостью и ВБП [10]. Повышенная экспрессия HSP27 может оцениваться при благоприятном течении аденокарциномы легкого.

Piotr Bodzek и соавт. выявили корреляцию между концентрацией антител класса IgG к белкам HSP27 и HSP60 в сыворотке крови пациентов с раком эндометрия и шейки матки и проанализировать концентрации в зависимости от стадии рака. В исследование были включены 59 женщин с аденокарциномой эндометрия и 36 женщин с раком шейки матки, контрольная группа состояла из 54 здоровых женщин. Концентрации антител класса IgG к исследуемым белкам теплового шока определялись иммуноферментным анализом. При анализе было выявлено статистически значимое увеличение концентрации антител IgG к HSP27 в сыворотке крови при обеих раковых заболеваниях по сравнению с контрольной группой. Сопоставление исследуемых групп по концентрации антител IgG к HSP60 дало схожие цифровые значения. Медианная концентрация антител IgG к HSP27 в сыворотке крови у пациенток с раком эндометрия не коррелировала со стадией FIGO. При раке шейки матки наблюдалась обратная корреляция между концентрацией этих антител и стадией FIGO. Таким образом, определение концентрации антител к HSP27 может помочь в выявлении рака шейки матки и эндометрия [11].

В другом исследовании эта же группа авторов изучала корреляцию между наличием HSP27 в сыворотке и стадией рака яичников. В исследование были включены 2 группы: 52 женщины с раком

яичников и 25 здоровых женщин. Уровни HSP27 в исследуемых сыворотках определяли иммуноферментным методом (ELISA). Анализ положительных значений показал, что на всех клинических стадиях рака яичников (FIGO), за исключением 1-й стадии, HSP27 был значительно выше, чем в контрольной группе, а на 4-й стадии — значительно выше, чем на 1-й, 2-й и 3-й стадиях. Однако, как у нелеченных пациенток, так и у пациенток после химиотерапии средний уровень HSP27 был значительно выше, чем в контрольной группе. Была показана прямая зависимость между уровнем белка теплового шока 27 и клинической стадией рака яичников, что позволяет рассматривать его в качестве маркера при данном заболевании [12].

Публикации, касающиеся рака молочной железы и HSP27, не дают однозначного ответа о применении данного биомаркера как связанного с благоприятным течением или агрессивным фактором заболевания. Philip R Quinlan сравнивала экспрессию HSP27 с известными клинико-патологическим маркерами у пациенток с раком молочной железы. Выборка включала 248 образцов тканей пациенток на предмет экспрессии белка HSP27 и фосфорилированного HSP27 (HSP27-82pS). Высокие уровни белка HSP27 были значимо связаны с экспрессией рецепторов ER и PR. HSP27-82pS ассоциирован с наилучшей выживаемостью пациентов (критерий лог-ранга) [13].

Yixuan Zhuang и соавт. проанализировали образцы опухолей от 103 пациентов с диагнозом местнораспространенного рака молочной железы, получавших неоадъювантную химиотерапию с помощью иммуногистохимического исследования HSP27 и ТороIIα. Повышенный уровень HSP27 указывает на плохой прогноз у пациентов с раком молочной железы (критерий лог-ранга P = 0,002 и 0,004 для безрецидивной выживаемости и общей выживаемости соответственно). Опухоли с высокой экспрессией ТороIIα (ТороIIα+) реже экспрессировали HSP27 (HSP27+), в отличие от опухолей с отрицательной экспрессией ТороIIα (31,1% против 86,2%, P <0,001), а анализ выживаемости показал, что у пациентов с опухолями HSP27+ и ТороIIα- наблюдались значительно более низкие показатели безрецидивной выживаемости и общей выживаемости (критерий лог-ранга P < 0,001 и 0,001 соответственно) по сравнению с тремя другими группами [14]. Следовательно, требуются дальнейшие исследования в данной области для уточнения значения белка при каждом типе рака молочной железы.

Значение белков теплового шока в онкологии поджелудочной железы имеет также неоднозначное значение. Pavel Hrabák и соавт. исследовали возможность использования HSP27 для выявления неинвазивных биомаркеров неметастатического рака поджелудочной железы. Был проведен анализ крови 186 пациентов: РПЖ n=28; сахарный диабет n=60; хронический панкреатит n=47; здоровые контрольные лица n=51- на наличие 58 потенциальных биомаркеров. Их эффективность в выявлении рака поджелудочной железы сравнивалась с CA19-9 с помощью анализа Random-forest. Панель (CA19-9, AAT, IGFBP2, альбумин, ALP, Reg3A, HSP27), превосходит CA19-9 в дифференциации РПЖ от СД (AUC 0,92 против 0,82). Комбинация биомаркеров в большинстве случаев лучше идентифицирует рак поджелудочной железы, чем CA19-9 [15].

Mitsuru Okuno и соавт. ретроспективно оценили 49 образцов биопсии тканей рака поджелудочной железы, полученных до начала терапии. Анализ корреляций проводился между HSP27 и клинико-патологическими характеристиками. Зависимости между гистологическим типов и уровнем белка в сыворотке выявлено не было, однако медиана выживаемости была значительно выше у пациентов с высоким уровнем p-HSP27 (275 дней, n = 18), чем у пациентов с низким уровнем p-HSP27 (205 дней, n = 31) (P = 0,0158). Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что низкий уровень p-HSP27 предсказывает худший прогноз. Это позволяет использовать экспрессию p-HSP27 для прогнозирования исхода рака поджелудочной железы [16].

Полученные данные подтверждает другое исследование. Richard Drexler и др. сопоставили результаты иммуногистохимического анализа экспрессии фосфорилированного и дефосфорилированного HSP27 с клинико-патологическими данными, безрецидивной выживаемостью (DFS) и общей выживаемостью (OS) у 106 пациентов с раком поджелудочной железы, перенесших хирургическое вмешательство. Экспрессия HSP27 была значительно ниже у пациентов с более короткой общей выживаемостью (p = 0,006) и выживаемостью без прогрессирования заболевания (p <0,0001). Более высокая экспрессия HSP27 была связана с лучшим ответом на гемцитабин в группе пациентов, перенесших резекцию и не имеющих метастазов (p = 0,001). Кроме того, экспрессия HSP27 была снижена у пациентов, страдающих метастазами на

момент операции (p <0,001), и в недифференцированных опухолях (p = 0,007). В отличие от этого, pHSP27-Ser15, -Ser78 и -Ser82 не были связаны ни с одним из показателей выживаемости в исследуемой популяции [17].

Gabriella Gruden и др. в своей работе попытались выявить связь между уровнями антител к HSP27и гепатоцеллюлярной карциномой. На трех группах людей- 71 с гепатоцеллюлярной карциномой, 80 с заболеванием печени и 38 здоровых измеряли уровни антител с помощью ИФА. У пациентов с хроническим активным гепатитом или циррозом уровень антител к HSP27 был значительно выше у лиц с положительным анамнезом алкоголизма (p = 0,03) [18]. Похожие результаты были получены и в других работах [19], что не дает предполагать использование белка в качестве биомаркера при хронических заболеваниях печени.

При оценке прогностического значения экспрессии HSP27 и менина с учетом клинико-патологических особенностей рака предстательной железы. В исследовании были включены 73 пациента с раком предстательной железы и 80 здоровых лиц, измерялись уровни белков как в сыворотке крови, так и в тканях. Экспрессия HSP27 в сыворотке крови коррелировала с его экспрессией в тканях у всех пациентов с раком предстательной железы. Результаты показали положительную корреляцию между HSP27 и менином как в сыворотке (r = 0,269; p = 0,021), так и в тканях (r = 0,561; p <0,0001). При агрессивном раке предстательной железы наблюдалась положительная корреляция между экспрессией HSP27 и менином в сыворотке (r = 0,664; R = 0,441; p = 0,001). Корреляция между экспрессией HSP27 и менином в тканях была обнаружена только у пациентов с агрессивным раком предстательной железы (r = 0,606; R = 0,367; p = 0,004). Выживаемость была проиллюстрирована кривыми Каплана-Мейера; повышенная экспрессия HSP27 и менина коррелировала с более короткой выживаемостью пациентов с раком предстательной железы (p = 0,001 и p <0,0001 соответственно). Всё это предполагает потенциальную роль данных молекул в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [20].

Выводы

Повышение уровня экспрессии малых белков теплового в большинстве случаев связано с ухудшением прогноза состояния пациента, однако были отмечены и случаи его улучшения, например, при раке поджелудочной железы и молочной железы, аденокарциноме легкого. Не было выявлено зависимости между уровнем HSP27 в сыворотке крови и стадией заболевания, за исключением рака яичников. Комбинации с другими молекулярными маркерами давали наибольшую диагностическую точность. Необходимы дальнейшие исследования по сопоставлению уровня HSP27 в сыворотке крови и общим прогнозом.

Список литературы

1. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., «Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению», *Биомедицина*, т. 16, вып. 2, сс. 60–67, 2020.

2. Рачков А.А., Олейникова А.С., Боролисова А.И., Мирзошарипов И.И., Махьянов Р.Р., Кадочникова С.А., Хайруллина Л.А., Абуталимова Х.Б., Зимин Р.О., Мердалиева Н.Ф, Покидов К.Б., Нелюбина Д.А., Бойко Д.О., Харченко С.А., «Молекулярные механизмы действия белка теплового шока 27 в условиях физических нагрузок и его роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, т. 24, вып. 3, сс. 157–172, июл. 2025, doi: 10.17816/rjpbr657473.

3. Kagri M., Tavassoli S., Avan A., Ebrahimi M., Azarpazhooh M.R., Asoodeh R., Nematy M., Hassanian S. M., Rahmani F., Mohammadzade E., Esmaeili H., Moohebati M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M., Parizadeh S.M.R., «Relationship between serum anti-heat shock protein 27 antibody levels and obesity», *Clin Biochem*, т. 50, вып. 12, сс. 690–695, авг. 2017, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.015.

4. Jakhotia S., Sivaprasad M., Shalini T., Reddy P.Y., Viswanath K., Jakhotia K., Sahay M., Reddy G.B., «Circulating levels of HSP27 in microvascular complications of diabetes: Prospects as a biomarker of diabetic nephropathy», *Journal of Diabetes and its Complications*, т. 32, вып. 2, сс. 221–225, фев. 2018, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.004.

5. Marion D.M.S., Ramos K.S., Lanters E.A.H., Bulte L.B.T., Bogers A.J.J.C., Groot N.M.S., Brundel B.J.J.M., «Atrial heat shock protein levels are associated with early postoperative and persistence of atrial fibrillation», *Heart Rhythm*, т. 18, вып. 10, сс. 1790–1798, окт. 2021, doi: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1194.

6. Тимофеев Ю.С., Афаунова А.Р., Метельская В.А., Иванова А.А., Джиоева О.Н., Драпкина О.М., «Белки теплового шока — потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности», *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, т. 23, вып. 4, сс. 106–114, 2024, doi: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3938.

7. Traxler D., Zimmermann M., Simander E., Veraar C.M., Moser B., Mueller T., Mildner M., Dannenberg V., Lainscak M., Jug B., Ankersmit H.J., «The inflammatory markers sST2, HSP27 and hsCRP as a prognostic biomarker panel in chronic heart failure patients», *Clin Chim Acta*, т. 510, сс. 507–514, ноя. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.07.050.

8. Timofeev Yu.S., Vedenikin T. Yu., Afaunova A.R., Zamyatin R.A., Metelskaya V.A., Dzhioeva O.N., Ivanova A.A., Neshkova E.A., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M., «Heat shock proteins in the assessment of the course and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction», *Russ J Cardiol*, т. 30, вып. 4, с. 6317, май 2025, doi: 10.15829/1560-4071-2025-6317.

9. Chiu M.H., Gershkovich B., Yu I.-L., O'Brien E.R., Deng J., McDonald B., «Heat shock protein 27 in the pathogenesis of COVID-19 and non-COVID acute reSPiratory distress syndrome», *Cell Stress and Chaperones*, т. 28, вып. 6, сс. 877–887, ноя. 2023, doi: 10.1007/s12192-023-01381-6.

10. Shin S.A., Na H.Y., Choe J.Y., Chung D., Park M., Oh S., Kim J.E., «The Expression of Adipophilin Is Frequently Found in Solid Subtype Adenocarcinoma and Is Associated with Adverse Outcomes in Lung Adenocarcinoma», *J Pathol Transl Med*, т. 52, вып. 6, сс. 357–362, ноя. 2018, doi: 10.4132/jptm.2018.09.13.

11. Bodzek P., Szymala B., Damasiewicz-Bodzek A., Janosz I., Witek L., Olejek A., «Are IgG antibodies to heat shock proteins HSP27 and HSP60 useful markers in endometrial cancer and cervical cancer?», *Ginekol Pol*, т. 92, вып. 11, сс. 760–766, ноя. 2021, doi: 10.5603/GP.a2021.0060.

12. Bodzek P., Damasiewicz-Bodzek A., Janosz I., Witek L., Olejek A., «Heat shock protein 27 (HSP27) in patients with ovarian cancer», *Ginekol Pol*, т. 92, вып. 12, сс. 837–843, 2021, doi: 10.5603/GP.a2021.0061.

13. Quinlan P.R., Figeuredo G., Mongan N., Jordan L.B., Bray S.E., Sreseli R., Ashfield A., Mitsch J., van den Ijssel P., Thompson A.M., Quinlan R.A., «Cluster analyses of the TCGA and a TMA dataset using the coexpression of HSP27 and CRYAB improves alignment with clinical-pathological parameters of breast cancer and suggests different epichaperome influences for each sHSP», *Cell Stress Chaperones*, т. 27, вып. 2, сс. 177–188, мар. 2021, doi: 10.1007/s12192-022-01258-0.

14. Zhuang Y., Zhang F., Xu Y., He L., Huang W., Hong C., Cui Y., «Evaluating the expression of heat shock protein 27 and topoisomerase II α in a retroSPective cohort of patients diagnosed with locally advanced breast cancer and treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapies», *Front Oncol*, т. 13, с. 1067179, 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1067179.

15. Hrabák P., Šoupal J., Kalousová M., Krechler T., Vočka M., Hanuš T., Petruželka L., Svačina Š., Žák A., Zima T., «Novel biochemical markers for non-invasive detection of pancreatic cancer», *Neoplasma*, т. 69, вып. 2, сс. 474–483, мар. 2022, doi: 10.4149/neo_2022_210730N1075.

16. Okuno M., Yasuda I., Adachi S., Nakashima M., Kawaguchi J., Doi S., Iwashita T., Hirose Y., Kozawa O., Yoshimi N., Shimizu M., Moriwaki H., «The significance of phoSPhorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer», *Oncotarget*, т. 7, вып. 12, сс. 14291–14299, мар. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.7424.

17. Drexler R., Wagner K.C., Küchler M., Feyerabend B., Kleine M., Oldhafer K.J., «Significance of unphosphorylated and phosphorylated heat shock protein 27 as a prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma», *J Cancer Res Clin Oncol*, т. 146, вып. 5, сс. 1125–1137, май 2020, doi: 10.1007/s00432-020-03175-0.

18. Gruden G., Carucci P., Barutta F., Burt D., Ferro A., Rolle E., Pinach S., Abate M.L., Campra D., Durazzo M., «Serum levels of anti-heat shock protein 27 antibodies in patients with chronic liver disease», *Cell Stress Chaperones*, т. 26, вып. 1, сс. 151–157, янв. 2021, doi: 10.1007/s12192-020-01164-3.

19. Eto D., Hisaka T., Horiuchi H., Uchida S., Ishikawa H., Kawashima Y., Kinugasa T., Nakashima O., Yano H., Okuda K., Akagi Y., «Expression of HSP27 in Hepatocellular Carcinoma», *Anticancer Res*, т. 36, вып. 7, сс. 3775–3779, июл. 2016.

20. Bourefis A., Berredjem H., Djeffal O., Le T.K., Giusiano S., Rocchi P., «HSP27/Menin Expression as New Prognostic Serum Biomarkers of Prostate Cancer Aggressiveness Independent of PSA», *Cancers (Basel)*, т. 14, вып. 19, с. 4773, сен. 2022, doi: 10.3390/cancers14194773.

УДК616.211-005.5-076:612.42.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ИММУННОГО ОТВЕТА

М.И. Сердцев, Т.М. Маниковская, Е.В. Егорова, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.Н. Цыбиков

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Кафедра патологической физиологии

Кафедра отоларингологии

Резюме

Хронический риносинусит с полипами носа (ХРСсП) представляет собой гетерогенное заболевание, в основе которого могут лежать различные иммунопатологические механизмы. Целью исследования было количественное определение субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХРСсП в зависимости от типа иммунного ответа.

В проспективное исследование включено 40 пациентов с ХРСсП и 20 лиц группы контроля. Методом кластерного анализа все больные были разделены на две группы: с Т-хелперным 2 типом ответа (Тх2) и не-Тх2 типом. Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии.

Установлено, что при сохранном общем количестве лимфоцитов выявляются значимые различия в Т-клеточном звене. Для пациентов с не-Тх2 ответом характерно повышение абсолютного числа CD3+-лимфоцитов и Т-хелперов, а также накопление клеток центральной (Tcm) и эффекторной памяти (Tem) по сравнению с группой Тх2-ответа. Напротив, при Тх2-фенотипе наблюдается относительное снижение данных показателей, что, вероятно, связано с миграцией клеток в слизистую оболочку носа.

Наибольшие межгрупповые различия выявлены по пулам Т-клеток памяти, что позволяет рассматривать Tcm и Tem в качестве потенциальных биомаркеров для дифференциации эндотипов ХРСсП и персонализации терапии.

Ключевые слова: хронический риносинусит с полипами носа; Т-лимфоциты; субпопуляции Т-клеток памяти.

Хронический риносинусит (ХРС) – это воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, длящееся не менее 12 недель или имеющее более четырех рецидивов в год [1]. ХРС подразделяется на две группы: ХРС с полипозом носа (ХРСсП) и ХРС без полипоза носа (ХРСбезП) [2]. ХРСсП может быть дополнительно подразделен на два эндотипа в зависимости от гистологических данных, свидетельствующих об эозинофильной или неэозинофильной клеточной инфильтрации. Среди пациентов европеоидной расы в Европе и США наиболее распространенным подтипом является эозинофильный, тогда как у пациентов азиатского происхождения чаще всего развиваются неэозинофильные полипы носа [3]. До сих пор ведутся дискуссии о потенциальных причинах возникновения полипов в носу, включая хроническую воспалительную реакцию слизистой оболочки носа [4], анатомические вариации, приводящие к сужению оттоков [5], или аллергический диатез [6-7], изменение микробиома кишечника [8].

Считается, что белки микрофлоры полости носа индуцируют привлечение Т-лимфоцитов в слизистую оболочку носа. Помимо изменения в общем количестве привлеченных Т-лимфоцитов фиксируются изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов, особенно Т-регуляторных, клетках центральной и эффекторной памяти [9].

Фундаментальное эволюционное преимущество иммунологической памяти заключается в способности организма быстрее и эффективнее реагировать на повторную встречу с патогенами. Широкое распространение антител в тканях делает это относительно легким для гуморального иммунитета, однако Т-лимфоциты действуют локально, что требует их локализации в местах инфекции для контроля патогенов. Существует как минимум три способа осуществления этого контроля: два из этих механизмов основаны на эффективной сети рециркуляции лимфоцитов, так что

клетки памяти, перемещающиеся через лимфоидные ткани или рециркулирующие через нелимфоидные ткани и кровь, обследуют организм на наличие инфекционных агентов. Альтернативная стратегия заключается во внедрении Т-клеток памяти в ткани (включая ключевые барьерные участки, такие как слизистые, кожа, легкие, кишечник) в виде Т-клеток памяти, которые находятся в течение длительного времени in situ без обмена с циркулирующим пулом. Этот последний механизм жертвует способностью распределять клетки памяти по всему организму, но позволяет им направлять свой контроль на определенные области, где они будут немедленно доступны в случае локального проникновения патогена [10].

Наивные Т-лимфоциты, следуя установленному алгоритму этапов миграции, в ходе которого клетки попадают во вторичные лимфоидные органы из циркулирующей крови, проникают через Т-клеточные зоны лимфатических узлов или белую пульпу селезенки, а затем возвращаются в кровообращение через лимфатические или кровеносные сосуды. Однако, после распознавания TCR активированный Т-лимфоцит сталкивается с рядом решений о том, вернется ли он к кочевому существованию наивных Т-клеток или станет резидентным в тканях [11].

Число Т-лимфоцитов центральной памяти превышает количество наивных Т-клеток с той же специфичностью, что повышает вероятность специфических взаимодействий Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками и величину ответа [12].

Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов зависит не только от причины развития полипов носа, но и от основного звена патогенеза этого патологического процесса.

Целью данного исследования было количественное определение субпопуляций Т-клеток в периферической крови у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами носа.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование было включено 40 пациента с верифицированным диагнозом хронического полипозного риносинусита (ПРС, МКБ-10: J33.0-J33.9), находившихся на лечении в лор-отделении ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита. Диагноз подтверждался данными эндоскопии носовой полости и компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП). Контрольную группу составили 20 пациентов без ХПРС и значимой сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Медиана возраста в контрольной группе составила 44,0 [37,0; 54,0] года, в основной группе – 50,0 [43,5; 65,0] года.

Критериями не включения в исследование являлись: возраст <18 или >80 лет; прием системных кортикостероидов в предшествующие 3 месяца; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); тяжелые психические расстройства; беременность и лактация; иммунодефицитные состояния; системные заболевания (саркоидоз, муковисцидоз, васкулиты); нестабильная сердечно-сосудистая патология; некомпенсированный сахарный диабет; ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты В и С; онкологические заболевания; декомпенсированная почечная или печеночная недостаточность.

Критериями исключения – отказ от участия в исследовании, отсутствие иммунокомпетентных клеток в тканях полипа при гистологическом исследовании (2 человека).

Все обследуемые пациенты были распределены по иммунным фенотипам методом кластерного анализа (k-means) на 2 группы: Кластер 1 (Th2-фенотип), Кластер 2 (не Th2-фенотип). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №104 от 11.11.2020).

Изучали численный состав субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови больных ПРС по сравнению с группой контроля на проточном цитофлюориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США). Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi 2.3.28. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. При распределении признаков, отличных от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по одному количественному признаку проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учётом поправки Бонферрони. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Полученные результаты и обсуждение полученных данных

Статистически значимых отличий в общем числе лимфоцитов между всеми тремя группами не обнаружено (p=0,34). При этом, выявлены значимые различия количества Т-лимфоцитов при сравнении трех групп (p<0,001). В группе не-Тх2 иммунного ответа наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению абсолютного числа CD3+лимфоцитов. Так, медиана в этой группе выше, чем в контроле и чем в группе 1. Разница между группами 1 и 2 была статистически значимой (p=0,002), что подтверждает разнонаправленность изменений Т-клеточного звена в зависимости от типа иммунного ответа.

Общие различия численного состава Т-хелперов между тремя группами не достигли статистической значимости (p=0,125), однако при попарном сравнении выявлена значимая разница между группой 1 и группой 2 (p=0,045). В группе Тх2-типа иммунного ответа количество CD3+CD4+ лимфоцитов снижено по сравнению и с контролем, и с группой 2, что свидетельствует либо о потреблении этих клеток в очаге воспаления, либо о их миграции в ткани при Тх2-типе патологического процесса.

Статистически значимых расхождений со стороны наивных Т-хелперов не выявлено (p=0,42). Хотя в группе 1 медиана наивных клеток несколько ниже чем в контроле, разброс значений велик, и различия не достигают уровня значимости. Это может быть связано с гетерогенностью пациентов внутри групп по длительности заболевания и коморбидных состояний.

Разница Т-хелперов центральной памяти (Tcm) в группе конроля и исследуемых группах не обнаружено (p=0,065), однако при попарном сравнении между группой 1 и группой 2 выявлено их значимое различие (p=0,03), что может отражать активную пролиферацию и клональное расширение клеток памяти при воспалении, не связанном с Тх2-путем.

Т-хелперы эффекторной памяти (Tem) вели себя аналогично Tcm, различия близки к значимым (p=0,069), при этом группа 2 значимо отличается от группы 1 (p=0,033) –

Группа не-Тх2 тип иммунного ответа демонстрировал самое высокое содержание Tem, что является классическим признаком хронической антигенной стимуляции: накопление эффекторных клеток, готовых к быстрому ответу (таблица 1).

Слизистая оболочка носа является одним из важных первых барьеров защиты от вторжения патогенных микроорганизмов, а Т-лимфоциты играют фундаментальную роль в модуляции воспалительной реакции носа во время патофизиологии ХРС с полипами носа [13].

Проведенное нами исследование было направлено на выявление особенностей субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с различными типами иммунного ответа – Т-хелперным 2 и не-Тх2. Интерес к данной проблеме продиктован необходимостью понимания иммунологических механизмов, лежащих в основе различных паттернов воспаления, для последующей разработки диагностических алгоритмов и таргетной терапии.

Первым этапом нами была проведена оценка общего количества лимфоцитов, где не была получена статистическая значимость отличий между группами (p=0,34), что свидетельствует о сопоставимости групп по базовому уровню клеток белой крови и позволяет корректно анализировать более тонкие субпопуляционные сдвиги.

Группа Т-хелпер 2 типа иммунного ответа демонстрировала меньшее число всех субпопуляций лимфоцитов по сравнению с группой не-Тх2 иммунный ответ. Данная закономерность, вероятно, отражает состояние хронической иммунной активации, характерное для патологий с преобладанием Тх1- или Тх17-звена (например, аутоиммунные заболевания, хронические вирусные инфекции). В условиях персистирующей антигенной стимуляции происходит пролиферация и накопление Т-лимфоцитов в кровотоке, тогда как при Тх2-опосредованной патологии (аллергия, паразитарные инвазии, некоторые формы хронического риносинусита) лимфоциты активно рекрутируются в ткани-мишени (слизистые оболочки), что объясняет относительное снижение их количества в циркуляции [14].

Наиболее ярким маркером, дифференцирующим группы, стал пул Tem. Эти клетки, лишенные рецепторов к лимфоидным хоминг-сигналам (CCR7-), циркулируют по периферическим тканям и способны к немедленной эффекторной функции. Накопление Tem у пациентов с не-Тх2 ответом подтверждает гипотезу о том, что в основе их патологии лежит персистирующий воспалительный процесс, требующий постоянного присутствия эффекторных клеток в кровотоке и тканях.

Таблица 1. Общее число основных подвидов Т-лимфоцитов венозной крови исследуемых групп

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы				
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Краскела-Уоллиса, df=2	Манна-Уитни	
	к	1	2		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Число лимфоцитов в 1 мкл венозной крови	2708,00 [2494,00; 3212,00]	2650,00 [2169,00; 2753,00]	2922,00 [2526,00; 3479,00]	H=2,14, p=0,34.	$U_{к-1}$=105,5, $p_{к-1}$=0,38; $U_{к-2}$=96,5, $p_{к-2}$=0,57.	U_{1-2}=125,0, p_{1-2}=0,177;
Число Т-лимфоцитов (CD3) в 1 мкл венозной крови	1673,00 [1520,00; 1865,00]	1602,00 [1425,00; 1760,00]	1865,00 [1814,00; 2245,00]	H=9,436, **p<0,001.**	$U_{к-1}$=126,5, $p_{к-1}$=0,91; $U_{к-2}$=66,5, $p_{к-2}$=0,069.	U_{1-2}=72,0, p_{1-2}=**0,002**;
Число Т-хелперов (CD3 CD4) в 1 мкл венозной крови	1070,00 [821,00; 1107,00]	840,00 770,00; 1066,00	1062,00 [910,00; 1347,00	H=4,165, p=0,125.	$U_{к-1}$=99,5, $p_{к-1}$=0,27; $U_{к-2}$=93,5, $p_{к-2}$=0,49.	U_{1-2}=104,0, p_{1-2}=**0,045**;
Число наивных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ $CD45RA^+$ $CCR7^+$) в 1 мкл венозной крови	394,00 [285,00; 583,00]	297,00 [181,00; 481,00]	369,00 254,00; 441,00]	H=1,725, p=0,42.	$U_{к-1}$=94,5, $p_{к-1}$=0,197; $U_{к-2}$=91,5, $p_{к-2}$=0,44.	U_{1-2}=153,0, p_{1-2}=0,61;
Общее число Т-хелперов центральной памяти в 1 мкл венозной крови	307,00 [185,00; 315,00]	268,00 [144,00; 310,00]	312,00 [209,00; 474,00]	H=5,468, p=0,065.	$U_{к-1}$=98,5, $p_{к-1}$=0,25; $U_{к-2}$=77,5, $p_{к-2}$=0,174.	U_{1-2}=99,0, **p_{1-2}=0,03**;
Общее число Т-хелперов эффекторной памяти в 1 мкл венозной крови	211,00 [183,00; 322,00]	253,00 [177,00; 290,00]	359,00 [247,00; 450,00]	H=5,359, p=0,069.	$U_{к-1}$=129,5, $p_{к-1}$=1,0; $U_{к-2}$=67,5, $p_{к-2}$=0,075.	U_{1-2}=100,0, **p_{1-2}=0,033**;

Примечание: n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p1-2-между пациентами с Т хелпер 2 типом и Т хелпер не 2 типом иммунного ответа.

Таким образом, наши данные демонстрируют, что наибольшее различие между двумя патологическими фенотипами (Тх2 и не-Тх2) наблюдается именно по пулам клеток памяти. Если при Тх2-ответе мы видим тенденцию к обеднению периферической крови Т-клетками (вероятно, за счет их секвестрации в тканях), то при не-Тх2 ответе регистрируется классическая картина иммунного воспаления: увеличение общего числа Т-клеток и накопление эффекторных клонов.

Выявленные закономерности позволяют рассматривать показатели Tcm и Tem в качестве потенциальных биомаркеров для дифференциальной диагностики типа иммунного ответа при хронических воспалительных заболеваниях. Дальнейшие исследования с включением функциональных тестов (оценка продукции цитокинов: IL-4 для Тх2, IFN-γ для Тх1, IL-17 для Тх17) и расширением выборки пациентов позволят уточнить диагностическую значимость обнаруженных изменений и их прогностическую ценность.

Выводы

У пациентов ХРСсП, имеющих Тх2-иммунный ответ отмечается относительный дефицит общего числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов на фоне тенденции к снижению клеток памяти, что, вероятно, обусловлено их миграцией в слизистые или очаги аллергического воспаления.

У пациентов с не-Tx2 типом иммунного ответа наблюдалось повышение общего числа CD3+, тенденция к увеличению пула клеток памяти (как центральной, так и эффекторной).

Наибольшее различие между двумя патологическими группами наблюдается по пулам клеток памяти (Tcm и Tem), что делает их потенциальными биомаркерами для дифференциации Tx2 и не-Tx2-опосредованных заболеваний.

Список литературы

1. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии. Вестник оториноларингологии. 2019;84 (3): 41-45.
2. Маниковская Т.М., Егорова Е.В. Фенотипическая характеристика хронического полипозного риносинусита. Забайкальский медицинский вестник. 2024;1:148-153.
3. AlBloushi S, Al-Ahmad M. Exploring the immunopathology of type 2 inflammatory airway diseases. Front Immunol. 2024;15:1285598. doi: 10.3389/fimmu.2024.1285598
4. Delemarre T, Bochner BS, Simon HU, Bachert C. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):327-335. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.024
5. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, Bakoyiannis C. Anatomical Variations of the Sinonasal Area and Their Clinical Impact on Sinus Pathology: A Systematic Review. Int Arch Otorhinolaryngol. 2022;26(3):e491-e498. doi: 10.1055/s-0042-1742327.
6. Schwartz BS, Pollak JS, Bandeen-Roche K, Hirsch AG, Lehmann AE, Kern RC, Tan BK, Kato A, Schleimer RP, Peters AT. Sinus inflammation and chronic rhinosinusitis are associated with a diagnosis of new onset asthma in the following year. Allergy. 2023;78(10):2659-2668. doi: 10.1111/all.15771
7. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Heat shock protein 70 and anti-heat shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis. Allergy Rhinol (Providence). 2016;7(1):14-20. doi: 10.2500/ar.2016.7.0149.
8. Zhang C, Wang Y, Hu C, Guo B, Jiang H, Zhao C, Wang Y. Mendelian randomization and FinnGen analysis of the causal relationship between 473 gut microbiota species and chronic sinusitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2026;92(1):101711. doi: 10.1016/j.bjorl.2025.101711
9. Lei C, Jiang J, Zhang Y, Xiong G. Role and Function of Regulatory T Cell in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. J Immunol Res. 2022;2022:1144563. doi: 10.1155/2022/1144563
10. Jameson SC, Masopust D. Understanding Subset Diversity in T Cell Memory. Immunity. 2018;48(2):214-226. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.010
11. Koenig JFE, Bruton K, Phelps A, Grydziuszko E, Jiménez-Saiz R, Jordana M. Memory Generation and Re-Activation in Food Allergy. Immunotargets Ther. 2021;10:171-184. doi: 10.2147/ITT.S284823
12. Tkach K, Altan-Bonnet G. T cell responses to antigen: hasty proposals resolved through long engagements. Curr Opin Immunol. 2013;25(1):120-5. doi: 10.1016/j.coi.2012.12.001
13. Zhang R, Zhang L, Li P, Pang K, Liu H, Tian L. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(5):481-501. doi: 10.1159/000528969
14. Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, Tsuji K, Hirahara K, Nakayama T. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. Front Immunol. 2022;13:945063. doi: 10.3389/fimmu.2022.945063

УДК 616.53-002.25

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКНЕ, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА

В.С. Судобина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, ассистент **А.Ю. Матвеева**

Резюме

Акне остаётся одной из наиболее распространённых дерматологических патологий, поражая до 85% подростков и значительную часть взрослого населения [1]. Современные концепции рассматривают кожные заболевания в контексте системных нарушений, прежде всего связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта [2]. В настоящем обзоре проведён анализ и систематизация литературных данных, посвящённых клинико-иммунологическим особенностям акне, протекающего на фоне хронического гастрита и кишечного дисбиоза. Рассмотрены ключевые патогенетические механизмы угревой болезни, особое внимание уделено роли Helicobacter pylori в повышении проницаемости желудочного барьера и запуске системных иммунных реакций, а также влиянию дисбиотических нарушений на течение дерматоза. Согласно современным данным, инфицированность H. pylori среди пациентов с акне достигает 77,8% и коррелирует с тяжестью кожного процесса [3,4]. Представлены сведения о концентрации антигена H. pylori в фекалиях и её связи с выраженностью клинических проявлений акне [5]. Обоснована необходимость междисциплинарного подхода с участием дерматологов и гастроэнтерологов при ведении пациентов с торпидными формами заболевания.

Ключевые слова: акне, Helicobacter pylori, хронический гастрит, дисбиоз кишечника, ось «кишечник–кожа»

Введение

В последние десятилетия представления об этиопатогенезе дерматозов сместились в сторону понимания их как проявлений системных нарушений, где ключевая роль отводится состоянию желудочно-кишечного тракта [2]. Установлено, что у пациентов с акне нередко диагностируются сопутствующие заболевания органов пищеварения, а кожные проявления могут служить ранним маркером предрасположенности к патологии гепатобилиарной системы [6,7]. Акне – хроническое рецидивирующее заболевание сально-волосяного аппарата, поражающее до 85% лиц в возрасте 12–24 лет, причём у части пациентов заболевание приобретает тяжёлое торпидное течение [1]. Течение акне часто усугубляется наличием гастроэнтерологической патологии, что требует углублённого изучения взаимосвязей в системе «кишечник–кожа» [2,9]. Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация современных данных о клинико-иммунологических особенностях акне, ассоциированного с хроническим H. pylori-ассоциированным гастритом и дисбиотическими нарушениями кишечника, с акцентом на патогенетические механизмы, объясняющие эту коморбидность.

Этиопатогенетические механизмы развития акне

Патогенез акне детерминируется четырьмя основными процессами: гиперсекрецией себума, нарушением кератинизации в устьях волосяных фолликулов, пролиферацией Cutibacterium acnes и каскадом воспалительных реакций [8]. C. acnes инициирует врождённый иммунный ответ через активацию толл-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4) на кератиноцитах и себоцитах, что ведёт к продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1α, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли-α) и активации системы комплемента [10]. Тяжёлые формы акне ассоциированы с выраженным провоспалительным ответом: повышением концентрации фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-17 и других цитокинов, а также с дисбалансом между провоспалительными и регуляторными факторами (например, снижением трансформирующего фактора роста-β), что определяет тяжесть течения заболевания и его резистентность к стандартной терапии [11,12].

Патогенетическое значение инфекции Helicobacter pylori при заболеваниях кожи

H. pylori – основной этиологический фактор хронического гастрита [13]. Персистенция микроорганизма, особенно его CagA-позитивных штаммов, повышает проницаемость слизистой оболочки желудка вследствие нарушения плотных межклеточных контактов (деградация белков окклюдинов и клаудинов) [14]. В системный кровоток поступает избыточное количество бактериальных и пищевых антигенов, инициирующих системные иммунные сдвиги [15,16]. Инфекция H. pylori рассматривается как потенциальный триггер дерматозов [15,17]. У пациентов с розацеа и псориазом инфицирование H. pylori выявляется достоверно чаще и ассоциировано с более тяжёлым течением кожного процесса [3]. При акне также прослеживается эта связь: мета-анализ пяти исследований показал, что обобщённая инфицированность H. pylori среди пациентов с акне достигает 77,8% против 48,8% в контрольной группе, причём у больных с тяжёлыми формами уровни антител к H. pylori и концентрация его антигена в фекалиях значимо выше, чем при лёгких формах и у здоровых лиц [4,5,16].

Клинические особенности акне, ассоциированного с H. pylori-инфекцией и хроническим гастритом

Анализ доступной литературы позволяет выделить ряд клинических особенностей, характерных для акне у пациентов с верифицированной хеликобактерной инфекцией и хроническим гастритом. Для данной коморбидной группы типично торпидное течение с тенденцией к хронизации и частыми рецидивами, резистентность к стандартной терапии топическими ретиноидами и антибактериальными препаратами [16,17]. Отмечается преобладание воспалительных форм с глубокими инфильтратами, узлами и кистами [4]. Положительная динамика акне после эрадикации H. pylori подтверждает патогенетическую роль инфекции как фактора, поддерживающего хроническое воспаление в коже [18,19]. В проспективных исследованиях показано, что успешная эрадикация H. pylori приводит к достоверному уменьшению числа воспалительных элементов (папул, пустул) и снижению тяжести акне по шкале IGA уже через 1–2 месяца после завершения терапии [18,19].

Нарушения микробиоценоза кишечника и синдром повышенной проницаемости при акне

Взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и состоянием кожных покровов является предметом интенсивного изучения [20,21]. Современные методы секвенирования позволили установить, что для пациентов с акне характерны изменения кишечного микробиома, включая снижение разнообразия (уменьшение количества Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila) и увеличение доли условно-патогенных бактерий (например, Escherichia coli) [22,23]. Продемонстрирована корреляция между степенью дисбиотических нарушений и тяжестью кожного процесса, а также резистентностью к проводимой терапии [6]. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке описан у пациентов с различными дерматозами; выраженность дисбиотических нарушений коррелирует с тяжестью кожных проявлений [24]. Следствием избыточной колонизации тонкой кишки являются нарушение всасывания нутриентов, повреждение энтероцитов и, соответственно, повышение проницаемости кишечной стенки – формирование синдрома «дырявого кишечника» [14,23].

Именно повышенная проницаемость кишечного барьера представляет собой ключевое звено, связывающее патологию желудочно-кишечного тракта с иммунными нарушениями при акне. Через повреждённый эпителий в системный кровоток поступают бактериальные липополисахариды, пептидогликаны и другие микробные продукты [26]. Циркулирующие бактериальные компоненты являются мощными триггерами врождённого иммунитета: они активируют TLR4 на макрофагах и дендритных клетках, запуская каскад провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) и способствуя дифференцировке Th17-лимфоцитов [14,24,26]. Аналогичным действием обладают и антигены H. pylori (белок CagA, VacA, липополисахарид), которые при повышенной проницаемости желудочного барьера также попадают в кровоток и усиливают системное воспаление [15,16]. Таким образом, эндотоксинемия и антигенемия, обусловленные дисбиозом и H. pylori-ассоциированным гастритом, создают провоспалительный фон, модифицирующий цитокиновый профиль и клинически проявляющийся более тяжёлым и резистентным течением акне [11,14,15,26].

Клиническая характеристика пациентов с акне, сочетанным с патологией пищеварительной системы

Характерной особенностью пациентов с акне является наличие коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта. Масштабное популяционное исследование с включением более 185 тысяч пациентов продемонстрировало, что у лиц с акне достоверно чаще регистрируются различные гастроинтестинальные нарушения, включая язвенную болезнь, синдром раздражённого кишечника, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и запоры [25]. Данная ассоциация была особенно выражена у пациентов старше 12 лет и у лиц с умеренными и тяжёлыми формами акне [25]. Подчёркивается, что для пациентов с акне, особенно при среднетяжёлом и тяжёлом течении, целесообразна консультация гастроэнтеролога [25,26]. Несмотря на накопленные доказательства, в действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с акне связь с патологией желудочно-кишечного тракта часто не акцентируется. Между тем концепция функционального единства кожи и пищеварительного тракта получает всё большее подтверждение в исследованиях микробиома [20,21]. Кишечная микробиота участвует в регуляции иммунных процессов и поддержании гомеостаза [27]. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов, объясняющих влияние нарушений функции желудочно-кишечного тракта на течение дерматозов [14,23].

Заключение

Проведённый анализ литературы подтверждает, что инфицированность Helicobacter pylori и дисбиотические нарушения кишечника являются значимыми коморбидными факторами, ассоциированными с более тяжёлым и торпидным течением акне. Так, инфицированность H. pylori среди пациентов с акне достигает 77,8 % против 48,8 % в контрольной группе [16]. Ключевым патогенетическим механизмом, связывающим патологию желудочно-кишечного тракта и акне, выступает синдром повышенной эпителиальной проницаемости [14,23]. Повышение проницаемости желудочной и кишечной стенки ведёт к хронической эндотоксинемии, активации TLR-опосредованных воспалительных путей [10] и системному провоспалительному дисбалансу, проявляющемуся гиперпродукцией ФНО-α и ИЛ-17 [2,11,12].

При этом важно отметить, что большинство рассмотренных исследований носят наблюдательный характер, а число рандомизированных контролируемых испытаний по комплексной терапии акне с коррекцией гастроэнтерологических нарушений остаётся ограниченным, что требует осторожности в интерпретации данных [16,17]. Тем не менее, с учётом выявленных патогенетических взаимосвязей и накопленных клинических наблюдений, уже сегодня можно сформулировать практические рекомендации. Пациентам с торпидным течением акне и частыми рецидивами целесообразно проводить скрининг на H. pylori (дыхательный тест, анализ кала на антиген или серологическое исследование) [4,5,15], а при подтверждении инфекции — рассматривать включение эрадикационной терапии в комплексное лечение [18,19]. При наличии симптомов дисбиоза кишечника (метеоризм, неустойчивый стул и др.) показана оценка микробиоты и её коррекция [6,9], а также организация междисциплинарного взаимодействия дерматологов и гастроэнтерологов для совместного ведения таких пациентов [25,26].

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются проведение качественных РКИ для оценки влияния эрадикации H. pylori и коррекции микробиома на прогноз акне [19,20], а также изучение маркеров кишечной проницаемости и провоспалительных цитокинов в качестве потенциальных предикторов тяжести заболевания и эффективности терапии [12,14,23].

Список литературы

1. Afify AA, Abdel Aziz AF, Hussein AA. Prevalence of Helicobacter pylori infection among Patients with Acne Vulgaris. QJM. 2024;117(Suppl 1):hcae070.173. doi: 10.1093/qjmed/hcae070.173

2. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. Microorganisms. 2021;9(2):353. doi: 10.3390/microorganisms9020353

3. Ахмедов В.А., Бикбавова Г.Р., Правдина О.В., Гулида Е.А. Ассоциация инфекции Helicobacter pylori и заболеваний кожи. Что нам известно? Медицинский алфавит. 2025;(1):7-11. doi: 10.33667/2078-5631-2025-1-7-11

4. Afify AA, Abdelfattah A, Hussein AA, Abdel Aziz AF. Helicobacter pylori and acne vulgaris: is

there a relationship? Arch Dermatol Res. 2024;316(9):621. doi: 10.1007/s00403-024-03300-w

5. Saleh R, Sedky Mahmoud A, Moustafa DA, Abu El-Hamd M. High levels of Helicobacter pylori antigens and antibodies in patients with severe acne vulgaris. J Cosmet Dermatol. 2020;19(12):3291-3295. doi: 10.1111/jocd.13409

6. Sun Q, Qi X, Zhang Y, Wu X, Liang M, Li C, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. Front Med. 2024;11:1427896. doi: 10.3389/fmed.2024.1427896

7. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Толмачёва Н.В. Роль кожного синдрома в диагностике заболеваний печени. Клинический разбор в общей медицине. 2023;4(7):64-67. doi: 10.47407/kr2023.4.7.00288

8. Dréno B, Dekio I, Baldwin H, Demessant AL, Dagnelie MA, Khammari A, et al. Acne microbiome: from phyla to phylotypes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(4):657-664. doi: 10.1111/jdv.19540

9. Lee LH, Letchumanan V, Law JW, et al. Untangling gut dysbiosis in acne vulgaris: insights and potential interventions. Gut. 2024;73(Suppl 2):A207-A208. doi: 10.1136/gutjnl-2024-IDDF.49

10. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome. 2018;6(1):177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5

11. Kemény L, Lőrincz K, Dajnoki Z, Szabó K. Is There a Place for Biologics in Acne? Am J Clin Dermatol. 2025;26(5):667-676. doi: 10.1007/s40257-025-00926-6

12. Łukaszczyk J, Zalejska-Fiolka J, Mazur E, Chrobak A, Swiatkowska M, Jankowski M, et al. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acne Vulgaris: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2024;25(13):7183. doi: 10.3390/ijms25137183

13. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;71(9):1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745

14. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758

15. Дудукчян Д.А., Саркисян Д.К., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori и заболевания дерматологического профиля. Медицинский Совет. 2024;(9):86-92. doi: 10.21518/ms2024-169

16. Андреев Д.Н., Маев И.В., Умярова Р.М. Ассоциация инфекции Helicobacter pylori и акне. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(4):33-38. doi: 10.17116/klinderma20212004133

17. Khan S, Fatima SM, Ahmad B, Patel T, Khan I. Comment on helicobacter pylori and acne vulgaris: is there a relationship? Arch Dermatol Res. 2025;317(1):336. doi: 10.1007/s00403-025-03834-7

18. Khashaba SA, Diab NA, Abdallah EA, Said NM. Prevalence of Helicobacter pylori and impact of its eradication in acne vulgaris: a prospective cohort study. J Egypt Women's Dermatol Soc. 2020;17:45-49. doi: 10.4103/jewd.jewd_50_19

19. Андреев Д.Н., Маев И.В., Умярова Р.М. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori и ее влияние на течение акне. Терапевтический архив. 2022;94(2):123-128. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201352

20. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. The Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa and Acne Vulgaris: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2021;10(21):4800. doi: 10.3390/jcm10214800

21. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. Microorganisms. 2019;7(11):550. doi: 10.3390/microorganisms7110550

22. Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. Acta Derm Venereol. 2018;98(8):783-790. doi: 10.2340/00015555-2968

23. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut. 2019;68(8):1516-1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427

24. Guryanova SV, Sigmatulin IA, Gigani OO, Lipkina SA. Mechanisms of Regulation Allergic and Autoimmune Reactions by Bacterial Origin Bioregulators. RUDN J Med. 2023;27(4):470-482. doi:

10.22363/2313-0245-2023-27-4-470-482

25. Chen YW, Chen CY, Chiu YM, Lin CH, Hsu WH, Ho CH, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with acne vulgaris: A population-based retrospective study. JAAD Int. 2024;18:62-68. doi: 10.1016/j.jdin.2024.08.022

26. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona-Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078

27. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1):55-63. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

УДК 616.33-008.87

HELICOBACTER PYLORI - ВЕДУЩИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

П.М. Трифонова, А.М. Трифонова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, доцент **Н.В. Исакова**

Резюме

Проведено комплексное исследование роли Helicobacter pylori как основного этиологического фактора хронических гастродуоденальных заболеваний. Исследование базировалось на анализе морфологических свойств бактерии и её факторов патогенности.

В работе изучены биоптаты слизистой желудка у пациентов четырёх возрастных групп (0–18 лет, 20–45 лет, 46–60 лет, старше 60 лет) за период 2023–2025 гг. Проведён морфологический анализ с применением окраски гематоксилином и эозином, толуидиновым синим.

Выявлено, что инфицирование H. pylori достоверно связано с развитием широкого спектра гастроэнтерологических патологий. У инфицированных пациентов наблюдается повышенная частота атрофии слизистой (18–28,3%), дисплазии (до 35,3% в старшей возрастной группе) и гиперплазии.

Установлено нарастание воспалительной инфильтрации с возрастом во всех группах. У женщин чаще выявляются фиброзные изменения (42,6% против 30,89% у мужчин), у мужчин - гиперпластические процессы (56,59%). Атрофические и диспластические изменения встречаются примерно одинаково часто у обоих полов.

Исследование показало, что инфицирование H. pylori значительно повышает риск развития атрофии и дисплазии слизистой оболочки желудка, особенно в пожилом возрасте. Наиболее выраженные морфологические изменения наблюдаются у пациентов старше 46 лет, что подчёркивает необходимость усиленного внимания к диагностике и профилактике предраковых состояний у пожилых инфицированных пациентов.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, гастродуоденальные заболевания, атрофия, лимфоплазмоциатраная инфильтрация, дисплазия, гиперплазия

Введение

Helicobacter pylori является наиболее распространённым инфекционным агентом в человеческой популяции. Это грамотрицательная бактерия, обладающая уникальными биологическими свойствами, способствующими её выживанию и колонизации слизистой желудка. Способность бактерии персистировать в кислой среде обусловлена продукцией уреазы, протеазы и цитотоксинов (например, VacA). Действие этих ферментов приводит к повреждению эпителия слизистой оболочки и вызывает воспалительную реакцию в желудочно-кишечном тракте [1].

При хроническом воспалении, вызванном *H. pylori*, в эпителии желудка происходят гистопатологические изменения. Активируется выработка цитокинов, что ведёт к скоплению в собственной пластинке слизистой оболочки нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток [2].

Многолетние исследования подтвердили, что инфицирование *H. pylori* напрямую связано с развитием разнообразных гастродуоденальных патологий, среди которых хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, злокачественные новообразования (в том числе MALT-лимфома и аденокарцинома желудка) [3,4].

Значимость проблемы определяется тем, что инфекция *Helicobacter pylori* является главной причиной ряда широко распространённых заболеваний ЖКТ. Эпидемиологические данные показывают, что доля инфицированных в популяции составляет от 40 до 70%. При этом распространённость бактерии заметно различается в зависимости от региона проживания и социально-экономического положения людей.

Цель исследования: проанализировать роль *Helicobacter pylori* как основного этиологического фактора в развитии хронических гастродуоденальных заболеваний

Морфология и факторы патогенности Helicobacter pylori

Хеликобактерии представляют собой мелкие бактерии S-образной формы. Микроб подвижный (лофотрих) – на одном из полюсов он имеет от 1 до 6 жгутиков с колбовидными утолщениям на концах, спор и капсул не образует.

H. pylori имеет достаточно широкий набор факторов патогенности, большинство из которых хорошо адаптированы к условиям паразитизма этого микроорганизма в желудке, обеспечивая ему выживание в кислой среде желудочного содержимого и колонизацию слизистой оболочки

Бактериальная клетка окружена слоем геля (гликокаликсом), представляющим

собой гликопротеиновый полианионный гель, состоящий на 99% из воды. Он служит своеобразным барьером, защищающим клетку. В его состав также входят углеводсодержащие полимеры (липополисахариды) и белки, необходимые для адгезии H. pylori на поверхности эпителиоцитов, вызывающие развитие воспаления слизистой желудка. Кроме того, гликокаликс выполняет функцию депо для синтезируемой бактерией уреазы – фермента, защищающего микробную клетку от кислого содержимого желудка.

H. pylori выделяя уреазу, которая путем катализирования гидролиза мочевины в бикарбонат и аммиак, облегчает колонизацию слизистой оболочки желудка и защищает себя от его агрессивной среды. При этом аммиак, образующийся под действием уреазы, нейтрализует кислую среду в желудке. Также установлено, что уреаза H. pylori управляет дифференцировкой эндотелиальных клеток, реализует провоспалительные эффекты, способствует продукции активных форм кислорода, активирует липоксигеназу, результатом чего является развитие гастрита и запуск механизмов канцерогенеза желудка. Если у H. pilory отсутствует возможность продукции уреазы, то они неспособны колонизировать слизистую оболочку желудка [5].

Белки наружной мембраны способствуют адгезии, проникновению бактерий через защитный барьер и уклонению от иммунной системы. Среди хорошо изученных белков, отвечающих за прикрепление бактерий (адгезинов), выделяются BabA, SabA, HopQ (наружный воспалительный белок), OipA, HopZ и другие. Эти молекулы играют ключевую роль в жизни бактерий, позволяя им связываться с клетками эпителия, избегать вымывания со слизью, получать необходимые питательные вещества и доставлять токсины и другие вредные вещества непосредственно в клетки желудка.

Антиген-связывающий адгезин группы крови **(BabA)** играет важную роль в прикреплении бактерий к эпителиальным клеткам желудка. Он способствует сцеплению H. pilory с эритроцитарными антигенами. Инфицирование штаммами, продуцирующими BabA, связывают с повышенным риском развития язвенной болезни.

Адгезин, связывающий сиаловую кислоту **(SabA)** необходим для колонизации и индукции воспаления в слизистой оболочке желудка.

Белок адгезии **OipA** – еще один белок вирулентности, который участвует в прикреплении бактерий к эпителиальным клеткам желудка, способен вызывать повреждение цитоскелета эпителиоцитов, отвечает за синтез провоспалительных медиаторов, а также подавляет секрецию интерлейкина (ИЛ-10). Штаммы, экспрессирующие OipA, ассоциируют с язвами двенадцатиперстной кишки и развитием рака желудка.

Продукт цитотоксин-ассоциированного гена А **(CagA)** – наиболее изученный фактор вирулентности H. pylori. Наличие или отсутствие в геноме острова патогенности, ассоциированного с продукцией цитотоксинов, является важным свойством бактерии. По этому признаку все штаммы возбудителя делятся на CagPAI-позитивные и CagPAI-негативные. CagA является важным этапом в канцерогенезе желудка.

Цитотоксин **VacA**–второй из наиболее изученных факторов вирулентности H. pylori. VacA после проникновения в эпителий вызывает вакуолизацию клеток, деполяризацию мембранного потенциала, высвобождает цитохром из митохондрий, вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз. Штаммы H. pylori с генотипом vacA1 ассоциированы с выраженным воспалением слизистой оболочки желудка и развитием предраковых изменений, таких как кишечная метаплазия.

Чтобы упорядочить информацию о генетических и внешних характеристиках H. pylori,

штаммы делят на две основные группы: тип 1 (с генами cagA+ и vacA+) и тип 2 (без этих генов, cagA– и vacA–). Исследования показывают, что у пациентов с язвенной болезнью значительно чаще обнаруживаются штаммы H. pylori первого типа, которые считаются более агрессивными. Интересно, что иногда у одного человека находят штаммы обоих типов, что может быть следствием повторного заражения или изменчивости генома бактерии, приводящей к постоянному обмену генетическим материалом между штаммами [6].

Патоморфогенез поражения слизистой оболочки желудка при инфицировании Helicobacter pylori

Бактерия Helicobacter pylori попадает в желудок извне, обычно с пищей или водой. Она быстро преодолевает защитный слизистый барьер и закрепляется на клетках слизистой оболочки желудка. Благодаря своей подвижности и способности цепляться за клетки, H. pylori находит благоприятную среду для жизни и размножения в слизистом слое, вблизи эпителиальных клеток, где кислотность ниже. Сами клетки бактерии не поражают, но их токсины и ферменты разрушают эпителий желудка и двенадцатиперстной кишки, действуя снаружи [6].

Особое значение имеет вакуолизирующий цитотоксин VacA, приводящий к образованию в клетке вакуолей и ее гибели. Белок CagA индуцирует стимуляции продукции

интерлейкина-8 эпителиальными клетками. Вследствие этих процессов происходит повреждение защитного слоя слизи, что приводит к гибели клеток эпителия и началу воспаления. Со временем это воспаление переходит в хроническую форму, вызывая образование эрозий или язв на внутренней поверхности желудка. Инфекция Helicobacter pylori является причиной целого ряда патологий, включая острый нейтрофильный гастрит, активный хронический и атрофический гастрит, язвенную болезнь, а также более серьезные состояния, такие как кишечная метаплазия, рак желудка, MALT-лимфома и В-клеточная лимфома желудка.

При этом есть некоторые особенности при колонизации H. pylori только антрального (нижнего) отдела желудка или всего органа. При поражении только антрального отдела повышается выработка гастрина и, как следствие, увеличивается кислотопродукция, поэтому чаще развиваются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При поражении всего желудка из-за воспаления подавляется выработка кислоты, что вместе с избытком гастрина приводит к развитию атрофического гастрита и повышает риск язвы желудка и аденокарциномы [7].

Материалы и методы исследования морфологических изменений слизистой оболочки желудка

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СО СОКБ им. В.Д. Середавина. В ходе работы были проведены сбор и изучение соответствующей научной литературы, анализ медицинской документации, а также последующее статистическое исследование и интерпретация полученных данных. Проведен ретроспективный анализ протоколов гистологического исследования. Морфологическое исследование биоптатов из антрального отдела желудка, полученных путем прицельной биопсии при ФГДС, производили всем больным. Срезы фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина, окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином, толуидиновым синим.

Выборка: 262 пациента, разделённых на 4 возрастные группы:

- 0–18 лет (n=118)
- 20–45 лет (n=150)
- 46–60 лет (n=41)
- старше 60 лет (n=65)

Критерии оценки:

- Инфицированность *H. pylori*
- Степень лимфоплазмоцитарной инфильтрации (по шкале M. Dixon et al., 1996)
- Наличие и степень атрофии, дисплазии, гиперплазии

Структура патологии среди обследованных пациентов характеризовалась полиморфностью клинических проявлений с преобладанием воспалительно-деструктивных процессов слизистой оболочки желудка различной степени выраженности.

В ходе исследования основными критериями оценки служили следующие параметры: инфицированность H.pylori (определялась по наличию и количеству патогенных микроорганизмов в

биоптатах слизистой оболочки желудка), степень выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации (легкая, умеренная, выраженная), наличие и степень атрофических изменений эпителия, характер гиперпластических процессов в слизистой, признаки дисплазии эпителиальных клеток.

Все перечисленные критерии оценивались комплексно для определения степени поражения слизистой оболочки желудка и прогнозирования дальнейшего течения патологического процесса.

Результаты исследования возрастных и гендерных особенностей поражения слизистой желудка при H. pylori

В ходе исследования были изучены морфологические изменения слизистой оболочки желудка в четырёх возрастных группах с учётом наличия или отсутствия инфекции Helicobacter pylori.(рис. 1,2).

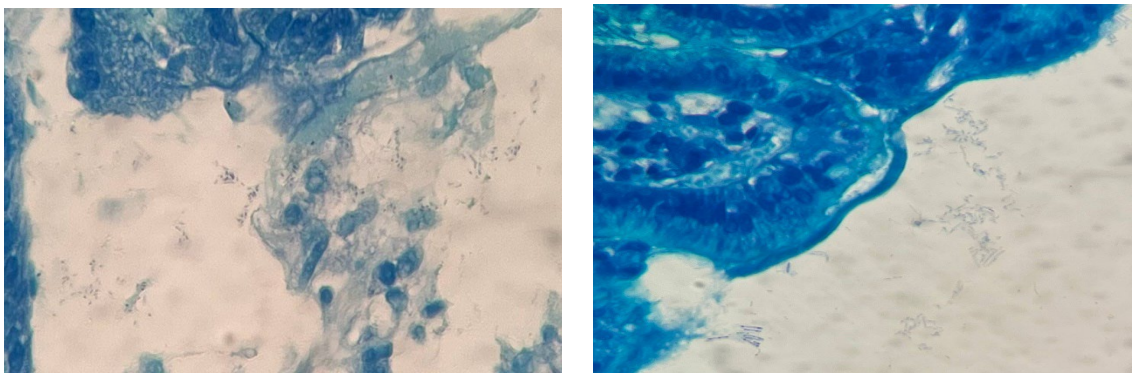


Рисунок 1,2. Слизистая оболочка антрального отдела желудка. Окраска - толуидиновый синий, х 400. Определяется высокая степень обсеменения Helicobacter pylori в виде ярко-фиолетовых изогнутых палочек, расположенных преимущественно на поверхности желудочного эпителия и в желудочных ямках.

Степень инфильтрации слизистой оболочки желудка мононуклеарными клетками оценивалась полуколичественным методом согласно визуально-аналоговой шкале M. Dixon et al. (1996), предусматривающей градацию по четырем уровням выраженности:

Норма (0 баллов) – отсутствие воспалительной инфильтрации; нормальная структура слизистой оболочки; отсутствие клеточных изменений.

Легкая степень (1 балл) – минимальное количество воспалительных клеток; единичные лимфоциты в собственной пластинке; незначительное увеличение клеточного состава

Умеренная степень (2 балла) – умеренное количество воспалительных клеток; умеренная лимфоцитарная инфильтрация; умеренное расширение межэпителиальных пространств; небольшое увеличение клеточного состава

Выраженная степень (3 балла) – значительное количество воспалительных клеток; плотная лимфоцитарная инфильтрация; выраженное расширение межэпителиальных пространств; формирование лимфоидных фолликулов; вовлечение глубоких слоев слизистой.

В возрастной группе 0–18 лет инфильтрация мононуклеарами имела следующую картину: выраженная степень наблюдалась в 13,25% случаев, умеренная — в 22,6%, лёгкая — в 64,15%. Среди обследуемых с выявленной инфекцией H. Pylori атрофия слизистой встречалась у 28,3%, дисплазия — у 9,4%, гиперплазия — у 20,75%. У лиц без H. Pylori атрофия диагностировалась в 7,7% случаев, а гиперплазия — в 58,5%.

В группе 20–45 лет выраженная инфильтрация мононуклеарами выявлялась в 25% наблюдений, умеренная — в 20,83%, лёгкая — в 45,8%. У инфицированных H. Pylori обследуемых атрофия отмечалась у 20,8%, дисплазия — у 30%, гиперплазия — у 54,16%. При отсутствии инфекции атрофия не была обнаружена, а гиперплазия встречалась в 42,86% случаев.

Для возрастной категории 46–60 лет характерно следующее распределение степеней инфильтрации мононуклеарами: выраженная — 21%, умеренная — 30%, лёгкая — 42%. Среди лиц с H. pylori атрофия выявлялась у 18%, дисплазия — у 30%, гиперплазия — у 51%. У неинфицированных обследуемых атрофия не обнаруживалась, в то время как гиперплазия

присутствовала у всех без исключения (100%).

В старшей возрастной группе (старше 60 лет) выраженная инфильтрация мононуклеарами зафиксирована в 29,4% случаев, умеренная — в 26,5%, лёгкая — в 35,3%. У обследуемых с H. Pylori атрофия встречалась у 26,5%, дисплазия — у 35,3%, гиперплазия — у 23,5%. В группе без инфекции атрофия была выявлена у 9,7%, а гиперплазия — у 71% обследуемых.

Фиброзные изменения значительно чаще встречаются у женщин (42,6%) по сравнению с мужчинами (30,89%). Это указывает на более выраженное фиброзное перерождение тканей у женского пола.

Гиперпластические процессы преобладают у мужчин (56,59%), что существенно выше показателей у женщин (35,75%). Это свидетельствует о более выраженной пролиферативной активности слизистой у мужчин.

Атрофические изменения незначительно преобладают у мужчин (29,9% против 26,2% у женщин), что указывает на склонность к более раннему развитию атрофических процессов у мужского пола.

Диспластические изменения практически одинаковы у обоих полов (27,7% у мужчин и 25,4% у женщин), что говорит о равной вероятности развития предраковых изменений независимо от пола.

Статистический анализ морфологических изменений

Инфильтрация мононуклеарами. Выраженная инфильтрация: p-value между возрастными группами < 0.05 (значимые различия). Наибольшая выраженность в группе старше 60 лет (29.4%). Наименьшая в группе 0-18 лет (13.25%).

Умеренная инфильтрация: p-value между группами < 0.05. Стабильные показатели 20-26.5% во всех группах.

Легкая инфильтрация: p-value < 0.05. Снижение частоты с возрастом от 64.15% до 35.3%.

Атрофия слизистой. При наличии H. pylori: p-value < 0.01 (высокозначимые различия). Диапазон 18-28.3% в разных возрастных группах. При отсутствии H. pylori: p-value < 0.05. Значительное снижение частоты (7.7-9.7%)

Дисплазия. При наличии H. pylori: p-value < 0.001**.** Прогрессирующее увеличение с возрастом – 9.4% (0-18 лет)**,** 30% (20-45 лет)**,** 30% (46-60 лет) и 35.3% (старше 60 лет).

Гиперплазия. При наличии H. pylori: p-value < 0.05 Неоднородная динамика: 20.75% (0-18 лет)**,** 54.16% (20-45 лет)**,** 51% (46-60 лет) и 23.5% (старше 60 лет). При отсутствии H. pylori: p-value < 0.001**.** Высокие показатели: 58.5% (0-18 лет)**,** 42.86% (20-45 лет)**,** 100% (46-60 лет) и 71% (старше 60 лет).

Общие выводы по статистическому анализу. Все исследуемые параметры демонстрируют статистически значимые различия ($p < 0.05$) между возрастными группами. Наличие H. pylori статистически значимо ($p < 0.001$) влияет на: частоту атрофии, выраженность дисплазии, характер гиперпластических изменений.

Возраст является значимым фактором ($p < 0.01$) в развитии: выраженной инфильтрации, диспластических изменений, атрофических процессов

При отсутствии H. pylori наблюдается: более высокая частота гиперплазии ($p < 0.001$). Меньшая выраженность атрофических изменений ($p < 0.01$).

Корреляция морфологических изменений с клиническими диагнозами

Хронический гастрит характеризуется следующими морфологическими признаками: лимфоплазмоцитарная инфильтрация разной степени выраженности. Отечность слизистой оболочки. При H. pylori-позитивном статусе – нейтрофильная инфильтрация, умеренная фиброзность, возможны очаги атрофии. Легкая и умеренная степень воспалительных изменений

Язвенная болезнь желудка определяется комплексом признаков: выраженная нейтрофильная инфильтрация. Наличие фиброзных изменений. Очаговая атрофия слизистой. При H. pylori-позитивном статусе – глубокая воспалительная инфильтрация, признаки регенераторных процессов, диспластические изменения.

Атрофический гастрит диагностируется при наличии: выраженной атрофии железистого аппарата. Фиброзных изменений слизистой. При H. pylori-позитивном статусе – высокая частота атрофических изменений, сопутствующая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. В тяжелых случаях

– метапластические процессы, дисплазия эпителия.

В возрастной группе 0-18 лет преобладает хронический гастрит легкой степени, редко встречается атрофия, имеются минимальные признаки дисплазии.

В возрастной группе 20-45 лет увеличивается частота язвенной болезни, появляются умеренные атрофические изменения, увеличивается рост случаев гиперпластических процессов.

В возрастной группе 46-60 лет увеличивается частота атрофического гастрита, повышается риск диспластических изменений, наблюдается частое сочетание различных морфологических изменений.

В возрастной группе старше 60 лет отмечаются максимальные показатели всех патологических изменений, высокий риск развития предраковых состояний, преобладают тяжелые формы атрофических изменений.

Механизмы развития гиперплазии слизистой оболочки желудка при H. pylori-негативном хроническом гастрите

В патогенезе развития гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка при отсутствии H. pylori ключевую роль играет комплексное взаимодействие различных этиопатогенетических факторов.

Рефлюкс-индуцированное повреждение выступает одним из ведущих механизмов формирования гиперплазии. Данный процесс характеризуется ретроградным забросом кислого содержимого желудка в пищевод, что приводит к хроническому раздражению и повреждению эпителиальных структур. В ответ на агрессивное воздействие желудочного содержимого развивается каскад воспалительных реакций, сопровождающийся активацией регенераторных процессов и последующей гиперплазией эпителия.

Фармакологическое воздействие лекарственных препаратов также играет существенную роль в формировании гиперпластических изменений. Особенно значимым является длительное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые вызывают развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, антагонисты гистаминовых H2-рецепторов, применяемые для снижения желудочной секреции, могут способствовать усилению пролиферативной активности железистого эпителия.

Аутоиммунные механизмы развития гиперплазии характеризуются сложной системой взаимодействий различных иммунологических факторов. В основе данного процесса лежит формирование иммунных комплексов, активирующих макрофагальную систему и вызывающих высвобождение провоспалительных цитокинов. Аутоиммунная агрессия против собственных тканей приводит к хроническому воспалению и нарушению регуляции клеточного цикла. Дисбаланс регуляторных механизмов клеточной пролиферации и апоптоза играет критическую роль в формировании гиперпластических изменений. Нарушение процессов запрограммированной клеточной гибели приводит к накоплению незрелых клеточных элементов и избыточному новообразованию тканей. Дисбаланс между факторами роста и их ингибиторами создает условия для неконтролируемой пролиферации эпителиальных клеток. Совокупность перечисленных механизмов создает патогенетическую основу для прогрессирования гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка. При этом важно отметить, что все перечисленные факторы действуют синергетически, усиливая друг друга и создавая условия для прогрессирования патологического процесса.

Заключение

Анализ полученных данных позволяет сделать ряд выводов. Во всех возрастных категориях прослеживается тенденция к нарастанию выраженности воспалительной инфильтрации мононуклеарами. Если в группе 0–18 лет преобладает лёгкая степень инфильтрации (64,15%), а выраженная встречается лишь в 13,25% случаев, то в старшей группе (старше 60 лет) выраженная инфильтрация достигает максимума — 29,4%, умеренная составляет 26,5%. Это свидетельствует об усилении с возрастом интенсивности воспалительной реакции, что отражает прогрессирование хронического гастрита.

Атрофия слизистой у лиц с H. pylori регистрируется во всех возрастных категориях с частотой от 18% до 28,3%, без чёткой возрастной динамики. У неинфицированных пациентов атрофия встречается существенно реже: в группе 0–18 лет — 7,7%, в группах 20–45 и 46–60 лет не выявлена,

а в старшей возрастной группе составляет 9,7%. Таким образом, инфекция H. pylori заметно повышает риск развития атрофии, особенно в молодом и пожилом возрасте, тогда как у неинфицированных лиц атрофия наблюдается редко и преимущественно в старших возрастных группах.

Частота дисплазии среди инфицированных H. pylori возрастает с увеличением возраста: от 9,4% в группе 0–18 лет до 35,3% среди лиц старше 60 лет. Это указывает на то, что персистирование инфекции сопряжено с нарастающим риском развития дисплазии, которая рассматривается как предраковое изменение.

Динамика гиперплазии демонстрирует иную картину. У лиц с H. pylori её частота снижается с возрастом: от 20,75% в младшей группе до 23,5% у пациентов старше 60 лет, при пиковых значениях 54,16% и 51% в группах 20–45 и 46–60 лет соответственно. В то же время у неинфицированных лиц гиперплазия встречается чаще, особенно в старших возрастных группах: от 58,5% в категории 0–18 лет до 100% в группе 46–60 лет и 71% среди пациентов старше 60 лет. Это позволяет предположить, что у неинфицированных гиперплазия носит преимущественно реактивный характер, тогда как у инфицированных она может быть обусловлена хроническим воспалением.

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что инфекция H. pylori оказывает существенное влияние на морфологические изменения слизистой желудка, повышая риск развития атрофии и дисплазии. С возрастом, на фоне инфекции, отмечается усиление выраженности воспалительной инфильтрации и диспластических изменений. Гиперплазия чаще встречается у неинфицированных лиц, что может быть связано с иными механизмами её формирования, например, с компенсаторной гиперрегенерацией. Наиболее неблагоприятные морфологические паттерны наблюдаются в группах старше 46 лет, что подчёркивает необходимость повышенного внимания к диагностике и профилактике предраковых изменений у пожилых пациентов с H. pylori.

У мужчин преобладает гиперпластический компонент поражения слизистой оболочки, тогда как у женщин более выражены фиброзные изменения. Атрофические и диспластические изменения встречаются примерно с одинаковой частотой у обоих полов, что требует одинакового внимания при проведении профилактических мероприятий и лечения.

Список литературы

1. Магомедов А.М., Абдулгалимова Г.Н., Гаджимурзаева Н.О. Биологические свойства и факторы патогенности Helicobacter pylori. International Journal of Medicine and Psychology. 2025;8(2):44-49.
2. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Огибенина Е.С. Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска рака органов пищеварения. Профилактическая медицина. 2021;24(11):105-111.
3. Шенгелия М.И., Бордин Д.С. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022;11(1):119-126.
4. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Писарев Д.В., Сухачев П.А., Исакова Н.В., Юнусова Ю.Р., Кириченко Н.Д. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: обзор литературы и описание клинического случая гигантской опухоли желудка. Современные проблемы науки и образования. 2023;1:89.
5. Воробьев А.А. (ред.) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство; 2012.
6. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей Helicobacter pylori в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 6. С. 52-59.
7. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Практическая медицина. М.: 2011. № 1(48). С. 74-78.

УДК 616-091

PD-L1 КАК ПРЕДИКТОР ИММУНОТЕРАПИИ: ОГРАНИЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ

А.Ф. Хабирова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Патологическая анатомия

Научный руководитель: доцент **Т.Р. Ахметов**

Резюме

PD-L1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели, является ключевым компонентом иммунных контрольных точек: его взаимодействие с PD-1 на Т-лимфоцитах подавляет противоопухолевый иммунитет. Блокада этого сигнального пути ингибиторами PD-1/PD-L1 восстанавливает активность эффекторных клеток. Экспрессия PD-L1 используется как предиктивный и прогностический биомаркер для отбора пациентов на иммунотерапию. Однако клиническое применение ограничено гетерогенностью и динамичностью экспрессии лиганда, а также отсутствием стандартизации диагностических методик. Перспективным решением является комбинация биомаркеров (PD-L1, TILs, TMB, MSI) и методов их оценки, включая мультиплексные и геномные технологии.

Ключевые слова: PD-L1, иммунные контрольные точки, предиктивный биомаркер, опухолевое микроокружение, комбинированная диагностика

Введение. На сегодняшний день иммунотерапия является одним из эффективных способов лечения онкологий. Основное направление иммунотерапии заключается в блокаде PD-1/PDL-1 - путей. Ответ на иммунотерапию определяется путем выявления биомаркеров, одним из которых является PDL-1, наиболее широко внедренным для отбора пациентов. Однако клинические данные показывают, что данный биомаркер обладает рядом свойств, ограничивающих разработку стратегии для эффективного лечения. Понимание ограничений необходимо для корректной интерпретации результатов и выбора терапевтической тактики.

Цель исследования. Оценить диагностическую и прогностическую ценность PD-L1 как предиктивного биомаркера, систематизировать ограничения в клинической практике и определить современные решения проблемы.

Материалы и методы. Анализ клинических исследований (KEYNOTE, CheckMate, IMpassion, IMpower), систематических обзоров и рекомендаций FDA/ESMO, представленных в базах PubMed, Elibrary за последнпие 10 лет (2016-2026 гг.)

Результаты и обсуждения. Программируемый клеточный рецептор 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1) являются ключевыми компонентами иммунных контрольных точек. В норме эта ось необходима для поддержания иммунной толерантности и предотвращения аутоиммунных реакций. PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, а его лиганд PD-L1 — на различных клетках, включая опухолевые. Связывание PD-1 с PD-L1 запускает внутриклеточный сигнальный каскад, который подавляет активацию, пролиферацию и эффекторные функции Т-клеток, что приводит к их функциональному истощению [1].

Опухолевые клетки используют этот механизм для ускользания от иммунного надзора, гиперэкспрессируя PD-L1 на своей поверхности. Иммунотерапия с использованием ингибиторов PD-1/PD-L1 (например, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) представляет собой моноклональные антитела, которые блокируют это взаимодействие.

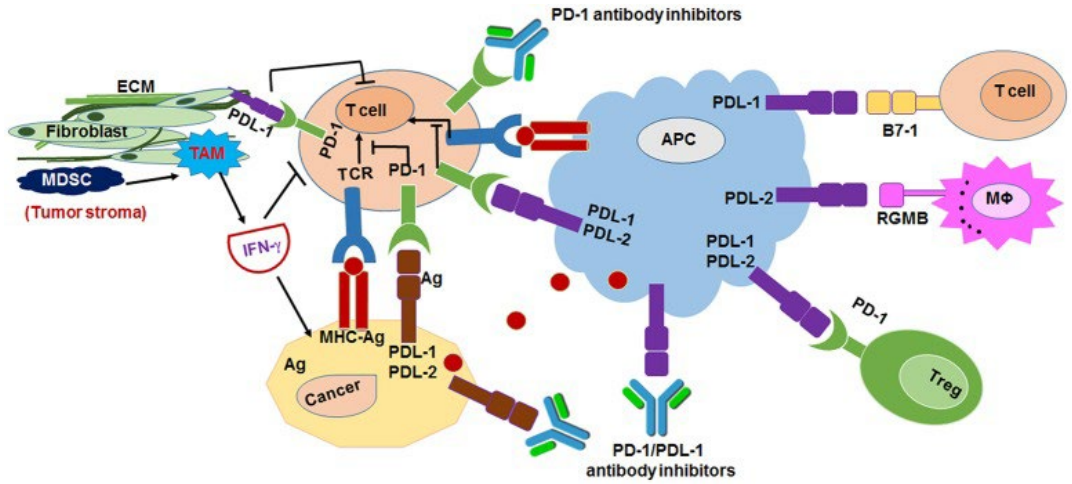


Рис.1. Механизм иммунотерапии рака с использованием ингибиторов рецептора анти-программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и лиганда анти-программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1)/L2. Антигенпрезентирующие клетки (АПК) связываются с антигеном (Аг), высвобождаемым из опухолевых клеток и Т-клеток, активируя Т-клеточный рецептор (ТКР) и связывание с молекулами главного комплекса гистосовместимости. PD-L1 в строме опухоли взаимодействует с PD-1 на поверхности Т-клеток, подавляя опосредованную Т-клетками цитотоксичность опухоли. Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) и миелоидные супрессорные клетки (МСК) играют ключевую роль в иммуносупрессии опухоли, опосредованной PD-1/PD-L1.

Учитывая механизм действия, уровень экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, оцениваемый методом иммуногистохимии (ИГХ), стал первым и наиболее изученным предиктивным биомаркером для отбора пациентов на иммунотерапию. Считается, что чем выше экспрессия PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, тем с большей вероятностью пациент ответит на блокаду этой оси. Кроме того, в ряде исследований высокий уровень PD-L1 демонстрирует корреляцию с улучшенной выживаемостью выступая в роли прогностического фактора, особенно в комбинации с другими параметрами [2].

Несмотря на свою ключевую роль, PD-L1 как изолированный биомаркер обладает рядом серьезных ограничений, которые снижают его клиническую ценность. Эти ограничения можно разделить на две основные категории: биологические, связанные с природой самого лиганда, и технологические, связанные с методами его выявления. Гетерогенность и динамичность экспрессии: Экспрессия PD-L1 крайне неоднородна как в пределах одной опухоли (интратуморальная гетерогенность), так и между первичным очагом и метастазами. Более того, она динамична и может меняться с течением времени, а также под влиянием предшествующей терапии (химио-, лучевой). Биопсия, взятая из одного участка, может дать ложное представление об общем статусе PD-L1 во всех опухолевых очагах.

Несовершенная предсказательная способность**:** ответ на терапию наблюдается и у части пациентов с PD-L1-негативными опухолями (ложноотрицательные результаты), в то время как многие пациенты с высоким уровнем PD-L1 не отвечают на лечение (ложноположительные). Это указывает на то, что наличие мишени — необходимое, но не достаточное условие для эффективного иммунного ответа. Опухоль может использовать альтернативные механизмы иммуносупрессии (например, другие контрольные точки, такие как LAG-3, TIM-3), а Т-клетки могут находиться в состоянии глубокого необратимого истощения [3].

Отсутствие стандартизации является ключевой проблемой для выявления уровня экспресии и впоследствие назначения терапии. Существует множество диагностических тест-систем с разными антителами (22C3, 28-8, SP142, SP263), платформами и пороговыми значениями (cut-off) для определения «позитивности». Результаты, полученные с помощью одного теста, зачастую несопоставимы с результатами другого, что затрудняет принятие клинических решений и сравнение данных исследований. Не менее важным ограничением является субъективность интерпретации-оценка процента окрашенных клеток патологоанатомом может быть субъективной, особенно при

низком уровне экспрессии, что ведет к низкой воспроизводимости результатов между разными специалистами и лабораториями.

На результат ИГХ-анализа критически влияют условия взятия, фиксации, обработки и хранения биопсийного материала, что вносит дополнительную вариабельность[4].

Для решения описанных проблем современная онкология движется в сторону более комплексных и персонализированных подходов. Основные стратегии включают комбинацию биомаркеров и комбинацию методов исследования. Ни один отдельно взятый маркер не может идеально предсказать ответ. Наибольшую прогностическую ценность сегодня представляет интегральная оценка трех ключевых параметров, отражающих концепцию «иммунного контекста» опухоли: мишень, иммунный статус и иммуногенность опухоли. Оценивается экспрессия мишени и наличие и функциональное состояние эффекторных клеток, в первую очередь инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), особенно цитотоксических CD8+ Т-клеток. Оценивается мутационная нагрузка опухоли (TMB) и статус микросателлитной нестабильности (MSI)/дефицита репарации неспаренных оснований (dMMR)[5]. Высокие значения этих маркеров свидетельствуют о большом количестве неоантигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой.

Комбинация технологических методов выявления биомаркеров иммунотерапии - переход от оценки одного маркера к одновременному анализу нескольких (например, PD-L1, CD8, FoxP3) на одном тканевом срезе с помощью мультиплексной иммунофлуоресценции или масс-цитометрии (CyTOF). Это позволяет не только оценить количество клеток, но и изучить их пространственное расположение и функциональные взаимодействия в микроокружении опухоли. Двойная диагностика MSI/dMMR - согласно рекомендациям, использование комбинации ИГХ (для выявления потери белков MMR) и ПЦР (для выявления генетической нестабильности) повышает точность определения этого сильного предиктора, особенно при сложных для диагностики опухолях. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет одновременно оценить множество биомаркеров: TMB, MSI, специфические мутации (например, в генах репарации ДНК), а также получить данные о транскриптомных сигнатурах (например, IFN-γ-сигнатуре), связанных с активацией иммунитета[6].

Выводы. На основе анализа клинических данных установлено, что PD-L1, рассматриваемый изолированно как предиктивный биомаркер, не может дать точный прогноз на иммунотерапию, поэтому лишь при интегральном учете предиктивных параметров возможен персонализированный подход в иммунотерапии.

Список литературы

1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Глобальная статистика по онкологическим заболеваниям за 2020 год: оценки GLOBOCAN заболеваемости и смертности от 36 видов рака в 185 странах мира. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

2. Ким М.С., Борхердинг Н., Ахмед К.К., Фойгт А.П., Вишвакарма А., Кольб Р., Клуз П.Н., Пандей Г., Де У., Драшански Т. и др. CD177 модулирует функцию и гомеостаз регуляторных Т-клеток, инфильтрирующих опухоль. Nat Commun. 2021;12(1):5764.

3. Зиблат А., Ираолагойтия Х. Л. Р., Нуньес С. Ю., Торрес Н. И., Секкьяри Ф., Сьерра Х. М., Спалландзани Р. Г., Ровегно А., Сечин Ф. П., Фуэртес М. Б. и др. Циркулирующие и инфильтрирующие опухоль естественные киллеры пациентов с почечно-клеточной карциномой демонстрируют преимущественно ингибиторный фенотип, характеризующийся гиперэкспрессией CD85j, CD45, CD48 и PD-1. Front Immunol. 2021;12:681615.

4. Линг С. П., Минг Л. К., Дхаливал Дж. С., Гупта М., Ардианто К., Го К. В. и др. Роль иммунотерапии в лечении рака: систематический обзор. *Cancers*. (2022) 14:5205. doi: 10.3390/cancers14215205

5. Монк Б. Дж., Эномото Т., Каст У. М., Маккормак М., Тан Д. С. П., Ву К. и др. Интеграция иммунотерапии в лечение рака шейки матки: последние данные и текущие исследования.

6. Шерер М. В., Кота Н. В., Уильямсон С., Маядев Дж. Достижения в области иммунотерапии рака шейки матки: последние разработки и перспективные направления. *Int J Gynecol Cancer*. (2022) 32:281–7. doi: 10.1136/ijgc-2021-002492.

УДК 616-092

О ЗНАЧИМОСТИ ВОЗРАСТА И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС

С.Н. Чепелев, Ф.И. Висмонт, С.В. Губкин, Е.Н. Чепелева, М.С. Красная

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра патологической физиологии

Резюме

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста сердечно-сосудистой патологии. Рост сердечно-сосудистой заболеваемости населения является не только острой медицинской, но и важной государственной проблемой. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда, поиск новых эффективных методов кардиопротекции является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического прекондиционирования (ДИПре).

Целью исследования явилось выяснение значимости возраста и гиперхолестеринемии (ГХЕ) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у крыс.

По результатам исследования установлено, что ДИПре оказывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс и приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 53,3 % ($p < 0,001$) и 44,7 % ($p < 0,001$) соответственно (в сравнении с соответствующими возрастными группами контроля). Выявлено, что ДИПре не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ГХЕ.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия миокарда, дистантное ишемическое прекондиционирование, крысы, возраст, дислипидемия.

Введение

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения в большинстве случаев возникает у пациентов с различными сопутствующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относятся пожилой возраст и гиперхолестеринемия (ГХЕ).

Так ряд экспериментальных исследований указывает на то, что возраст животных является фактором, препятствующим воспроизведению противоишемического и антиаритмического эффектов локального ишемического пре- (ИПК) и посткондиционирования (ИПостК) [1–4]. Данные клинических исследований также свидетельствуют об отсутствии способности ИПК и ИПостК ограничивать размер необратимого повреждения миокарда у пациентов старше 65 лет при проведении кардиохирургических вмешательств [5, 6]. Данные о кардиопротекторной эффективности ДИПре у старых животных на сегодняшний день остаются весьма противоречивыми.

В кардиологической работе врачу часто приходится иметь дело с пациентами с различными вариантами нарушений липидного обмена, из которых к числу наиболее распространенных относится ГХЕ. Вопросу, воспроизводятся ли кардиопротекторные эффекты ИПК и ИПостК у экспериментальных животных с ГХЕ, посвящено большое количество исследований, причем результаты указанных исследований весьма противоречивы [7, 8]. Так, результаты одних исследований указывают на отсутствие противоишемического эффекта ИПК и ИПостК [9–13], согласно данным других исследований, напротив, у экспериментальных животных с ГХЕ имеет место выраженный инфаркт-лимитирующий эффект ИПК и ИПостК [14–17]. Результаты клинических исследований по изучению кардиопротекторной эффективности ИПК и ИПостК у пациентов с ГХЕ также противоречивы [13]. В тоже время инфаркт-лимиитирующая эффективность

ДИПре у экспериментальных животных с ГХЕ до настоящего времени остается также слабо изученной.

Принимая во внимание то, что в миокарде стареющего организма происходят значительные морфофункциональные изменения [18] и ГХЕ оказывают прямое, негативное воздействие на миокард, взаимодействуя при этом с эндогенными механизмами кардиопротекции [18, 19], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей, ГХЕ могут оказывать существенное влияние на способность ДИПре оказывать противоишемическое действие.

Таким образом, получение новых данных об противоишемической и антиаритмической эффективности пре- и посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых животных и животных с ГХЕ приобретает особую актуальность в настоящее время в связи с тем, что идет процесс старения населения, рост сердечно-сосудистой патологии, в развитии которой особую значимость имеет ГХЕ.

Изучение влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на противоишемическую эффективность ДИПре у экспериментальных животных имеет и важное прикладное значение для практической медицины, т.к. полученные результаты могут являться научным обоснованием дифференцированного подхода при назначении ДИПре пациентам при проведении различных операций на сердце и больным с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия у таких пациентов тех или иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведение исследований в данном направлении целесообразно и перспективно, так как будет способствовать расширению и углублению современных представлений о кардиопротекторной эффективности ДИПре, формировании патологических и компенсаторно-приспособительных реакций организма при остром инфаркте миокарда. Такие исследования важны для понимания патогенеза целого ряда состояний, сопровождающихся ишемией и реперфузией, механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при острой ишемии миокарда и иных экстремальных состояниях организма.

Цель: выяснить значимость возраста и гиперхолестеринемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у крыс.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на 2 возрастные группы: молодые крысы, масса которых составляла 200-240 г., а возраст – 3-5 мес., и старые крысы массой 400-450 г., возраст которых составлял 23-25 мес.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной C. Clark et al. (1980). Для наркотизации животных применяли тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг/час с помощью инъекционного насоса B. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивалась по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата ИВЛ Harvard (Великобритания) с частотой дыхания 56-60 в минуту и дыхательным объемом 1,0-1,2 мл/100 г массы тела животного. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10-15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Ректальная температура у крыс измерялась электротермометром Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне 37,0 ± 0,5 °C.

Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам всех экспериментальных групп выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ПНКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки. Окклюзия артерии подтверждалась побледнением ишемизированной области, снижением АД примерно на 10-20 мм рт. ст. и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки, ее продолжительность составляла 120 минут. Реперфузия миокарда подтверждалась исчезновением

побледнения и возвращением сегмента ST к изолинии.

Животные опытных групп дополнительно подвергались ДИПре, которое воспроизводили путем 3-х циклов 5-минутной ишемии и последующей 5 минутной реперфузии обеих бедренных артерий за 30 мин до 30-минутной острой ишемии миокарда.

На протяжении эксперимента у животных изучались следующие показатели гемодинамики: $АД_{ср}$ (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин).

Критериями исключения животных из эксперимента, согласно «Практическим рекомендациям по изучению нарушений ритма сердца, обусловленных ишемией и реперфузией» (1988) [185], являлись: $АД_{ср}$ до начала эксперимента менее 60 мм рт. ст., ЧСС менее 300 уд/мин, а также наличие у животных желудочковых экстрасистол до начала острой ишемии миокарда.

ГХЕ у молодых крыс вызывали интрагастральным введением 1 раз в сутки в течение 10 дней с помощью металлического атравматического зонда длиной 8 см с оливой диаметром 2 мм 10 %-го раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США), приготовленного на оливковом масле (ОМ), в дозе 10 мл/кг. В качестве контроля использовали 2 группы молодых крыс: интактные и те, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг.

У старых крыс ГХЕ вызывали путем интрагастрального введения 1 раз в сутки в течение 10 дней с помощью металлического атравматического зонда длиной 8 см с оливой диаметром 2 мм 20 %-го раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 5 мл/кг. В качестве контроля использовали 2 группы старых крыс: интактные и те, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг.

Для подтверждения развития ГХЕ до начала проведения основных серий экспериментов по изучению кардиопротекции у молодых и старых крыс с помощью автоматического биохимического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) определяли содержание общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. С этой целью через 24 часа после последнего введения ОМ или холестерина на ОМ крысы выводили из эксперимента путем выполнения декапитации. В максимально возможное короткое время после забоя у крыс осуществлялся забор крови в объеме 5 мл в пробирки с активатором свертывания крови. Пробирки с кровью на 30 минут помещались в термостат, в котором постоянно поддерживалась температура 37,0 ºС. После удаления из пробирок сформировавшегося сгустка крови пробы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут. Образовавшуюся надосадочную жидкость (сыворотка крови) отбирали в эпиндорфы с помощью дозатора пипеточного ДПОП-1 (Россия) и замораживали в морозильной камере при температуре минус 25 ºС. Сыворотку в дальнейшем использовали для определения содержания ОХ и ТГ. Моделирование ишемически-реперфузионного повреждения у крыс с и без ГХЕ выполнялось через 24 часа после последнего введения крысам холестерина на ОМ или только ОМ.

Зону риска определяли с помощью внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 % раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США) в конце периода реперфузии миокарда при кратковременной повторной окклюзии ПНКА. При этом зона риска оценивалась как не окрашенная в синий цвет. Непосредственно после окончания введения синьки Эванса сердце извлекали из грудной клетки животного и отделяли правый желудочек, предсердия и сосудистый пучок. После замораживания в морозильной камере при температуре минус 25°С в течение 30 мин левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на электронных весах Adventurer AR 1530, затем их сканировали при помощи сканера Hewlett Packard (USA) с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop 13.0 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска к средней площади всего среза. Массу зоны риска для каждого отдельного среза вычисляли по формуле (1):

$$m_{риска} = \frac{\overline{S}_{риска} \times m_{среза}}{\overline{S}_{среза}} \quad (1)$$

где $m_{риска}$ – масса зоны риска в каждом срезе;

$\overline{S}_{риска}$ – средняя площадь зоны риска в каждом срезе;

$m_{среза}$ — масса всего среза;

$\overline{S}_{среза}$ — средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны риска (в % от массы левого желудочка) использовали следующую формулу (2):

$$Зона_{риска}(\%) = \frac{\sum m_{риска}}{m_{ЛЖ}} \times 100\% \quad (2)$$

где $\sum m_{риска}$ — арифметическая сумма значений масс зон риска всех срезов левого желудочка;

$m_{ЛЖ}$ — масса левого желудочка.

Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ, предложенный M. Fishbein et al. (1981). С этой целью срезы миокарда левого желудочка помещали в 1 % раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 минут при температуре 37°С. При этом жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 % растворе формалина срезы сканировали повторно с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза к средней площади всего среза. Массу зоны некроза для каждого отдельного среза вычисляли по формуле (3):

$$m_{некроза} = \frac{\overline{S}_{некроза} \times m_{среза}}{\overline{S}_{среза}} \quad (3)$$

где $m_{некроза}$ — масса зоны некроза в каждом срезе;

$\overline{S}_{некроза}$ — средняя площадь зоны некроза в каждом срезе;

$m_{среза}$ — масса всего среза;

$\overline{S}_{среза}$ — средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны некроза (в % от массы зоны риска) в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу (4):

$$Зона_{некроза}(\%) = \frac{\sum m_{некроза}}{\sum m_{риска}} \times 100\% \quad (4)$$

где $\sum m_{некроза}$ — арифметическая сумма значений масс зон некроза всех срезов левого желудочка.

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием программы GraphPad Prism 9.3.1. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представлялись в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего (M ± m). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала-Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентили). Уровень $p<0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты исследования

Результаты исследования подразделены на две последовательные части: вначале проведено выяснение инфаркт-лимитирующей эффективности ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у

молодых крыс в условиях таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как пожилой возраст и ГХЕ, а затем – у старых крыс.

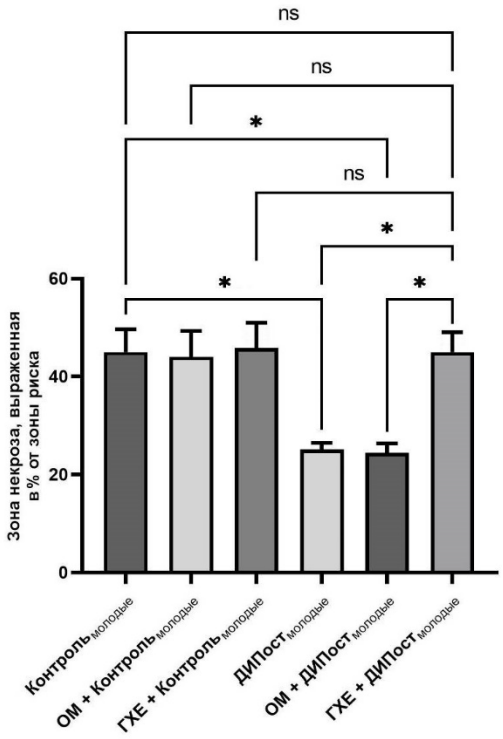
В результате биохимического исследования сыворотки крови по определению содержания ОХ и ТГ было установлено, что в группе интактных молодых крыс (Интактные$_{молодые}$, n = 10) содержание ОХ в сыворотке крови составило 2,12 ± 0,11 ммоль/л, а ТГ – 0,58 ± 0,09 ммоль/л. В группе молодых крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг (ОМ$_{молодые}$, n = 11) содержание ОХ в сыворотке крови составило 1,96 ± 0,08 ммоль/л, а ТГ – 1,67 ± 0,15 ммоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с группой Интактные$_{молодые}$), а в группе молодых крыс, которым интрагастрально 1 раз в сутки в течение 10 дней вводили 10 %-й раствор холестерина, приготовленный на ОМ, в дозе 10 мл/кг (ГХЕ$_{молодые}$, n = 11) содержание ОХ в сыворотке крови составило 6,08 ± 0,37 ммоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с группой Интактные$_{молодые}$), а ТГ – 1,83 ± 0,17 ммоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с группой Интактные$_{молодые}$).

Таким образом, у молодых крыс с ГХЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ОХ в 2,9 раза ($p < 0,001$) и ТГ в 3,2 раза ($p < 0,001$) в сравнении с их содержанием у интактных молодых крыс.

При изучении кардиопротекторной эффективности ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс с ГХЕ установлено, что общий показатель выживаемости в экспериментальных группах составил 87,8 % (10 крыс из 82 погибли в период острой ишемии миокарда и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль$_{молодые}$ выживаемость животных составила 85,7 %, в группе ОМ + Контроль$_{молодые}$ – 85,7 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{молодые}$ – 80,0 %, в группе ДИПре$_{молодые}$ – 100,0 %, в группе ОМ + ДИПре$_{молодые}$ – 92,3 % и в группе ГХЕ + ДИПре$_{молодые}$ – 85,7 %. В итоге из каждой группы животных для последующего анализа данных было отобрано по 12 крыс.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами молодых крыс с и без ГХЕ по размеру зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено ($p > 0,05$). Так, зона ишемии в группе Контроль$_{молодые}$ составила 54 ± 3 %, в группе ОМ + Контроль$_{молодые}$ – 54 ± 4 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{молодые}$ – 54 ± 5 %, в группе ДИПре$_{молодые}$ – 54 ± 4 %, в группе ОМ + ДИПре$_{молодые}$ – 54 ± 4 % и в группе ГХЕ + ДИПре$_{молодые}$ – 55 ± 3 %.

Выявлено, что размер зоны некроза миокарда левого желудочка у животных в группе Контроль$_{молодые}$ составил 45 ± 4 %, в группе ОМ + Контроль$_{молодые}$ – 44 ± 5 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{молодые}$ – 46 ± 5 %, в группе ДИПре$_{молодые}$ – 21 ± 2 % ($p < 0,001$ в сравнении с группой контроля), в группе ОМ + ДИПре$_{молодые}$ – 23 ± 3 % ($p < 0,001$ в сравнении с группой контроля) и в группе ГХЕ + ДИПре$_{молодые}$ – 41 ± 3 % (рисунок 1).



Примечание – * – $p < 0{,}001$ – Различия статистически значимы; ns – Различия не достоверны.

Рисунок 1. Влияние ДИПре на размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых крыс с и без ГХЕ.

Таким образом, установлено, что у молодых крыс с ГХЕ в группе ГХЕ + ДИПре$_{молодые}$ при ишемии-реперфузии миокарда формировались сопоставимые с контрольными группами животных размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка. В группах ДИПре$_{молодые}$ и ОМ + ДИПре$_{молодые}$, напротив, отмечалось статистически значимое снижение размеров зоны некроза в сравнении с контрольными группами животных ($p < 0{,}001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии воспроизводимости инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у молодых крыс с ГХЕ.

Далее была выяснена инфаркт-лимитирующая эффективность ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс в условиях таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как пожилой возраст и ГХЕ.

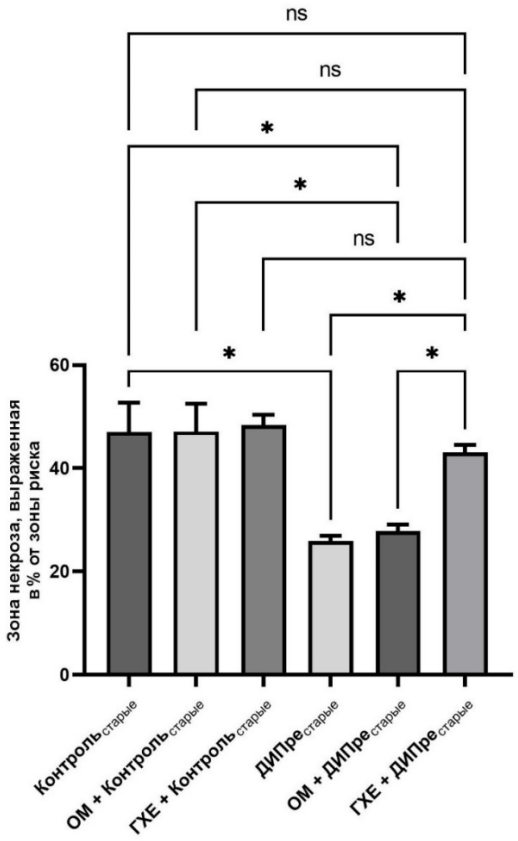
В результате биохимического исследования в сыворотке крови содержания ОХ и ТГ установлено, что в группе интактных старых крыс (Интактные$_{старые}$, n = 10) содержание ОХ в сыворотке крови составило 2,38 ± 0,13 ммоль/л, а ТГ – 0,88 ± 0,11 ммоль/л. В группе старых крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг (ОМ$_{старые}$, n = 11) содержание ОХ в сыворотке крови составило 2,26 ± 0,15 ммоль/л, а ТГ – 2,13 ± 0,17 ммоль/л ($p < 0{,}001$ в сравнении с группой Интактные$_{старые}$), а в группе старых крыс, которым интрагастрально 1 раз в сутки в течение 10 дней вводили 20 %-й раствор холестерина, приготовленный на ОМ, в дозе 5 мл/кг (ГХЕ$_{старые}$, n = 11) содержание ОХ в сыворотке крови составило 7,18 ± 0,42 ммоль/л ($p < 0{,}001$ в сравнении с группой Интактные$_{старые}$), а ТГ – 2,24 ± 0,19 ммоль/л ($p < 0{,}001$ в сравнении с группой Интактные$_{старые}$). Таким образом, у старых крыс с ГХЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ОХ в 3,0 раза ($p < 0{,}001$) и ТГ в 2,5 раза ($p < 0{,}001$) в сравнении с их содержанием у интактных старых крыс.

При изучении кардиопротекторной эффективности ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс с ГХЕ установлено, что общий показатель выживаемости в группах составил 58,5 % (51 старые крысы из 123 погибли в период острой ишемии миокарда и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль$_{старые}$ выживаемость животных составила 54,5 %, в группе ОМ + Контроль$_{старые}$ – 54,5 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{старые}$ – 54,5 %, в группе ДИПре$_{старые}$ – 66,7 %, в группе ОМ + ДИПре$_{старые}$ – 66,7 % и в группе ГХЕ + ДИПре$_{старые}$ – 57,1 %. В итоге из каждой группы

животных для последующего анализа данных было отобрано по 12 крыс.

В исследуемых группах старых крыс с и без ГХЕ статистически значимых различий по размеру зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, зона ишемии в группе Контроль$_{старые}$ составила 55 ± 3 %, в группе ОМ + Контроль$_{старые}$ – 55 ± 5 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{старые}$ – 53 ± 5 %, в группе ДИПре$_{старые}$ – 56 ± 3 %, в группе ОМ + ДИПре$_{старые}$ – 55 ± 4 % и в группе ГХЕ + ДИПре$_{старые}$ – 55 ± 3 %.

Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у крыс в группе Контроль$_{старые}$ составил 47 ± 5 %, ОМ + Контроль$_{старые}$ – 47 ± 5 %, в группе ГХЕ + Контроль$_{старые}$ – 48 ± 6 %, в группе ДИПре$_{старые}$ – 26 ± 3 % ($p < 0{,}001$ в сравнении с группой контроля), в группе ОМ + ДИПре$_{старые}$ – 28 ± 4 % ($p < 0{,}001$ в сравнении с группой контроля) и в группе ГХЕ + ДИПре$_{старые}$ – 43 ± 4 % (рисунок 2).



Примечание – * – $p < 0{,}001$ – Различия статистически значимы; ns – Различия не достоверны.

Рисунок 2. Влияние ДИПре на размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых крыс в исследуемых группах с и без ГХЕ

Выявлено, что у старых крыс с ГХЕ в группе ГХЕ + ДИПре$_{старые}$ при ишемии-реперфузии миокарда формировались сопоставимые с контрольными группами крыс размеры ЗН в миокарде левого желудочка. В группах ДИПре$_{старые}$ и ОМ + ДИПре$_{старые}$, напротив, отмечается статистически значимое снижение размеров зоны некроза в сравнении с контрольными группами старых крыс ($p < 0{,}001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии воспроизводимости инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПре при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс с ГХЕ.

Заключение.

1. ДИПре оказывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс и приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 53,3 % ($p < 0{,}001$, n = 12) и 44,7 % ($p < 0{,}001$, n = 12) соответственно (в сравнении с соответствующими возрастными группами контроля).

2. ДИПре не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс с ГХЕ.

Список литературы

1. Boengler, K. Loss of cardioprotection with ageing / K. Boengler, R. Schulz, G. Heusch // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 247–261.

2. Lauzier, B. Beneficial effects of myocardial postconditioning are associated with reduced oxidative stress in a senescent mouse model / B. Lauzier, S. Delemasure, R. Debin // Transplantation. – 2008. – Vol. 85, № 12. – P. 1802–1808.

3. Przyklenk, K. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with postconditioning / K. Przyklenk, M. Maynard, C. E. Darling // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 1393–1398.

4. Przyklenk, K. Efficacy of cardioprotective 'conditioning' strategies in aging and diabetic cohorts: the co-morbidity conundrum / K. Przyklenk // Drugs Aging. – 2011. – Vol. 28, № 5. – P. 331–343.

5. Darling, C.E. «Postconditioning» the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection / C. E. Darling, P. B. Solari, C. S. Smith // Basic Res Cardiol. – 2007. – Vol. 102, № 3. – P. 274–278.

6. Van den Munckhof, I. Aging attenuates the protective effect of ischemic preconditioning against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans / I. van den Munckhof, N. Riksen, J. P. Seeger // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2013. – Vol. 304, № 12. – P. H1727–H1732.

7. D'Annunzio, V. High cholesterol diet effects on ischemia-reperfusion injury of the heart / V. D'Annunzio, M. Donato, B. Buchholz // Can J Physiol Pharmacol. – 2012. – Vol. 90, № 9. – P. 1185–1196.

8. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. F. Baxter // Pharmacol Rev. – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 418–458.

9. Balakumar, P. Preconditioning and postconditioning to limit ischemia-reperfusion-induced myocardial injury: what could be the next footstep? / P. Balakumar, A. Rohilla, M. Singh // Pharmacol Res. – 2008. – Vol. 57, № 6. – P. 403–412.

10. Iliodromitis, E. K. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits / E. K. Iliodromitis, A. Zoga, A. Vrettou // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188, № 2. – P. 356–362.

11. Kupai, K. The cardioprotective effect of postconditioning is lost in cholesterol diet-induced hyperlipidemia in rats / K. Kupai, C. Csonka, P. Bencsik // J Mol Cell Cardiol. – 2006. – Vol. 40. – P. 976–977.

12. Szilvassy, Z. The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia / Z. Szilvassy, P. Ferdinandy // J Mol Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27, № 12. – P. 2559–2569.

13. Ueda, Y. Pravastatin restored the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning blunted by hypercholesterolemia in the rabbit model of myocardial infarction / Y. Ueda, M. Kitakaze, K. Komamura // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol. 34, № 7. – P. 2120–2125.

14. Jung, O. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction / O. Jung, W. Jung, T. Malinski // Clin Exp Hypertens. – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 165–179.

15. Kremastinos, D. T. Preconditioning limits myocardial infarct size in hypercholesterolemic rabbits / D. T. Kremastinos, E. Bofilis, G. K. Karavolias // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150, № 1. – P. 81–89.

16. Maslov, L. N. Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use / L. N. Maslov, A. G. Mrochek, I. G. Khaliulin // Vestn Ross Akad Med Nauk. – 2013. – № 1. – P. 10–20.

17. Zhao, H. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 alpha upregulation / H. Zhao [et al.] // Acta Biochim Biophys Sin. – 2009. – Vol. 41, № 9. – P. 745–753.

18. Ferdinandy, P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D. J. Hausenloy, G. Heusch // Pharmacol Rev. – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 1142–1174.

19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / сост. : А.Н. Миронов [и др.] ; Науч. центр экспертизы средств мед. применения. – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.

УДК 616.381-002

УЧАСТИЕ КЛЕТОК КУПФЕРА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Е.Н. Чепелева, Ф.И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Кафедра патологической физиологии

Резюме

Перитонит является хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой, а механизмы его развития остаются до конца не изученными. Проведенные за последнее десятилетие исследования показали, что своевременная и качественная очистка крови от эндотоксинов, коррекция развивающейся дислипидемии в значительной степени зависят от детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени, которые обеспечиваются гепатоцитами и клетками Купфера (КК), участие которых в механизмах поддержания гомеостаза, регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при бактериальной эндотоксинемии очевидно, однако выяснение значимости данных клеток в регуляции процессов детоксикации, формирования тиреоидного статуса, обмена холестерина липопротеинов сыворотки крови при септических состояниях в условиях экспериментального перитонита не было предметом специального исследования.

Целью исследования явилось выяснение участия КК в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс в условиях экспериментального перитонита (CLP-модель).

По результатам исследования установлено, что активность КК имеет значимость в изменениях активностей аргиназы, детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса, содержания общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в сыворотке крови, уровня нитритов/нитратов в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом. Угнетение активности КК $GdCl_3$ (10 мг/кг) ослабляет развитие атерогенной дислипидемии, характерного изменения уровня трийодтиронина и содержания нитритов/нитратов в плазме крови, активности аргиназы и детоксикационной функции печени и температуры тела после CLP-операции.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, клетки Купфера, холестерин липопротеинов, йодсодержащие гормоны, печень, детоксикация.

Введение

Перитонит является хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой [1]. Несмотря на обширные возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, летальность при распространенном перитоните составляет около 30 % [2]. В связи с этим поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях и перитоните в частности является одной из актуальных задач современной медицины.

Известно, что в процессах детоксикации в условиях эндотоксинемии задействованы две большие популяции клеток печени: гепатоциты и звездчатые макрофаги (клетки Купфера (КК)), которые, с одной стороны, элиминируют из кровотока эндотоксины, а с другой – активируются последними и продуцируют во внутреннюю среду организма, в том числе в кровь, огромное количество физиологически активных веществ (интерлейкины, фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы и др.) – важнейших «медиаторов» острофазного ответа и воспаления [3].

Показано, что бактериальная эндотоксинемия при перитоните, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных медиаторов и цитокинов, в значительной мере обусловлена активацией КК и приводит к изменению функционального состояния гепатоцитов и метаболизма основных энергетических и пластических субстратов, который характеризуется значительным преобладанием распада веществ над их утилизацией (синдром гиперметаболизма) [4]. Проблеме нарушений обмена холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови при различных септических

состояниях, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [2, 5–8].

Одной из важнейших функцией ЛП крови при инфекционных и септических состояниях является их участие в процессах детоксикации организма. Показано, что различные классы липопротеинов крови (как липопротеины высокой плотности (ЛПВП), так и липопротеины низкой плотности (ЛПНП)) связывают бактериальные эндотоксины, поступающие в кровоток при различных инфекциях, и тем самым снижают их патогенное действие в организме [9, 10]. Кроме того, ХС ЛП как важнейший субстрат для стероидогенеза в надпочечниках, играет важную роль в формировании адекватной ответной реакции организма на инфекцию и действие других повреждающих факторов [11].

Известно, что выраженность эндотоксинемии определяется состоянием детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа. Так, рядом исследователей показано, что печень играет важную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивает регуляцию их обмена и поддержание оптимального уровня в крови. Установлено, что от функционального состояния печени зависит интенсивность процессов дейодировния йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в процессах детоксикации и терморегуляции [12].

Показано, что тиреоидные гормоны обладают многочисленными биологическими эффектами, оказывая стимулирующее действие на протекание большинства биохимических процессов. Показано, что от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы зависит состояние энергетического и пластического обмена, а также процессов теплообмена в норме и при патологии [13–15].

Таким образом, участие КК в механизмах поддержания гомеостаза, регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при бактериальной эндотоксинемии очевидно и вполне закономерно. Однако выяснение значимости КК в регуляции процессов детоксикации при перитоните не было предметом специального исследования. Также до сих пор остается неясным значение КК в формировании тиреоидного статуса, влиянии на активность аргиназы печени, обмен ХС ЛП сыворотки крови и температуру тела крыс при септических состояниях в условиях экспериментального перитонита.

Цель: выяснить участие КК в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс в условиях экспериментального перитонита (CLP-модель).

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 192 взрослых белых крысах-самцах массой 180-220 г. Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными и требованиями директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях.

До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу adlibitum. В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания содержания ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8-12 ч утра), соблюдая термонейтральные условия (20-22 °С).

Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – CLP (cecal ligation and puncture) [16, 17]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутрибрюшинно (в/б)) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). Пассаж пищевых масс при этом не нарушался. По данным литературы, через 18-24 ч после CLP-операции у животных развивается тяжелый полимикробный сепсис, который сопровождается выраженной полиорганной недостаточностью. В качестве контроля использовали ложнооперированных (ЛО) крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным ушивали брюшную стенку и через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2.5

мл изотонического раствора хлорида натрия. Схематическое изображение CLP-операции у крыс представлено на рисунке 1.

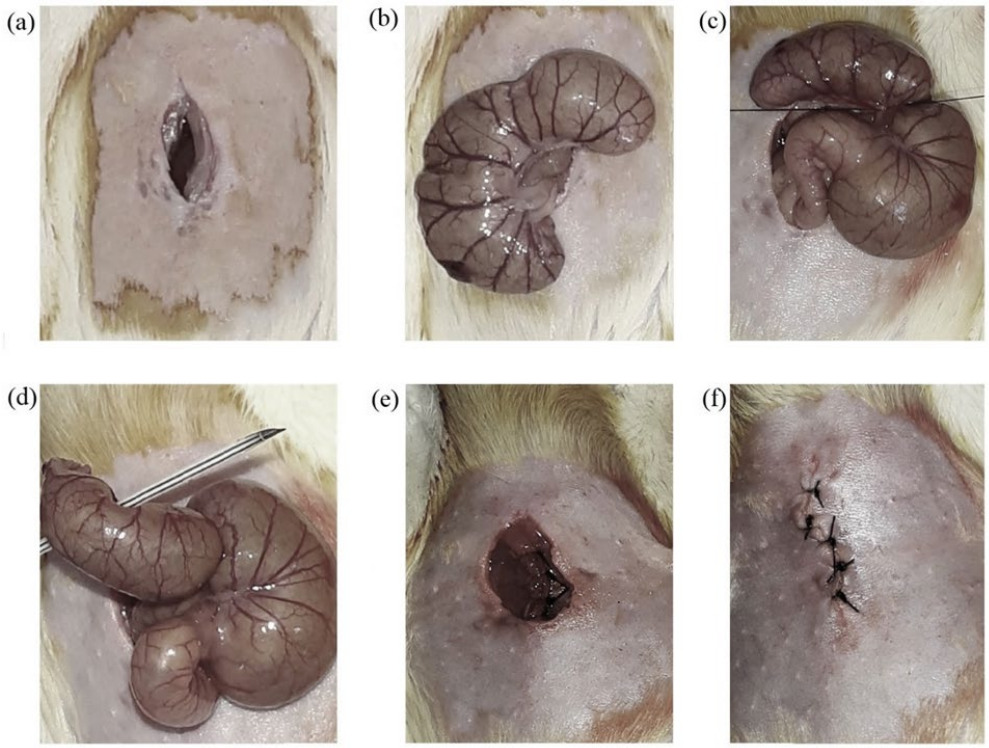


Рисунок 1. Схематическое изображение CLP-операции у крыс: (a) выполнен продольный разрез (2 см) передней брюшной стенки; (b) осуществлено извлечение слепой кишки; (c) ниже илеоцекального клапана на слепую кишку наложена лигатура; (d) выполнено однократное пунктирование слепой кишки иглой (18 gauge); (e) возвращена слепая кишка в брюшную полость; (f) осуществлено ушивание брюшной стенки.

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось сразу после декапитации. Суммарную фракцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу M. Burstein и J. Samaille (1955). Для определения содержания общего ХС, ХС ЛПВП в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой (1971). Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови оценивали с помощью реакции Либермана-Бурхарда, а содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП – по формуле ХС ЛПОНП + ЛПНП = общий ХС сыворотки крови – ХС ЛПВП.

Коэффициент атерогенности (Ка) рассчитывали по следующей формуле: Ка = (ХС ЛПОНП + ЛПНП) / ХС ЛПВП.

С целью выяснения значимости активности КК в исследуемых процессах при CLP-перитоните использовали селективный ингибитор КК $GdCl_3$. Водный раствор $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг (дозе, подавляющей эндотоксин обезвреживающую функцию КК) вводили крысам в/б 1 раз в неделю в течение 8 недель. В указанной дозе данный ингибитор широко используется в экспериментальной практике с целью выяснения значимости КК в процессах жизнедеятельности. Контрольным группам крыс 1 раз в неделю в течение 8 недель в/б вводили 1,0 мл физиологического раствора (физ. р-р).

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_x). Содержание общего и свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА-T_3-СТ, РИА-T_3-свободный-СТ, РИА-T_4-СТ и РИА-T_4-свободный производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси». Тяжесть поражения печени оценивали по изменению соотношения активности АлАТ и АсАТ (АлАТ/АсАТ) в сыворотке крови. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови определяли

колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом [34]. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически по методике, предложенной J.W. Geyeri, B. Dabich (1971).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), концентрации в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиным с соавт. (1987), СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, в/б) судили по времени нахождения животных в боковом положении.

В исследовании использовались следующие экспериментальные группы:

Интактные (n = 18) – интактные крысы;

ЛО (n = 18) – ложнооперированные крысы, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки;

CLP-перитонит (n = 27) – крысы, которым выполняли CLP-операцию;

Контроль + физ. р-р (n = 18) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора1 раз в неделю в течение 8 недель;

Контроль + $GdCl_3$ (n = 18) – крысы, которым в/б вводили $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель;

ЛО + физ. р-р (n = 18) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли ложную операцию;

ЛО + $GdCl_3$ (n = 18) – крысы, которым в/б вводили $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли ложную операцию;

CLP-перитонит + физ. р-р (n = 29) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли CLP-операцию;

CLP-перитонит + $GdCl_3$ (n = 28) – крысы, которым в/б вводили $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли CLP-операцию.

В группах CLP-перитонит, CLP-перитонит + ФР и CLP-перитонит + $GdCl_3$ через 24 ч после CLP-операции отмечалась следующая выживаемость животных: 66,7 %, 62,1 % и 64,3 % соответственно.

У всех животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация) измеряли ректальную температуру.

Достоверность различий между группами показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($X \pm S_x$). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у крыс развиваются некротические изменения в слепой кишке, отмечаются перитонит с выпотом в брюшную полость и парез кишечника, имеются выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев – геморрагический конъюнктивит и диарея.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита через 24 ч после CLP-операции ректальная температура снижалась на 1,0 °С ($p < 0,01$): с 37,8 ± 0,15 °С у ЛО крыс (n = 10) до 36,8 ± 0,25 °С у крыс с CLP-перитонитом (n = 10). В/б введение $GdCl_3$ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель в группах Контроль + $GdCl_3$ (n = 10) и ЛО + $GdCl_3$ (n = 10)) приводило к статистически не значимому повышению температуры тела на 0,4 °С и 0,5 °С соответственно по отношению к величине ректальной температуры у животных в контролях, которым в/б вводили физ. раствор (группы Контроль + физ. р-р (n = 10) и ЛО + физ. р-р (n = 10) соответственно). По имеющимся литературным данным ингибитор КК $GdCl_3$ может вызывать изменения в теплообмене, детоксикации и метаболизме тиреоидных гормонов [18]. Депрессия КК $GdCl_3$ ослабляла развитие характерных изменений температуры тела у крыс с CLP-перитонитом. Температура тела у крыс, которым предварительно до CLP-операции в/б вводили $GdCl_3$ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель, через 24 ч после CLP-операции была на 1,0 °С выше ($p < 0,05$; n = 10), чем у животных с экспериментальным перитонитом, получившими 1,0 мл физраствора (n = 10).

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс через 24 часа после CLP-операции повышалось на 37,2 % ($p < 0,01$): у ЛО животных ($n = 10$) оно составляло 0,235 ± 0,016 мг/100 мг ткани, а у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$) – 0,321 ± 0,018 мг/100 мг ткани. Кроме этого, имело место повышение содержания общего ХС в сыворотке крови на 23,7 % ($p < 0,05$) – с 2,66 ± 0,14 мМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 3,29 ± 0,17 мМоль/л у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$), а также отмечались выраженные изменения в содержании ХС различных классов ЛП в сыворотке крови крыс: содержание ХС ЛПВП снижалось на 42,4 % ($p < 0,01$) – с 1,32 ± 0,18 мМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 0,76 ± 0,08 мМоль/л у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$), содержание ХС ЛПОНП + ЛПНП повышалось на 88,8 % ($p < 0,001$) – с 1,34 ± 0,07 мМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 2,53 ± 0,13 мМоль/л у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$). Установлено, что в условиях CLP-перитонита имело место возрастание Ка на 185,8 % ($p < 0,001$): с 1,27 ± 0,23 ед. у ЛО крыс ($n = 10$) до 3,63 ± 0,40 ед. у животных с CLP-перитонитом ($n = 10$).

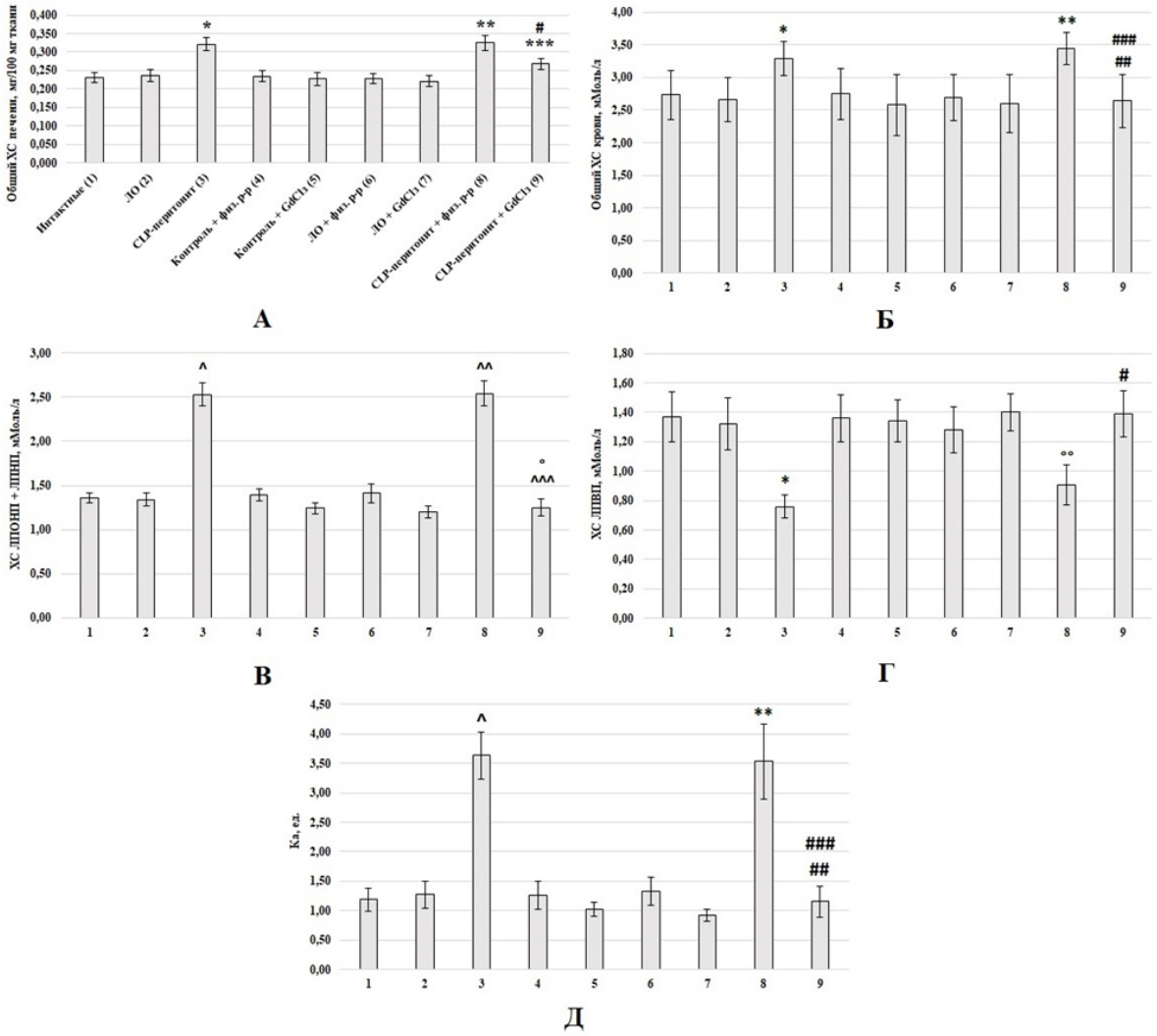
Установлено, что развитие CLP-перитонита у крыс в условиях депрессии КК с помощью $GdCl_3$ сопровождается менее выраженными изменениями содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС различных классов ЛП в сыворотке крови и Ка. Так, содержание общего ХС в печени крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) понижалось на 17,5 % ($p < 0,05$): с 0,325 ± 0,020 мг/100 мг ткани до 0,268 ± 0,016 мг/100 мг ткани. В данных условиях имело место снижение содержания общего ХС в сыворотке крови на 19,6 % ($p < 0,05$): от 3,44 ± 0,13 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до 2,64 ± 0,13 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). У крыс с CLP-перитонитом в условиях депрессии КК $GdCl_3$ были обнаружены и выраженные изменения содержания ХС в различных классах ЛП крови, в частности понижение содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови на 50,8 % ($p < 0,001$): от 2,54 ± 0,14 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до 1,25 ± 0,10 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$), а также повышение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 54,4 % ($p < 0,05$): с 0,90 ± 0,14 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до 1,39 ± 0,16 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). Также в этих условиях имело место снижение Ка на 67,4 % ($p < 0,01$): с 3,53 ± 0,64 ед. у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до 1,15 ± 0,27 ед. у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). Данные о содержании общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС различных классов ЛП в сыворотке крови и Ка у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель) в условиях действия в организме животных депрессии КК $GdCl_3$ представлены на рисунке 2.

Развитие перитонита у крыс ($n = 10$) сопровождалось повышением активности АлАТ в сыворотке крови по сравнению с данным показателем у ЛО животных ($n = 10$) на 183,9 % ($p < 0,001$): активность составляла 0,62 ± 0,04 мккат/л у ЛО крыс и 1,76 ± 0,11 мккат/л у опытных животных после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях по сравнению с ЛО животными повышалась на 33,8 % ($p < 0,05$) и составляла 0,65 ± 0,05 мккат/л у ЛО крыс ($n = 10$) и 0,87 ± 0,08 мккат/л у опытных животных ($n = 10$). Соотношение активности АсАТ/АлАТ у животных после CLP-операции понизилось на 53,6 % ($p < 0,01$) и составило 1,10 ± 0,12 у ЛО крыс ($n = 10$) и 0,51 ± 0,06 у животных с CLP-перитонитом ($n = 10$).

Активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови крыс при развитии перитонита в условиях депрессии КК (CLP-перитонит + $GdCl_3$, $n = 10$) по сравнению с животными с перитонитом, получившими физ. р-р (CLP-перитонит + физ. р-р, $n = 10$) статистически не значимо повышалась на 15,6 % ($p > 0,05$) и 10,5 % ($p > 0,05$) соответственно. Соотношение активности АсАТ/АлАТ в данных условиях также статистически не значимо повышалось на 10,9 % ($p > 0,05$). Таким образом, в/б введение $GdCl_3$ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель как в условиях CLP-перитонита, так и у животных без него значимо не сказывалось на активностях АсАТ и АлАТ в сыворотке крови и соотношении активности АсАТ/АлАТ.

Обнаружено, что при перитоните в организме крыс через 24 ч после CLP-операции имело место снижение в плазме крови содержания T_4 на 31,4 % ($p < 0,01$): с 49,32 ± 3,08 нМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 33,85 ± 2,26 нМоль/л у опытных животных ($n = 10$). Кроме этого, отмечалось снижение в плазме крови уровня T_3 на 30,5 % ($p < 0,05$): с 1,67 ± 0,14 нМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 1,16 ± 0,14 нМоль/л у опытных животных ($n = 10$). При этом в данных условиях уровни cT_4 и cT_3 снижались на

33,2 % ($p < 0,001$) и на 34,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание cT_4 снижалось с 13,95 ± 0,57 пМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 9,32 ± 0,34 пМоль/л у опытных животных ($n = 10$), а cT_3 снижалось с 3,76 ± 0,34 пМоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до 2,48 ± 0,26 пМоль/л у опытных животных ($n = 10$).



Примечание: * – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, *** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, # – $p < 0,05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ## – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ### – $p < 0,01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО, ^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ° – $p < 0,001$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °° – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р

Рисунок 2. Содержание общего ХС в печени (А) и сыворотке крови (Б), а также ХС в различных классах ЛП сыворотки крови (В, Г) и Ка (Д) у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии КК $GdCl_3$ (10 мг/кг).

Установлено, что действие в организме крыс ингибитора КК $GdCl_3$, который 1 раз в неделю в течение 8 недель в/б вводился в дозе 10 мг/кг, сопровождается через 24 ч после последнего введения препарата изменением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и их свободных фракций в плазме крови. Через 24 ч после введения препарата в группе Контроль + $GdCl_3$ ($n = 10$) повышался уровень T_3 в плазме крови у крыс на 30,6 % ($p < 0,05$) до 2,22 ± 0,17 нМоль/л, а уровень T_4 в крови был на 29,4 % ($p < 0,01$) ниже, чем в группе Контроль + физ. р-р ($n = 10$) и составил 37,52 ± 2,67 нМоль/л. При этом содержание cT_3 в плазме крови в данных условиях повышалось на 43,5 % ($p < 0,05$): с 3,86 ± 0,39 пМоль/л в группе Контроль + физ. р-р ($n = 10$) до 5,54 ± 0,47 пМоль/л в группе Контроль + $GdCl_3$ ($n = 10$), а cT_4 в плазме крови понижалось на 28,4 % ($p < 0,001$): с

14,28 ± 0,68 пМоль/л в группе Контроль + физ. р-р (n = 10) до 10,22 ± 0,49 пМоль/л в группе Контроль + $GdCl_3$ (n = 10).

Депрессия КК $GdCl_3$ ослабляла развитие характерных после CLP-операции изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, в частности препятствовало и практически устраняло снижение уровня T_3 в плазме крови у крыс с CLP-перитонитом. Показано, что у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ (n = 10) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р (n = 10) уровень T_3 в плазме крови повышался на 45,5 % (p < 0,05): с 1,12 ± 0,10 нМоль/л до 1,63 ± 0,15 нМоль/л, а уровень T_4 понижался на 29,4 % (p < 0,01): с 32,14 ± 2,09 нМоль/л до 23,18 ± 1,78 нМоль/л. В этих условиях cT_3 в плазме крови повышался на 61,0 % (p < 0,05): с 2,41 ± 0,24 пМоль/л в группе CLP-перитонит + физ. р-р (n = 10) до 3,88 ± 0,41 пМоль/л в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ (n = 10), а cT_4 в плазме крови понижалось на 13,3 % (p < 0,05): с 9,16 ± 0,42 пМоль/л в группе CLP-перитонит + физ. р-р (n = 10) до 7,94 ± 0,32 пМоль/л в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ (n = 10).

В группе Интактные животные (n = 10) содержаниеNO_x в плазме крови и активность аргиназы печени составляли 12,87 ± 1,32 мкМоль/л и 5,64 ± 0,37 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч соответственно, а в группе ЛО (n = 10) 12,58 ± 1,27 мкМоль/л и 5,81 ± 0,41 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч соответственно. Развитие CLP-перитонита у крыс (n = 10) приводило, в сравнении с группой ЛО животных (n = 10), к повышению уровняNO_x в плазме крови на 72,3 % (p < 0,01) и снижению активности аргиназы печени на 36,3 % (p < 0,01) и составили 21,67 ± 1,86 мкМоль/л и 3,70 ± 0,21 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч соответственно.

Применение $GdCl_3$ (в/б введение 1 раз в неделю на протяжении 8 недель с последующим выполнением CLP-операции после последнего введения препарата) приводило через 24 ч после CLP-операции к не столь выраженному повышению уровня NO_x в крови. В группе животных CLP-перитонит + $GdCl_3$ (n = 10) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р (n = 10) уровень NO_x в плазме крови снижался на 29,2 % (p < 0,05) и составлял 15,84 ± 1,45 мкМоль/л, а активность аргиназы печени у крыс в данных условиях повышалась на 38,7 % (p < 0,01) и составляла 5,05 ± 0,28 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч.

Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции имеет место угнетение детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 125,2 % (p < 0,001; n = 10), уровня СМ в плазме крови на 70,0 % (p < 0,001; n = 10) и увеличением ПНС на 43,4 % (p < 0,05; n = 8) по сравнению с ЛО животными.

В ходе исследования установлено, что ингибитор КК $GdCl_3$ в группе Контроль + $GdCl_3$ в сравнении с группой Контроль + физ. р-р приводил к статистически не значимому сокращению ПНС на 17,6 % (p > 0,05; n = 8) и не сопровождался статистически значимыми изменениями таких показателей печеночной детоксикации как уровень СМ в плазме крови (p > 0,05; n = 10) и СТК (p > 0,05; n = 10). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс в группе Контроль + физ. р-р составили 0,737 ± 0,018 г/л, 1,34 ± 0,12 ед. и 29,34 ± 2,78 мин соответственно, а в группе Контроль + $GdCl_3$ – 0,718 ± 0,018 г/л, 1,27 ± 0,12 ед. и 24,18 ± 2,10 мин соответственно.

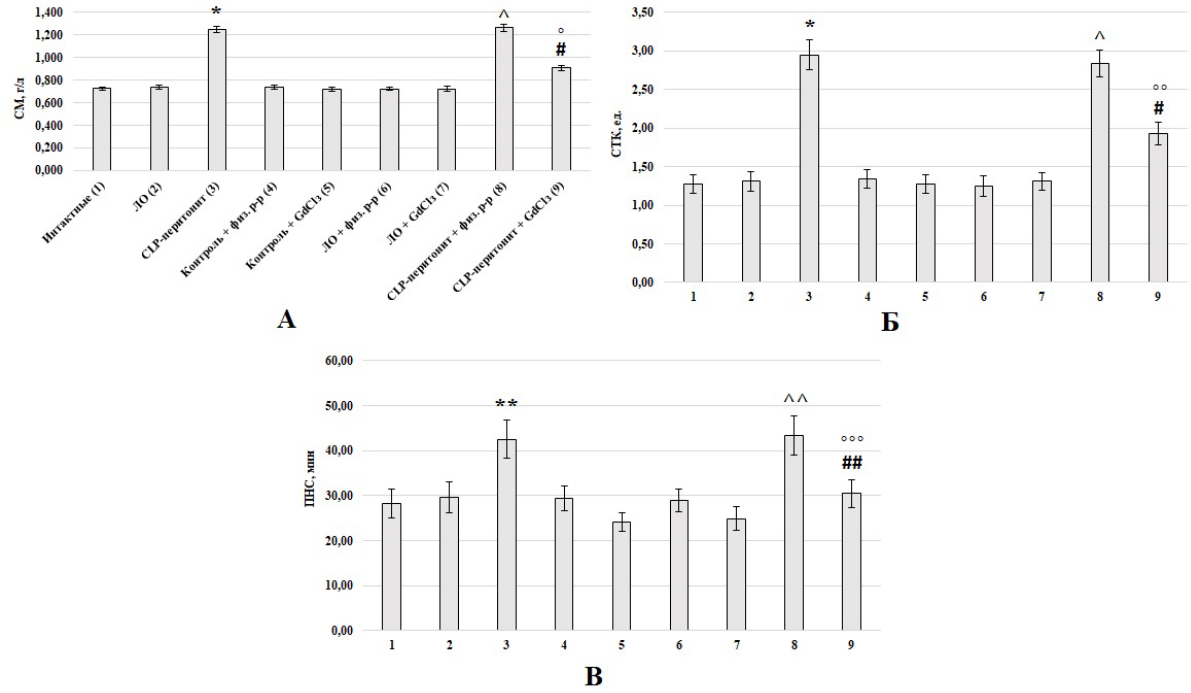
Развитие CLP-перитонита в условиях угнетения КК (в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$) сопровождалось у крыс менее значимым снижением детоксикационной функции печени. Через 24 ч после CLP-операции в данных условиях были установлены следующие значения показателей детоксикационной функции печени: понижение СТК на 32,0 % (p < 0,01; n = 10), уровня СМ в плазме крови на 28,0 % (p < 0,001; n = 10) и снижение ПНС на 29,9 % (p < 0,05; n = 8) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р.

Изменение содержания СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс с CLP-перитонитом в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ представлено на рисунке 3.

Таким образом, результаты выполненного исследования дают основание заключить, что развитие CLP-перитонита в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ сопровождается более выраженными изменениями содержания общего ХС в печени и ЛП в сыворотки крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови, угнетением детоксикационной функции печени и развитием вторичной дислипопротеинемии.

Известно, что КК быстро активируются в ответ на бактериальный эндотоксин [19]. В процессе активации КК под действием бактерий или эндотоксина эти клетки проявляют высокую фагоцитарную активность и низкую способность секретировать медиаторы, воздействующие на

клетки другой тканевой принадлежности в составе печени. Это состояние КК позволяет противостоять возбудителю инфекции без повреждающих воздействий на другие ткани печени. Однако при более интенсивном активирующем воздействии эндотоксином КК переходят в «праймированное» состояние. В этом физиологическом состоянии их фагоцитарная активность снижается, а секреторная, напротив, стимулируется. КК выделяют в синусоидальное пространство разнообразные по своей химической природе вещества (цитокины – ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6; производные жирных кислот –простагландины; ферменты – протеазы; а также АФК и АФА), которые могут не только повреждать гепатоциты, но и вызывать их гибель, действуя непосредственно на эти клетки [20–22].



Примечание: * – $p < 0{,}001$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0{,}05$ по отношению к группе ЛО, ^ – $p < 0{,}001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^^ – $p < 0{,}05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, # – $p < 0{,}001$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ## – $p < 0{,}05$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ° – $p < 0{,}001$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °° – $p < 0{,}01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °°° – $p < 0{,}05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р

Рисунок 3. Содержания СМ в плазме крови (А), СТК (Б) и ПНС (В) у крыс после CLP-перитонита в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мг/кг).

Показано, что элиминация КК усиливает повреждение печени после частичной гепатэктомии. Этот факт свидетельствует о протекторной функции КК в упомянутых условиях [21, 23]. Имеются данные о том, что низкие концентрации цитокинов, высвобождаемые из КК, защищают гепатоциты от клеточной гибели и в некоторых случаях стимулируют их пролиферацию, в то время как высокие концентрации оказывают на гепатоциты повреждающее действие. В итоге продукция, не адекватная реакция КК на эндотоксин может стать не реакцией компенсации, а патологической [19].

Заключение.

Через 24 ч после развития экспериментального перитонита (CLP-модель) у крыс происходит формирование гипотиреоидного состояния, вторичной атерогенной дислипидемии, снижением температуры тела, активности аргиназы и детоксикационной функции печени, а также повышением уровня NO_x в плазме крови. У животных в этих условиях повышается активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови, содержание общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови и Ка, вместе с тем снижается содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови, уровень йодсодержащих гормонов в плазме крови и соотношение активности АсАТ/АлАТ. Установлено, что

в выявленных изменениях активностей аргиназы, детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса, содержания общего ХС в печени, ХС ЛП в сыворотке крови, уровня NO_x в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом имеет значение активность КК. Угнетение активности КК $GdCl_3$ ослабляет развитие атерогенной дислипидемии, восстанавливает сниженные уровни T_3 и cT_3, нормализует уровень NO_x в плазме крови, активности аргиназы и детоксикационной функции печени и температуры тела после CLP-операции.

Список литературы

1. Marzougui Y., Missaoui K., Hannachi Z. et al. Peritonites post operatoires: facteurs pronostiques de mortalite [Postoperative peritonitis: pronostic factors of mortality] // Arch Inst Pasteur Tunis. 2014. Vol. 91, № 1–4. P. 67–76.

2. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия // М.: Наука, 2021. 184 с.

3. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function // J Enzymol Metab. 2015. Vol. 1, № 1. Art. ID 101. P. 1–26.

4. Karimi M.H., Geramizadeh B., Malek-Hosseini S.A. Tolerance Induction in Liver // Int J Organ Transplant Med. 2015. Vol. 6, № 2.P. 45–54.

5. Lekkou A., Mouzaki A., Siagris D. et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis // Journal of Critical Care. 2014. Vol. 29, № 5. P. 723–727. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.04.018.

6. Fan Y., Chen J., Liu D. et al. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis in vivo and in vitro // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2020. Vol. 126. Art. ID 105819. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105819.

7. Tanaka S., Diallo D., Delbosc S. et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients // Ann. Intensive Care. 2019. Vol. 9, № 1. Art. ID 68. P. 1–9. DOI: 10.1186/s13613-019-0541-8.

8. Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 91–97. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97.

9. Tanaka S., Labreuche J., Drumez E. et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit // Ann. Intensive Care. 2017. Vol. 7. Art. ID 60. P. 1–8. DOI: 10.1186/s13613-017-0284-3.

10. Zhang X., Wang L., Chen B. Recombinant HDL (Milano) protects endotoxin-challenged rats from multiple organ injury and dysfunction // Biol. Chem. 2015. Vol. 396, № 1. P. 53–60. DOI: 10.1515/hsz-2014-0188.

11. Barlage S. Gnewuch C. Liebisch G. et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35, № 11. P. 1877–1885. DOI: 10.1007/s00134-009-1609-y.

12. Артюшкевич С.А., Висмонт Ф.И. Роль йодсодержащих гормонов в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации // Медицина. 2008. № 8. С. 58–61.

13. Sabatino L., Vassalle C., Del Seppia C. et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions // Endocrinol Metab (Seoul). 2021. Vol. 36, № 5. – P. 952–964. DOI: 10.3803/EnM.2021.1198.

14. Galton V.A., Hernandez A. Thyroid hormone metabolism: a historical perspective // Thyroid. 2023. Vol. 33, № 1. P. 24–31. DOI: 10.1089/thy.2022.0161.

15. McAninch E.A., Bianco A.C. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism // Ann N Y Acad Sci. 2014. Vol. 1311. P. 77–87. DOI: 10.1111/nyas.12374.

16. Шаповалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Маланичев М.Ю. и др. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020.№ 3. С. 150–158. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-150-158.

17. Capcha J.M.C., Moreira R.S., Rodrigues C.E. et al. Using the cecal ligation and puncture model of sepsis to induce rats to multiple organ dysfunction // Bio-protocol. 2021. Vol. 11, № 7. Art. ID e3979. P.

1–9. DOI: 10.21769/BioProtoc.3979.

18. Висмонт Ф.И., Артюшкевич С.А. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела // Белорусский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 3. С. 45–47.

19. Элбакидзе Г.М. Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 5. С. 48–54.

20. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function // J Enzymol Metab. 2015. Vol. 1, № 1. Art. ID 101. P. 1–26.

21. Чепелева Е.Н., Висмонт Ф.И. О значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2023. Т. 20, № 1. С. 17–27. DOI: 10.29235/1814-6023-2023-20-1-17-27.

22. Tapia G., Santibanez C., Farias J. et al. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning // Mol. Cell Endocrinol. 2010. Vol. 323, № 2. P. 292–297. DOI: 10.1016/j.mce.2010.03.014.

УДК 616-089.873-036.865

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АМПУТАЦИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ ИПРА

К.А. Шибанова, Н.В. Шибанова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии

Научные руководители: доцент **Ю.Р. Юнусова**, доцент **Н.В. Исакова**

Резюме

Радикальные операции, связанные с ампутацией конечности, влекут за собой не только риск хирургических осложнений (инфекция, контрактуры, фантомные боли, неправильное формирование культи), но и глубокие изменения в психологическом статусе, социальной и бытовой сферах жизни пациента. В статье представлен всесторонний анализ медико-социальной экспертизы (МСЭ) лиц с ампутационными дефектами. Подробно рассмотрены классификации ампутаций, эпидемиологические данные, структура первичной инвалидности, современные критерии оценки стойких нарушений функций организма согласно Приказу Минтруда РФ № 374н. Особое внимание уделено специфике установления группы инвалидности в зависимости от локализации дефекта (верхние/нижние конечности, стопа, пальцы кисти). Детально описан процесс составления индивидуальной программы реабилитации и абилитации (ИПРА), включая этапы подготовки к протезированию, требования к культе, противопоказания и прогностические факторы успешной реабилитации.

Ключевые слова: ампутация, медико-социальная экспертиза, инвалидность, культя, протезирование, индивидуальная программа реабилитации, ограничения жизнедеятельности.

Введение

Ампутация конечности является одним из самых тяжелых и необратимых хирургических вмешательств. Выполняемая исключительно по жизненным показаниям, она не только устраняет патологический очаг, но и создает новую анатомо-функциональную реальность для пациента. К числу состояний, требующих ампутации, относятся: обширные размозжения мягких тканей, травматические отрывы конечностей, повреждения магистральных сосудов и нервных стволов, острая хирургическая инфекция (гангрена), длительно незаживающие трофические язвы с признаками малигнизации, злокачественные новообразования. После операции пациент сталкивается с целым комплексом проблем: от риска вторичной инфекции, контрактур суставов, фантомных болей и неправильного формирования культи (что может потребовать реампутации) до глубоких психологических и социальных изменений. В связи с этим вопросы медико-социальной экспертизы и последующей реабилитации приобретают первостепенное значение. В данной статье рассматриваются современные подходы к определению мер социальной защиты и разработке индивидуальных программ реабилитации для лиц, перенесших ампутацию.

1. Классификация ампутаций: хирургические аспекты

С позиции хирургии ампутация определяется как частичное или полное удаление конечности. Многообразие клинических ситуаций обусловливает существование нескольких классификаций, которые необходимо учитывать при проведении МСЭ для понимания тяжести дефекта и прогноза протезирования.

1.1. По полноте удаления:

- Частичная ампутация (удаление сегмента конечности);
- Полная ампутация (экзартикуляция в суставе или удаление всей конечности).

1.2. По виду пораженной конечности:

- Ампутация нижней конечности;
- Ампутация верхней конечности.

1.3. По срокам и показаниям:

- **Ранние:** первичные ампутации, выполняемые непосредственно после травмы или при остром заболевании, когда сохранение конечности невозможно.
- **Поздние:** вторичные ампутации (при неэффективности консервативного лечения); реампутации (при анатомической или функциональной несостоятельности ранее сформированной культи).

1.4. По способу рассечения мягких тканей:

- Круговые (одно-, двух-, трехмоментные);
- Лоскутные (одно- или двухлоскутные, когда рана закрывается одним или двумя кожными лоскутами с подкожной клетчаткой);
- Эллипсовидные;
- Атипичные.

1.5. По методике обработки костной культи:

- Периостальный (субпериостальный) способ — надкостница рассекается дистальнее уровня распила кости и смещается проксимально для закрытия опила;
- Апериостальный способ — надкостница удаляется в виде пояска шириной 3–5 мм.

Выбор конкретного метода определяется характером повреждения, уровнем поражения и планируемым протезированием. Правильно сформированная культя — залог успешной реабилитации.

2. Эпидемиология ампутаций и структура инвалидности

В общей структуре первичной инвалидности, обусловленной заболеваниями сердечно-сосудистой системы и травмами опорно-двигательного аппарата, удельный вес ампутаций конечностей составляет около 10%. Анализ этиологических факторов, основанный на данных литературы, показывает следующее распределение:

- Травмы (производственные, бытовые) являются причиной ампутации в **48%** случаев.
- Среди заболеваний лидируют облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и сахарный диабет. При этом у пациентов в возрасте 50 лет и старше сосудистая патология как причина ампутации встречается в **42–80%** наблюдений.
- Переломы и вывихи, сопровождающиеся повреждением магистральных сосудов, приводят к ампутации в **18%** случаев, а при открытых переломах этот показатель возрастает до **40%**.
- Злокачественные новообразования являются причиной лишь **10%** первичных ампутаций.

Возрастная структура: почти половина всех ампутаций (около 50%) приходится на лиц трудоспособного возраста (20–50 лет), что связано с высоким уровнем производственного травматизма. В то же время значительная доля операций выполняется у пожилых людей, что обусловлено прогрессированием сосудистых заболеваний и осложнений сахарного диабета, снижающих регенераторный потенциал.

Гендерные различия: большинство исследователей отмечают, что ампутации чаще проводятся мужчинам. У мужчин преобладают сосудистые заболевания, у женщин — сахарный диабет. Среди женщин достоверно чаще выполняются ампутации на уровне голени, среди мужчин — на уровне бедра.

В условиях боевых действий частота ампутаций при ранениях конечностей варьирует от 6% до 15% в зависимости от региона и сроков оказания помощи. В мирное время этот показатель не превышает 5%.

Важную информацию предоставляют данные ФКУ «ГБ МСЭ по Самарской области» за 2022–2024 годы. За указанный период отмечается следующая динамика первичной и повторной инвалидности вследствие ампутаций (таблица 1).

Представленные цифры свидетельствуют о стабильно высоком уровне инвалидизации после ампутаций, причем значительная часть пациентов находится в трудоспособном возрасте, что подчеркивает социально-экономическую значимость проблемы.

3. Ампутационные дефекты: пороки и болезни культи

После ампутации нередко развиваются патологические состояния, объединяемые понятием «ампутационные дефекты», которые включают пороки и болезни культи. В практике МСЭ они встречаются у 10–21% инвалидов. Эти состояния могут существенно затруднять или делать

невозможным протезирование.

Распределение по локализации среди пациентов с ампутационными дефектами выглядит следующим образом:

- Нижние конечности — **92%** (из них: вычленение в тазобедренном суставе и короткая культя бедра — 4%; культя бедра различных уровней, кроме короткой — 33,7%; культя голени — 51,3%; культя стопы — 8%).
- Верхние конечности — **8%** (из них: вычленение и культя плеча — 24,5%; культя предплечья — 29,4%; культя кисти — 3,9%; культя пальцев — 42,2%).

При первичном освидетельствовании больных с культями нижних конечностей до 90% признаются инвалидами I и II групп из-за тяжести травмы, сопутствующих заболеваний, погрешностей лечения или позднего протезирования. В отдаленные сроки после ампутации структура инвалидности меняется: I группа составляет 16,5%, II группа — 50,6%, III группа — до 30,6%.

Таблица 1. Показатели инвалидности вследствие ампутаций в Самарской области

Год	Число первично освидетельствованных (всего)	Из них признаны инвалидами (всего)	В том числе трудоспособного возраста	Число повторного освидетельствованных (всего)	Из них признаны инвалидами (всего)	В том числе трудоспособного возраста
2022	12889	171	16	51057	103	17
2023	16711	387	59	31934	137	23
2024	13987	343	53	25269	144	39

4. Современные критерии медико-социальной экспертизы

На период 2026 года критерии инвалидности устанавливаются в соответствии с Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 26 июля 2024 г. № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы». Ключевым нововведением является количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма в процентах.

4.1. Классификация степеней нарушений:

- **I степень** (10–30%) — стойкие незначительные нарушения;
- **II степень** (40–60%) — стойкие умеренные нарушения;
- **III степень** (70–80%) — стойкие выраженные нарушения;
- **IV степень** (90–100%) — стойкие значительно выраженные нарушения.

При наличии нескольких стойких нарушений сначала устанавливается максимально выраженное нарушение, а затем оценивается влияние других нарушений. Если они усугубляют общее состояние, суммарная оценка может превышать 100%, но не более чем на 10% от максимальной.

4.2. Категории жизнедеятельности и критерии установления инвалидности: Основными категориями жизнедеятельности человека являются: способность к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, ориентации, общению, контролю своего поведения, обучению и трудовой деятельности. Для каждой категории выделяется 4 степени выраженности ограничений.

Критерием для установления инвалидности лицу в возрасте 18 лет и старше служит нарушение здоровья со II и более выраженной степенью (т.е. от 40 до 100%), приводящее к ограничению 2-й или 3-й степени одной из основных категорий жизнедеятельности либо к 1-й степени ограничений двух и более категорий в различных сочетаниях, что определяет необходимость социальной защиты.

При проведении МСЭ у пациентов после ампутаций необходимо учитывать комплекс медико-биологических и социальных факторов:

- локализацию и причину ампутации;
- наличие пороков культи (болезненность, рубцовые изменения, контрактуры);
- степень компенсации функций;
- показатели центральной гемодинамики и данные функциональных исследований;
- наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на реабилитационный потенциал.

4.3. Специфика оценки для различных локализаций

Нижние конечности. При первичном освидетельствовании важно уточнить срок, прошедший после ампутации, сроки обеспечения протезом (согласно заключению ортопеда-протезиста) и способность пациента передвигаться с помощью костылей, поскольку это коррелирует с быстротой освоения протеза. Для объективизации функциональных возможностей используется классификационная система MOBIS, применяемая в протезировании для определения уровня активности пациента и подбора компонентов протеза. Анализируются: самостоятельность одевания и снятия протеза, продолжительность его использования в течение дня, характер активности (ходьба, бег, сидение, стояние), необходимость дополнительной опоры (трость, костыли).

Возрастной фактор играет существенную роль: пациенты старше 55–60 лет из-за сопутствующих заболеваний имеют низкий реабилитационный потенциал. Даже при своевременном (в первые 8 месяцев) протезировании они часто либо не пользуются протезом, либо используют его ограниченно (1–2 уровень по MOBIS), что служит основанием для сохранения II группы инвалидности. При успешном протезировании, благоприятном состоянии сохранной конечности и отсутствии осложнений может быть установлена III группа.

Верхние конечности. При ампутации на уровне плеча II группа инвалидности устанавливается сроком на 1 год для адаптации и подготовки к протезированию. При повторном освидетельствовании, как правило, устанавливается III группа бессрочно. Двусторонние культи верхних конечностей на любом уровне (плечо, предплечье, кисть) являются основанием для установления I группы инвалидности.

Ампутации стопы и пальцев кисти. При ампутации стопы дистальнее сустава Лисфранка рессорная функция сводов стопы может быть сохранена при постоянном использовании ортопедических изделий (стельки, вкладные башмачки, ортопедическая обувь или протезы). В таких случаях качество жизни и трудоспособность нарушаются редко. При ампутации на уровне сустава Шопара нагрузка на мягкие ткани возрастает из-за эквинусного положения стопы, что существенно нарушает биомеханику ходьбы.

Для ампутаций пальцев кисти критерии установления групп инвалидности следующие:

- **III группа:** отсутствие двух трехфаланговых пальцев с отсутствием первого пальца; отсутствие трех трехфаланговых пальцев с отсутствием первого пальца; отсутствие первых пальцев обеих кистей; отсутствие всех пальцев одной кисти; полное отсутствие всех трехфаланговых пальцев одной кисти.
- **II группа:** отсутствие всех трехфаланговых пальцев с сохраненными II–V пястными костями на обеих кистях.
- **I группа:** отсутствие всех пальцев обеих кистей, что приводит к значительно выраженным нарушениям функции схвата и удержания.

5. Подготовка к протезированию и реабилитационный этап

Протезирование является основой реабилитации после ампутаций. От того, насколько правильно сформирована культя, зависит возможность и эффективность протезирования. Погрешности в технике операции, неправильный выбор уровня ампутации, недостаточный послеоперационный уход приводят к развитию пороков и болезней культи, затрудняющих или делающих невозможным протезирование. Восстановительные операции на культе (например, расщепление предплечья по Крукенбергу, фалангизация) направлены на улучшение ее функциональности или создание условий для протезирования.

5.1. Периоды послеоперационного восстановления:

1. **Заживление раны** — длится до 3 недель.

2. **Подготовительный (формирование культи)** - от 3 недель до 3–4 месяцев. Проводится вертикализация, обучение ходьбе на костылях, ЛФК для профилактики контрактур и развития мышечной силы, компрессионная терапия для снятия отеков.
3. **Период относительной стабилизации –** от 4 месяцев до 1 года. Признаком завершения репаративных процессов служит появление замыкающей пластинки на рентгенограмме (через 2–4 месяца после ампутации).

5.2. Обследование перед протезированием:

Для успешного протезирования необходимы:

- данные велоэргометрии (оценка энергозатрат);
- показатели центральной гемодинамики;
- цветное дуплексное картирование (ЦДК) артерий нижних конечностей (для оценки степени хронической артериальной недостаточности);
- рентгенография или КТ культи;
- электромиография (для бионических протезов).
- обязательное заключение ортопеда-протезиста с указанием состояния культи, прогноза протезирования или причин его невозможности.

5.3. Требования к культе:

Наиболее благоприятной считается культя цилиндрической или умеренно конической формы. Функциональная длина культи имеет решающее значение:

- для бедра — расстояние от седалищного бугра до костного опила должно быть более 10 см;
- для голени — более 7 см;
- для плеча — более 6 см (длина от нижнего края прикрепления сухожилия большой грудной мышцы до опила);
- для предплечья — более 6 см (длина от локтевой складки до конца культи при сгибании в локтевом суставе под углом 130°).

При меньшей длине протезирование затруднено или невозможно.

5.4. Противопоказания к протезированию:

Существуют абсолютные противопоказания со стороны сердечно-сосудистой и других систем:

- выраженная недостаточность коронарного кровообращения;
- аортальный стеноз, аневризма сердца;
- пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков;
- синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады;
- мерцательная брадисистолия;
- гипертоническая болезнь III стадии;
- дыхательная или прогрессирующая почечная недостаточность.

У таких пациентов достижение высокого реабилитационного потенциала крайне затруднено.

5.5. Сроки освоения и пользования протезом: Сроки освоения протеза индивидуальны: у лиц молодого возраста они могут составлять до 1,5 месяцев, у пожилых — значительно больше. Сроки пользования техническими средствами реабилитации, протезами и ортезами регламентированы Приказом Минтруда РФ от 14 июля 2025 г. № 438н.

6. Составление индивидуальной программы реабилитации и абилитации (ИПРА)

ИПРА разрабатывается на основании данных МСЭ и направлена на компенсацию последствий заболевания, а не на его лечение. Показанием к включению реабилитационных мероприятий является принципиальная возможность устранения или минимизации последствий болезни. Программа должна охватывать следующие аспекты:

- **Медицинский** (восстановительное лечение, медикаментозная терапия, санаторно-курортное лечение);
- **Профессиональный** (профориентация, переобучение, содействие в трудоустройстве);
- **Социальный** (социально-средовая адаптация, психологическая помощь);
- **Обеспечение техническими средствами реабилитации** (протезы, ортезы, кресла-коляски, костыли, трости и др.).

В ИПРА обязательно вносятся все медицинские документы, послужившие основанием для установления группы инвалидности. Для пациентов трудоспособного возраста важным разделом являются профориентационные мероприятия: диагностика, информирование, консультирование, психокоррекция и профессиональный подбор, что способствует последующему рациональному трудоустройству.

Важнейшая роль отводится ортопеду-протезисту, который в своем заключении для МСЭ указывает:

- клиническую характеристику культи (форма, болезненность, наличие пороков);
- рекомендуемые тип протеза и комплектующие;
- двигательный режим и степень обучаемости пациента;
- реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку при ходьбе на протезе или костылях.

Заключение

Медико-социальная экспертиза пациентов после ампутации конечностей представляет собой многокомпонентный процесс, требующий учета не только локального статуса (уровень ампутации, состояние культи), но и возраста, сопутствующих заболеваний, функциональных возможностей и социальных факторов. Внедрение количественных критериев оценки нарушений (Приказ № 374н) позволяет более объективно подходить к определению группы инвалидности. Успех реабилитации напрямую зависит от своевременного и качественного протезирования, которое должно быть неотъемлемой частью ИПРА. Необходимо постоянное диспансерное наблюдение, профилактика заболеваний культи и своевременная замена протезов. Дальнейшее совершенствование системы МСЭ и реабилитации должно быть направлено на максимальную индивидуализацию программ, внедрение новых технологий протезирования и усиление межведомственного взаимодействия для достижения главной цели — возвращения пациента к активной жизни и труду.

Список литературы

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 26 июля 2024 г. № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» (действующая редакция).
2. Пономаренко Г. Н. Боевая травма: медико-социальная реабилитация: практическое руководство. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 304 с.
3. Пономаренко Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. Краткое издание. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 512 с.
4. Скляренко Р. Т. Хирургические болезни. Медико-социальная экспертиза и реабилитация: руководство для врачей. — Санкт-Петербург: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2013. — 595 с.
5. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14 июля 2025 г. № 438н «Об утверждении сроков пользования техническими средствами реабилитации, протезами и протезно-ортопедическими изделиями».

УДК 546.172.6-31:613.9

ОКСИД АЗОТА У СОМАТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Э.Е. Щербаков
Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия
Кафедра стоматологии
Научный руководитель: профессор **И.В. Чайковская**

Резюме: исследование посвящено физиологической молекуле-мессенджеру, которая участвует во многих физиологических процессах в организме человека. Изучение основных показателей оксида азота в норме-стартовая точка отчета при диагностировании многих патологических процессов, которая в дальнейшем послужит критерием разработки усовершенствованных схем терапии при различных патологических процессах, которая в последующем послужит в качестве оценки эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: венозная кровь, нитриты (NO2), циклический гуанозинмонофосфат (cGMF), тромбоксан (Тх), простациклин-А2 (ПцА2) и эндотелин-1(ЭТ-1).

NITROGEN OXIDE IN SOMATICALLY HEALTHY PEOPLE

E.E. Shcherbakov
Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk
Department of Dentistry
Scientific supervisor: Professor **I.V. Chaikovskaya**, Doctor of Medical Sciences

Summary: The study focuses on a physiological messenger molecule that is involved in many physiological processes in the human body. The study of the main indicators of nitric oxide in normal conditions serves as a starting point for diagnosing many pathological processes, which will later serve as a criterion for developing improved treatment regimens for various pathological conditions, and will also serve as an assessment of the effectiveness of the treatment.

Keywords: venous blood, nitrites (NO2), cyclic guanosine monophosphate (cGMF), thromboxane (Tx), prostacyclin-A2 (PcA2), and endothelin-1 (ET-1).

Исследования последних десятка лет, в области нормальной и патологической физиологии, иммунологии, биохимии убедительно показывают, что широким спектром биорегуляторного действия обладает система оксида азота [1, 2]. Оксид азота является важным регулятором ключевых сигнальных путей системы жизнеобеспечения. И в настоящий момент, достаточно сложно назвать какую либо систему организма, где бы система оксида азота не принимала бы активного участия. Он регулирует тонус сосудов, болевую рецепцию, систему иммунитета, обладая антитромботическим и антиагрегационным действием [3].

В настоящее время NO является плейотропным биологическим медиатором, жизненный цикл которого составляет от 10 до 30 секунд, с последующим его распадом на конечные продукты метаболизма – нитриты - 90% и нитраты – 10%. Изучению NO посвящено достаточное количество публикаций, однако, к великому сожалению, мы не обнаружили данных, которые бы оценивали NO в норме. Кроме того, ранее опубликованные данные не рассматривали NO в целом, поскольку ее изучение должно включать 5 показателей, которые как раз и отражают систему NO, что явилось целью нашего исследования.

Цель исследования: изучить в сыворотке крови показатели NO (нитритов, циклического гуанозинмонофосфата, тромбоксана, простациклина и эндотелина-А2) у практически здоровых людей. Установить влияние возраста и гендерного фактора на изученные показатели.

Материал и методы исследования: добровольное согласие пациентов на проведение исследований, выполнено согласно протоколам Международного этического кабинета.

В ходе работы приняли участие 30 практически здоровых людей, от 18 до 66 лет, что в среднем составило 48,5±0,8 лет, из них 23 женщины, что составило 76,7% и 7 мужчин – 23,3%, которые

момент обследования, не предьявляли жалоб как со стороны патологии внутренних органов, как и со стороны полости рта.

Для подтверждения статуса «практически здоров», было проведены дополнительные исследования – санация полости рта и осмотр смежных специалистов.

Стоматологический осмотр включал в себя сбор анамнестических данных, осмотр полости рта и зубных рядов, проведение инструментального исследования с определением пародонтологических индексов и проб с последующим внесением полученных данных в медицинскую карту стоматологического больного (форма 043/у). При изучении местного статуса в зубной формуле отражали: наличие кариозного процесса и его осложнений, наличие некачественных пломб, нарушение межзубных контактных пунктов, некариозные поражения зубов (клиновидные дефекты, эрозию и гипоплазию эмали), наличие травматических узлов, степень истирания эмалевых бугров, наличие и качество ортопедических конструкций, если таковые имелись. Учитывали вид окклюзии, наличие трем, диастем и нарушения положения зубов в зубной дуге.

Биологическим материалом для исследования показателей NO являлась венозная кровь, взятая в утренние часы, натощак, в обьеме 5 мл. Пациента ставили в известность, что перед забором крови, последний приём пищи должен быть за 12 часов до предполагаемого времени забора крови. Также пред забором крови, рекомендовали пациентам в течение двух суток отказаться от употребления любого алкоголя даже в минимальных количествах, поскольку все вышеперечисленное, может оказать негативное влияние и выдать неточные данные по изученным показателям.

Уровень нитритов (NO2) определяли с использованием реактива Грисса. NO взаимодействуя в кислой среде с сульфаниловой кислотой и α-нафтиламином способствует образованию азокрасителя, который используется в качестве косвенного индикатора концентрации NO в образце. Образцы взятой крови депротеинизировали с добавлением к 0,4 мл сыворотки 0,8 мл 0,5N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка. Содержимое пробирки перемешивали в течении 30 секунд и центрифугировали на протяжении 15 минут при 9000 g. 1,5 мл над осадочной жидкости смешивали с равным объемом реактива Гриса (1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты) и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Абсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм. В качестве стандарта использовали нитрит натрия. Абсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм. В качестве стандарта использовали нитрит натрия [4].

Для определения концентрации синтезированного тромбоксана (Тх) использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА). Оптическую плотность (ОП) измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм ± 2 нм. Концентрацию Тх в тестируемых образцах рассчитывали и сравнивали с оптической плотностью образцов со стандартной кривой [5].

Уровень вторичного мессенджера системы метаболизма оксида азота - циклического гуанозинмонофосфата (cGMF), выполняли с помощью ИФА с набором Enzo Life Sciences (USA) - дистрибьютер на территории РФ фирма «Axioma Bio».

Определение концентраций эндотелина-1 и простациклина выполняли с помощью иммуноферментного метода (ИФА) с использованием универсального микропланшетного ридера «EL-808», (USA) и набора реагентов фирмы «Enzo» (Швеция). Полученный результат для двух показателей выражался в пмоль/мл [6].

Предварительный анализ данных оценивался программой «MedStat» и «Statistica 6.0» [7, 8].

Результаты и обсуждение: в ходе исследования установлено, что средние концентрации в крови показателей оксида азота составляют: NO_2 - 4,51±0,06 мкмоль/л, cGMP - 5,24±0,09, пмоль/мл, тромбоксан - 75,3±2,65, простациклин-А2- 64,83±2,75 и эндотелин-1- 0,75±0,05.

При изучении гендерного фактора установлено влияние на концентрацию в крови NO2 (нитритов - конечных стойких продуктов NO), который находился на 0,53 при статистической значимости критерия $p<0,05$, и cGMF (вторичного мессенджера NO), который имел коэффициент корреляции на уровне -0,665 при $p<0,05$. Остальные показатели, такие как тромбоксан, простациклин-А2 и эндотелин-1 имели коэффициенты корреляции практически на уровне нулевых при $p>0,05$.

При анализе влияния возраста установлено, что данный фактор в незначительной и малой степени влияет на показатели NO2 (значение R(Sp) не более -0,14 при $p>0,05$), cGMF (значение R(Sp)

не более 0,142 при p>0,05), простациклина-А2 (значение R(Sp) не более 0,093 при p>0,05) и эндотелина-1 (значение R(Sp) не более -0,115 при p>0,05). На уровень тромбоксана уровень влияния являлся более существенным (R(Sp) =0,352 при p<0,05).

При изучении гендерного фактора, средние показатели крови имеют отличительные особенности и характеризуются неоднозначностью связи. Уровень NO2 у мужчин - 4,8±0,1 (95%ДИ:4,5 - 5,2), у женщин – 4,4±0,1 (95%ДИ:4,3 - 4,5), при этом были выявлены статистически значимые различия по этому показателю (T=3,53, p=0,001). Уровень cGMF у мужчин - 4,5±0,1 (95%ДИ:4,3 - 4,6), а у женщин – 5,5±0,1 (95%ДИ:5,3 - 5,6), при этом были выявлены статистически значимые различия по этому показателю (T=11,2, p=0,001). Уровень тромбоксана у мужчин составил - 79,3±4,3 (95%ДИ:68,8 - 89,7), у женщин – 74,1±3,2 (95%ДИ:67,4 - 80,7), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (T=0,82, p=0,419). Уровень простациклина-А2 у мужчин составил 63,9±4,4 (95%ДИ:53,2 - 74,6), а у женщин – 65,1±3,4 (95%ДИ:58,1 - 72,1), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (T=0,19, p=0,851).

Уровень эндотелина-1 у мужчин составил 0,73±0,1 (95%ДИ:0,46 - 0,99), а у женщин – 0,75±0,06 (95%ДИ:0,62 - 0,88), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (T=0,20, p=0,843).

Поскольку в исследовании была задействована разная возрастная категория, мы провели разделение на возрастные подгруппы и провели сравнительную оценку возрастного фактора. В 1 подгруппе возраст был от 18 до 30 лет - 24 человека, а во второй – от 31 года и выше – 6 человек.

В 1 подгруппе уровень NO2 составил 4,52±0,07 (95%ДИ:4,37 - 4,67), а во 2-й – 4,47±0,12 (95%ДИ:4,15 - 4,78), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p=0,836). Уровень cGMF в 1 подгруппе по возрасту составил 5,15±0,11 (95%ДИ:4,92 - 5,39), а во 2-й – 5,56±0,13 (95%ДИ:5,23 - 5,89), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p=0,097). Уровень тромбоксана в 1 подгруппе составил 72,92±2,91 (95%ДИ:66,9 - 78,94), а во 2-й – 84,83±5,05 (95%ДИ:71,85 - 97,81), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p= 0,071). Уровень простациклин-А2 в 1 подгруппе составил 66,66±3,1 (95%ДИ:60,24 - 73,08), а во 2-й – 57,52±5,33 (95%ДИ:43,82 - 71,22), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p= 0,162). Уровень эндотелина-1 в 1 подгруппе составил 0,76±0,06 (95%ДИ:0,64 - 0,87), а во 2-й – 0,72±0,15 (95%ДИ:0,32 - 1,11), при этом статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было (p=0,917).

Выводы: при анализе влияния возраста установлено, что данный фактор в незначительной малой степени влияет на показатели NO2 (значение R(Sp) не более -0,14 при p>0,05), cGMF (значение R(Sp) не более 0,142 при p>0,05), простациклина-А2 (значение R(Sp) не более 0,093 при p>0,05) и эндотелина-1 (значение R(Sp) не более -0,115 при p>0,05). На другой показатель тромбоксан уровень влияния являлся более существенным (R(Sp) =0,352 при p<0,05). Средние показатели в крови у практически здоровых людей имеют отличительные особенности и неоднозначно связаны с гендерным фактором – связь присутствует только с уровнем NO2 и cGMF. При изучении гендерного фактора установлено, что изученные показатели с возрастом не связаны.

Список литературы:

1. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. Free Radic Res. 2005;39 (8):797-815. https://doi.org/10.1080/10715760500053651

2. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A. et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. Nat Chem Biol. 2009; 5 (12):865-869. https://doi.org/10.1038/nchembio.260.

3. Kozlov AV, Dietrich B, Nohl H. Various intracellular compartments cooperate in the release of nitric oxide from glycerol trinitrate in liver. Br J Pharmacol. 2003;139:989-997. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705323

4. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови // Биомедицинская химия – 50 (1). С. - 79-85.

5. Филькова А.А. Исследование феномена обратимой агрегации тромбоцитов человека и разработка методики диагностики состояния тромбоцитарного гемостаза на его основе/ автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук – Москва-2023 - 24с.

6. Болгов Д.Ю, Кузнецов С.И, Ткаченко С.С. Эндотелин-1 и фактор роста эндотелия сосудов (vegf) как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца (ибс), в том числе перенесших новую коронавирусную инфекцию (covid-19). Естественные и технические науки № 3 – 2024. – С. 162-167. Doi 10.37882/2223-2966.2024.03.04

7. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, Папакица Е.К., О. А. Панченко. Донецк. - 2006. – 214 с.

8. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под. редакцией В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

УДК 614.1

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

А.А. Якубовская

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

Научный руководитель: ассистент **К.Б. Звягинцева**

Резюме

Целью исследования явилось оценить информированность о вакцинопрофилактике вируса папилломы человека у студентов-медиков. В ходе анкетирования 219 респондентов выявлен низкий охват иммунизацией, вакцинировалось всего 6,4% проанкетированных студентов-медиков, были выявлены значительные пробелы в знаниях о путях передачи вируса и сроках вакцинации, 15% студентов-медиков не знали о существовании вакцины. Было установлено, что основными барьерами являются высокая стоимость препарата и недостаточная личная мотивация. Вирус папилломы человека очень распространен и появляется, как правило, на коже и слизистых оболочка. Особенно опасными являются 18 и 16 вид вируса папилломы человека. Именно эти виды приводят к онкологическим заболеваниям. Работа обосновывает необходимость усиления роли медицинского образования как ключевого источника достоверной информации о вакцинации.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, студенты-медики.

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — широко распространенный генетически разнородный ДНК-вирус, поражающий кожу и слизистые оболочки [1]. Известно более 190 его типов. Заражение чаще происходит половым путем, реже — бытовым или вертикальным (от матери к ребенку). Наиболее активное инфицирование отмечается у женщин 15–30 лет, при этом инкубационный период составляет около 3 месяцев [2].

Онкогенные типы ВПЧ, особенно 16 и 18, являются ведущей причиной рака шейки матки, который занимает третье место в структуре женской онкозаболеваемости в мире [3]. Переход от инфицирования к дисплазии и далее к раку может длиться от 5 до 30 лет, поэтому предраковые состояния чаще выявляются после 30 лет [2].

Ключевыми мерами профилактики считаются барьерная контрацепция, гигиена, постоянный партнер и, что наиболее значимо, вакцинация. Изучение распространенности ВПЧ необходимо для формирования эффективных стратегий борьбы с ассоциированными онкозаболеваниями [3].

Цель: проанализировать информированность студентов-медиков, обучающихся в БГМУ, о вакцинопрофилактике вируса папилломы человека.

Задачи

1. Определить информированность о вакцинопрофилактике вируса папилломы человека у студентов-медиков.
2. Определить наиболее популярную вакцину.
3. Выявить источник информации о ВПЧ.
4. Выявить причину не прохождения вакцинации.

Материалы и методы

Для изучения информированности о ВПЧ было анонимно проанкетировано 219 студентов 1-6 курсов УО «Белорусский государственный медицинский университет» в возрасте 18-23 лет. Разработан опросник с применением платформы Google. Опрос включал в себя 15 вопросов.

Результаты и их обсуждение

Распределение проанкетированных студентов по полу было следующим: 189 (86,7%) женщин и 29 (13,3%) мужчин. Распределение по факультетам: 29,2% – фармацевтический факультет, 28,8% – лечебный факультет,16,8% – педиатрический факультет, 14,5% – стоматологический факультет, 10% – медико-профилактический факультет. Распределение по курсам – 13,3% – 1 курс, 13,8% – 2 курс,

51,4% – 3 курс, 10,1% – 4 курс, 10,6% – 5 курс.

Установлено:

1. 2,2% респондентов – не знали, что такое ВПЧ;
2. 10,5% респондентов – имели частичное представление о ВПЧ;
3. 21,6% респондентов – не знали, что ВПЧ может передаваться не только при половом акте;
4. 9,6% респондентов – не готовы обсудить вопросы ВПЧ и вакцинации со своим врачом;
5. 19,2% респондентов – не знают, когда лучше всего вакцинироваться против ВПЧ;
6. 21,1% респондентов – не хотят вакцинироваться от ВПЧ (рис. 1).

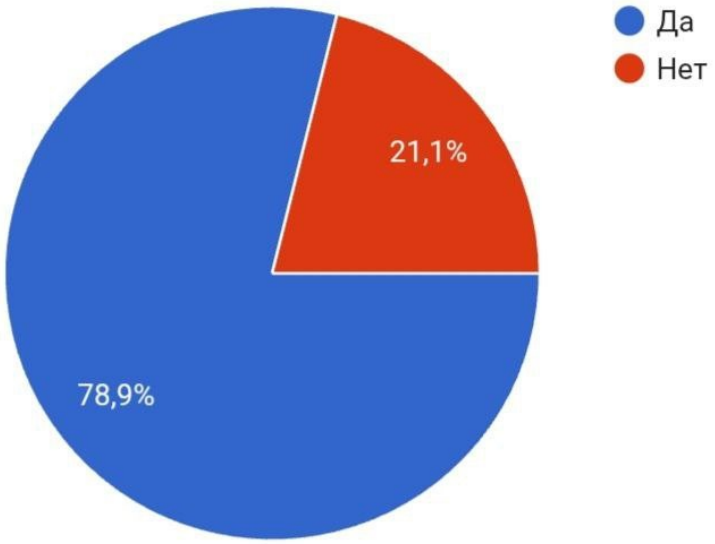


Рисунок 1. Распределение студентов-медиков, опрошенных на предмет желания вакцинироваться

7. Вакцинировалось всего 6,4% респондентов, из них 10 человек вакцинировались вакциной «Гердасил», остальные привились бесплатной вакциной «Цеколин».

В результате, было выявлено, что 39,4% респондентов – не вакцинировались из-за дороговизны, 33,8% респондентов – просто не задумывались о вакцинации, 15% респондентов – не знали о существовании вакцины, 6,1% респондентов – боятся (рис. 2).

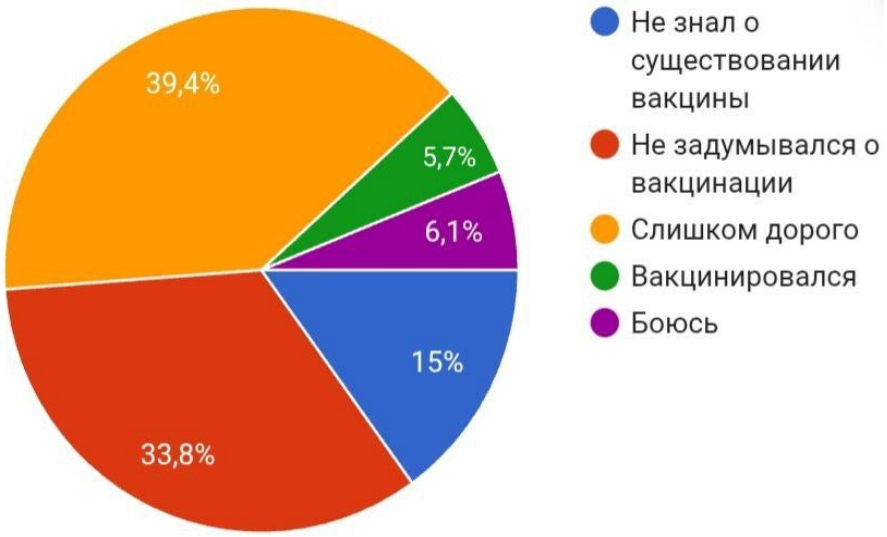


Рисунок 2. Распределение студентов-медиков, опрошенных на предмет причины не прохождения вакцинации

Источником информации о вакцинации от ВПЧ у 42% респондентов – интернет-ресурсы, 31,5% респондентов – лекции или занятия в БГМУ, 3,6% - школа, 3,6% - родители (рис. 3).

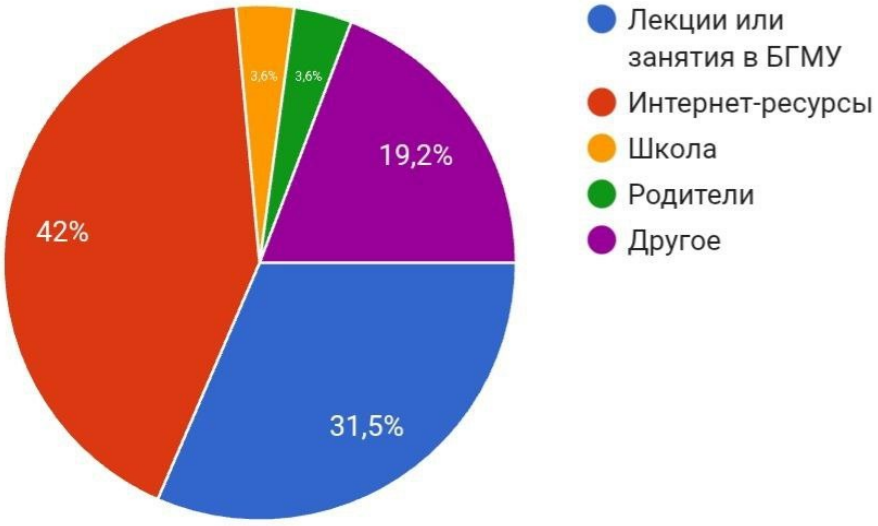


Рисунок 3. Распределение студентов-медиков, опрошенных на предмет источника информации о вакцинации от ВПЧ

Заключение

1. Рост информированности студентов-медиков, обучающихся в Белорусском государственном медицинском университете, о вакцинопрофилактике ВПЧ достигает 87,3%.
2. На основании данных анкетирования 93,7% студентов не вакцинировались.
3. Наиболее популярной вакциной среди опрошенных является «Гердасил».
4. Вирус папилломы человека очень распространен и появляется, как правило, на коже и слизистых оболочка. Особенно опасными являются 18 и 16 вид ВПЧ. Именно эти виды приводят к онкологическим заболеваниям. На данный момент существует проблема с низким желанием пациентов проходить вакцинопрофилактику. Из-за маленького процента привитых, возрастает риск развития дисплазий и злокачественных образований.

Список литературы

1. Satanova A. R., Kaidarova D. R., Kukubassov E. K. The global prevalence of human papillomavirus causing cervical cancer: a literature review. В сб: «Oncology and Radiology of Kazakhstan». 2022;3:42–46; doi: 10.52532/2663-4864-2022-3-65-42-46
2. Сухарева Д. С. Вирус папилломы человека и методы профилактики ВПЧ. В сб: Материалы XIX Международной Бурденковской научной конференции. 2023;12:440 – 442.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71:209–49. doi: 10.3322/caac.21660

УДК 616-092.6

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ И ГЛАЗНЫМИ (ЗРИТЕЛЬНЫМИ) СИМПТОМАМИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

А.А. Якубовская, Е.Н. Чепелева

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Кафедра патологической физиологии

Резюме

Мобильный телефон представляет собой важное средство коммуникации и неотъемлемую часть жизни современного человека. Настоящее исследование посвящено изучению связи между использованием мобильных телефонов и возникновением офтальмологических симптомов у студентов-медиков. Целью исследования явилось оценить влияние мобильных телефонов на возникновение офтальмологических симптомов у студентов-медиков. В ходе исследования установлено, что 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки. Несмотря на то, что у 41,7% студентов жалобы отсутствовали, у большинства опрошенных выявлены такие симптомы, как зрительная усталость (47,9%), слезотечение (27,1%) и сухость глаз (25,0%). Результаты исследования свидетельствуют о распространенности длительного использования смартфонов среди студентов-медиков и подтверждают наличие связи между временем использования смартфонов и риском возникновения зрительных симптомов.

Введение

В настоящее время мобильный телефон является важным средством коммуникации и становится неотъемлемой частью жизни современного человека, поскольку это не только устройство связи, но и необходимое социальное дополнение [1–3]. На сегодняшний день смартфоны используются ежедневно представителями всех возрастных групп, особенно подростками и молодыми людьми, в том числе студентами [4]. Несмотря на то, что данные устройства могут выполнять всё больше функций и задач и это в значительной степени облегчает жизнь человека, постоянное использование смартфонов может вызывать головные боли, усталость, сухость глаз, боль в ушах, неврологические нарушения и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Чрезмерное использование мобильных телефонов создает может привести к возникновению синдрома запястного канала, тендинита и несчастных случаев, связанных с отвлечением внимания, а также может сопровождаться снижением мотивации, ухудшением памяти и концентрации, нарушением сна и трудностями с обучением [5].

В последнее время появляются сообщения о том, что глаза являются органом, наиболее страдающим от использования смартфона, однако в научной медицинской литературе данных о влиянии смартфона на зрение крайне мало [6]. Нарушения зрения представляют собой глобальную проблему, которая затрагивает различные возрастные группы. Так, в 2010 году 285 миллионов человек во всем мире страдали от нарушений зрения; из них 39 миллионов были полностью слепыми, а 246 миллионов имели сниженное зрение. Почти 90% из них проживали в развивающихся странах [7].

Международные отчеты о здоровье глаз показали, что сухость глаз и диплопия являются наиболее распространенными глазными расстройствами, вызванными чрезмерным использованием смартфонов и компьютеров, особенно среди молодых людей, которые считаются наиболее частыми пользователями этих устройств [8]. Согласно имеющимся данным научной литературы, использование смартфонов отрицательно влияет на орган зрения, вызывая дискомфорт, напряжение глаз, боль, сухость глаз, а также изменение функции слезной пленки и процесса моргания. У взрослых появление и усиление перечисленных симптомов и изменений могут возникнуть уже после одного часа использования смартфона [9]. Моргание необходимо для обеспечения гомеостаза слезной пленки, и является ключевым маркером, изменяющимся при использовании цифровых устройств [10].

В настоящее время в литературе появляется всё больше сведений про так называемый

компьютерный зрительный синдром (computer vision syndrome, CVS), также известный как цифровое напряжение глаз. Данный синдром характеризуется наличием различных глазных, опорно-двигательных и поведенческих симптомов, вызванных длительным использованием электронных устройств с цифровым экраном. Симптомы, связанные с CVS, можно классифицировать на зрительные, глазные и экстра-окулярные симптомы. Зрительные симптомы включают в себя затуманенное зрение, зрительное утомление или дискомфорт и диплопию. Глазные симптомы включают в себя синдром сухого глаза, покраснение, напряжение глаз и раздражение. К экстраокулярным симптомам относят головную боль, боль в плечах, шее и спине [11].

В связи с этим выявление и более глубокое понимание распространённости, характера и влияния использования смартфонов на здоровье глаз среди студентов являются важными для планирования и реализации профилактических программ по снижению вредного воздействия использования смартфонов среди студенческой молодёжи.

Цель: изучить взаимосвязь между длительностью использования мобильных телефонов и возникновением глазных (зрительных) симптомов у студентов-медиков.

На основании цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Определить ежедневную продолжительность использования мобильного телефона у исследуемых студентов-медиков.
2. Определить наиболее часто встречающиеся глазные (зрительные) симптомы при использовании мобильного телефона.
3. Оценить наличие и силу связи между ежедневной продолжительностью использования мобильного телефона и появлением глазных (зрительных) симптомов.

Материалы и методы

Для изучения влияния использования мобильных телефонов на появление симптомов нарушения зрения был анонимно проанкетирован 71 студент 1-6 курсов УО «Белорусский государственный медицинский университет» в возрасте 18-23 лет (19,6±0,62 лет). В исследовании использовалась анкета (наиболее широко используемая в сети Интернет), состоящая из демографических данных (пол, возраст), вопросов о продолжительности использования смартфона в день и о проблемах со зрением. Из дальнейшего анализа было исключено 23 студента, ответивших утвердительно на вопрос о наличии существенных нарушений со стороны зрения до начала использования мобильных телефонов (до школы). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью коэффициента корреляции r-Спирмена. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Распределение проанкетированных студентов по полу было следующим: 23 (47,9%) мужчин и 25 (52,1%) женщин (рис. 1).



Рисунок 1. Распределение проанкетированных студентов по полу

Установлено, что ежедневная продолжительность использования смартфонов у исследуемых студентов-медиков составляла в среднем до 2 часов – 2 чел. (4,2%), 2-4 часа – 14 чел. (29,2%), 4-6 часов – 14 чел. (29,2%), 6-8 часов – 10 чел. (20,8%), более 8 часов – 8 чел. (16,7%) (рис. 2).

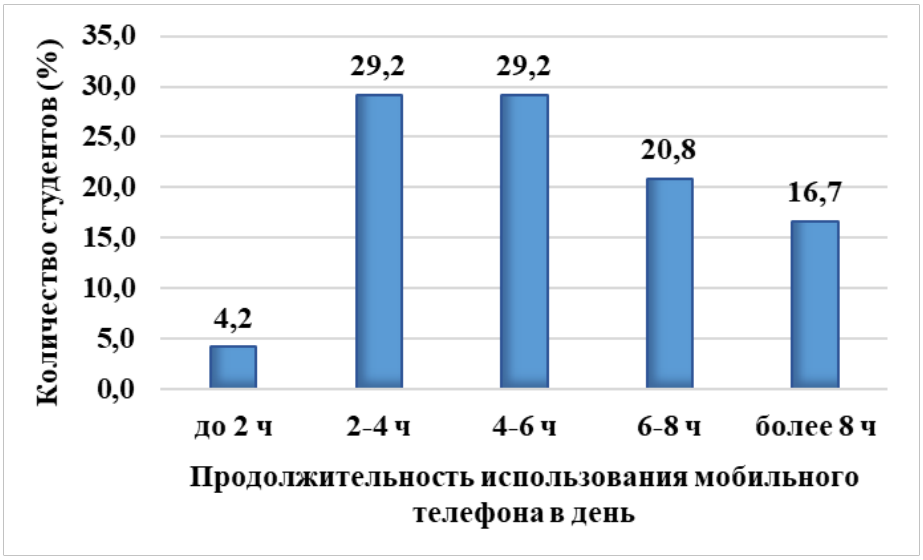


Рисунок 2. Распределение проанкетированных студентов по ежедневной продолжительность использования мобильного телефона

Таким образом, 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки.

Выявлено, что среди опрошенных студентов-медиков отмечаются следующие офтальмологические симптомы при использовании смартфона: усталость отмечается у 23 чел. (47,9%), слёзотечение – у 13 чел. (27,1%), сухость глаз – у 12 чел. (25,0%), зуд – у 10 чел. (20,8%), покраснение – у 10 чел. (20,8%), туман (пелена) перед глазами – у 4 чел. (8,3%), двоение – у 2 чел. (4,2%) (рис. 3).

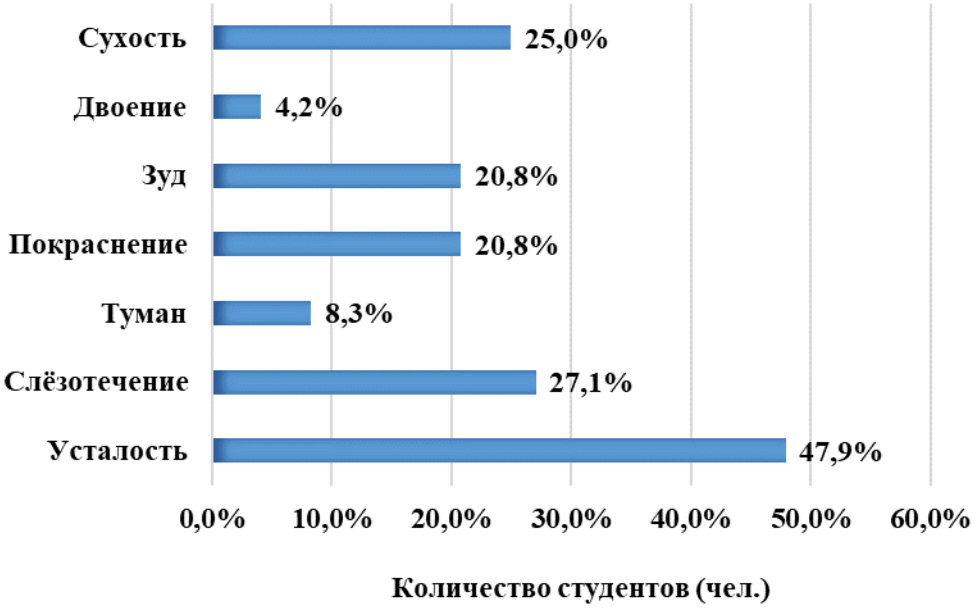


Рисунок 3. Распространенность глазных (зрительных) симптомов, связанных с длительным использованием смартфонов, у исследуемых студентов-медиков

У опрошенных студентов наличие 2 и более появление глазных (зрительных) симптомов отмечено у 14 чел. (29,2%). Отсутствие каких-либо симптомов со стороны органа зрения

наблюдалось у 20 чел. (41,7%), среди которых у 7 чел. (35,0%) ежедневная продолжительность использования мобильного телефона была 6-8 часов и у 2 чел. (15,0%) – более 8 часов.

Установлена слабая прямая корреляционная связь между ежедневной продолжительностью использования мобильного телефона и некоторыми появление глазными (зрительными) симптомами, такими как слёзотечение ($\rho = 0,374$, $p<0,05$), туман (пелена) перед глазами ($\rho = 0,458$, $p<0,05$), покраснение ($\rho = 0,407$, $p<0,05$), зуд ($\rho = 0,422$, $p<0,05$), двоение ($\rho = 0,454$, $p<0,05$).

Заключение

1. Установлено, что 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки.

2. Выявлено, что у исследуемых студентов-медиков наиболее часто встречающимися офтальмологическими симптомами при использовании смартфона были усталость (47,9%), слёзотечение (27,1%) и сухость глаз (25,0%).

3. Установлена слабая прямая корреляционная связь между ежедневной продолжительностью использования мобильного телефона и офтальмологическими симптомами, такими как слёзотечение, туман (пелена) перед глазами, покраснение, зуд, двоение.

Список литературы

1. Баова, А. Б., Суворина О. В., Салпагарова Л. В. Влияние мобильных телефонов на состояние здоровья студентов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):816.

2. Nikolic A., Bukurov B., Kocic I. Smartphone addiction, sleep quality, depression, anxiety, and stress among medical students. Front Pub-lic Health. 2023;11:1–10. doi: 10.3389/fpubh.2023.1252371

3. Alrubaia H., Alabdi Z., Alnaim M. The impact of cell phone use after light out on sleep quality, headache, tired-ness, and distractibility among high school students: cross sectional study. Heliyon. 2025;11(4):1–7. doi: 10.17795/ijpbs-2010

4. Issa L. F. Smartphone use and its impact on ocular health among university students in Saudi Arabia. Int J Prev Med. 2021;12:1–7. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_382_19

5. Bursell S. E., Brazionis L., Jenkins A. Telemedicine and ocular health in diabetes mellitus. Clinical and Experimental Optometry. 2012;95(3):311–327. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00746.x

6. Maddii C. O. Decompensated esophoria and asthenopia correlated with electronic screens overuse in childhood: a case report. New Frontiers in Ophthalmology. 2018;4(1):1–3. doi: 10.15761/NFO.1000193

7. Kim J., Hwang Y., Kang S. Association between exposure to smartphones and ocular health in adolescents. Ophthalmic epidemiology. 2016;23(4):269–276. doi: 10.3109/09286586.2015.1136652

8. Uchino M. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. American journal of ophthalmology. 2013;156(4):759–766. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.040

9. Choi J. H., Li Y., Kim S. H. The influences of smartphone use on the status of the tear film and ocular sur-face. PloS one. 2018;13(10): 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0206541

10. Jaiswal S., Asper L., Long J. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. Clinical and Experimental Optometry. 2019;102(5):463–477. doi: 10.1111/cxo.12851

11. Anbesu E. W., Lema A. K. Prevalence of computer vision syndrome: a systemat-ic review and meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):1–9. doi: 10.1016/j.optom.2023.100482

УДК 616-092.6

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ СНА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

А.А. Якубовская, Е.Н. Чепелева

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра патологической физиологии

Резюме

Исследование посвящено изучению связи между использованием мобильных телефонов и качеством сна у студентов-медиков. Целью исследования явилось оценить влияние мобильных телефонов на нарушения сна у студентов-медиков. Выявлено, что 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки. Чрезмерная эксплуатация смартфонов провоцирует серьезные нарушения сна. По результатам анкетирования установлено, что симптомы инсомнии встречаются в 64,6% случаев, пограничное состояние – у 22,9%, норма наблюдалась лишь 12,5% опрошенных студентов-медиков. Сочетание высокой учебной нагрузки и мобильной зависимости создает риски для общего состояния здоровья. Нарушения сна у студентов-медиков носят массовый характер, однако они обусловлены комплексным воздействием факторов, где длительное использование смартфона не является единственной причиной.

Ключевые слова: мобильные телефоны, нарушения сна, студенты-медики.

Введение

В настоящее время мобильный телефон является важным средством коммуникации и становится неотъемлемой частью жизни современного человека, поскольку это не только устройство связи, но и необходимое социальное дополнение. Изначально разработанные для голосовой связи, мобильные телефоны превратились в незаменимые инструменты для обмена текстовыми сообщениями, сложного общения и повседневной деятельности [1]. Появление смартфонов с передовыми вычислительными возможностями ещё больше интегрировало эти устройства в современную жизнь, в том числе благодаря расширенному доступу к образовательным и информационным ресурсам, что особую актуальность приобретает для студенческой молодежи. почта, музыка, камера, веб-браузер, игры и множество других приложений [2]. На сегодняшний день смартфонами во всем мире пользуются около 6,6 миллиарда человек, и, по прогнозам, к 2028 году это число достигнет 7,8 миллиарда [3]. В то же время чрезмерное использование смартфонов создает значительные риски для здоровья и может привести к возникновению головных болей, синдрома запястного канала, тендинита и несчастных случаев, связанных с отвлечением внимания, а также может сопровождаться снижением мотивации, ухудшением памяти и концентрации, нарушением сна и трудностями с обучением [1, 4].

Одним из наиболее хорошо изученных негативных последствий использования мобильных телефонов является нарушение режима и качества сна [5, 6]. Сон – это сложный комплекс физиологических и психофизиологических процессов в организме, особая активность мозга; согласно упрощенной поведенческой дефиниции, сон представляет собой возобновляющееся состояние перцептуальной блокировки и отсутствия реакции на окружающую среду [7]. Значение качественного сна для общего здоровья невозможно переоценить. Сон имеет основополагающее значение для поддержания здоровья, существенно влияя на качество жизни, производительность труда и различные аспекты физического и психического здоровья. Достаточный сон необходим для когнитивных функций, таких как консо-лидация памяти, принятие решений и решение проблем, что весьма важно для эффективной работы и повседневной деятельности. Кроме этого, сон играет важную роль в регуляции настроения и эмоциональной стабильности, при этом хроническое недосыпание часто связано с повышенным стрессом, тревогой и депрессией. С физической точки зрения сон имеет решающее значение для восстановительных процессов организма, включая восстановление мышц; нормального функционирования иммунной системы; регуляции гормонов, связанных с аппетитом и обменом веществ [8].

Недостаток сна связан с целым рядом проблем со здоровьем, включая сердечно-сосудистые

заболевания, психические расстройства, нейродегенеративные заболевания, проблемы с опорно-двигательным аппаратом и снижение общего качества жизни [5].

Использование мобильных телефонов перед сном (после выключения света) может вызывать ухудшение качества сна по различным причинам. Так, использование социальных сетей, просмотр видео, общение в онлайн-чатах и онлайн-игры приводят к увеличению продолжительности использования мобильных телефонов и способствует ухудшению качества сна.

Кроме этого, синий свет, излучаемый смартфонами, неблагоприятно сказывается на циркадных ритмах. Синий свет – это форма света, которая излучается в диапазоне длин волн примерно от 400 до 500 нм. Наиболее распространённым источником синего света является солнечный свет. Синий свет также может исходить от электронных устройств и цифровых экранов, таких как телевизоры, компьютеры и смартфоны, а также от светодиодов и флуоресцентных ламп [9]. Воздействие искусственного света, особенно ночью, замедляет выработку мелатонина – гормона, отвечающего за регуляцию циклов сна и бодрствования, что усугубляет нарушения сна. Некоторые исследования показали, что воздействие синего света повышает активность мозга и может стимулировать когнитивные функции, что, в свою очередь, может привести к синдрому бессонницы [10, 11].

В связи с этим интересным представлялось выяснить влияние на нарушения сна длительного использования мобильного телефона у студентов-медиков, поскольку высокая учебная нагрузка, большой объем и сложность материала, занятость в течение всего дня в сочетании с чрезмерным использованием мобильных телефонов предъявляют к организму повышенные требования и в совокупности представляют риск для здоровья.

Цель: оценить взаимосвязь продолжительности использования мобильных телефонов с возникновением расстройств сна у студентов-медиков.

Задачи:

1. Определить ежедневную продолжительность использования мобильного телефона у исследуемых студентов- медиков.
2. Определить наиболее часто встречающиеся нарушения сна у исследуемых студентов-медиков и оценить их связь с продолжительностью использования мобильного телефона.

Материалы и методы

Для изучения влияния использования мобильных телефонов на появление нарушений сна было анонимно проанкетировано 48 студентов 1-6 курсов УО «Белорусский государственный медицинский университет» в возрасте 18-23 лет (19,6±0,62 лет). В исследовании использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенная Я.И. Левиным (1995). Она включает следующие характеристики, оцениваемые по 5-балльной системе: время засыпания (от «мгновенно» – 5 баллов – до «очень долго» – 1 балл); продолжительность сна (от «очень долгий» – 5 баллов – до «очень короткий» – 1 балл); количество ночных пробуждений (от «нет» – 5 баллов – до «очень часто» – 1 балл); качество сна (от «отлично» – 5 баллов – до «очень плохо» – 1 балл); количество сновидений (от «нет» – 5 баллов – до «множественные и тревожные» – 1 балл); качество утреннего пробуждения (от «отлично» – 5 баллов – до «очень плохо» – 1 балл). Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов. Нормой считается сумма баллов более 22, при значениях 19-21 балл результат оценивается как пограничный, а результат менее 19 баллов свидетельствует о наличии инсомнии. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью коэффициента корреляции r-Спирмена. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Распределение проанкетированных студентов по полу было следующим: 23 (47,9%) мужчин и 25 (52,1%) женщин (рис. 1).

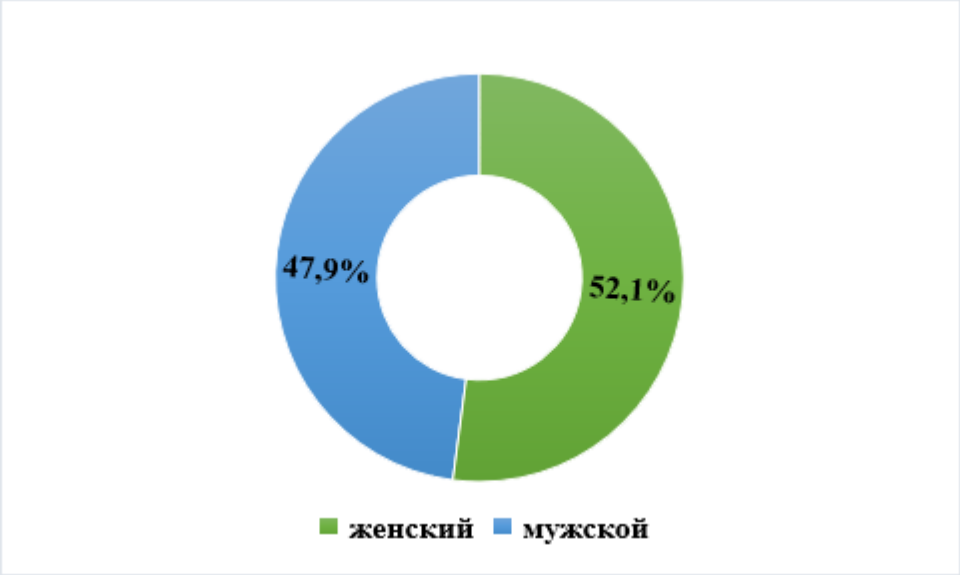


Рисунок 1. Распределение проанкетированных студентов по полу

Установлено, что ежедневная продолжительность использования смартфонов у исследуемых студентов-медиков составляла в среднем до 2 часов – 2 чел. (4,2%), 2-4 часа – 14 чел. (29,2%), 4-6 часов – 14 чел. (29,2%), 6-8 часов – 10 чел. (20,8%), более 8 часов – 8 чел. (16,7%) (рис. 2).

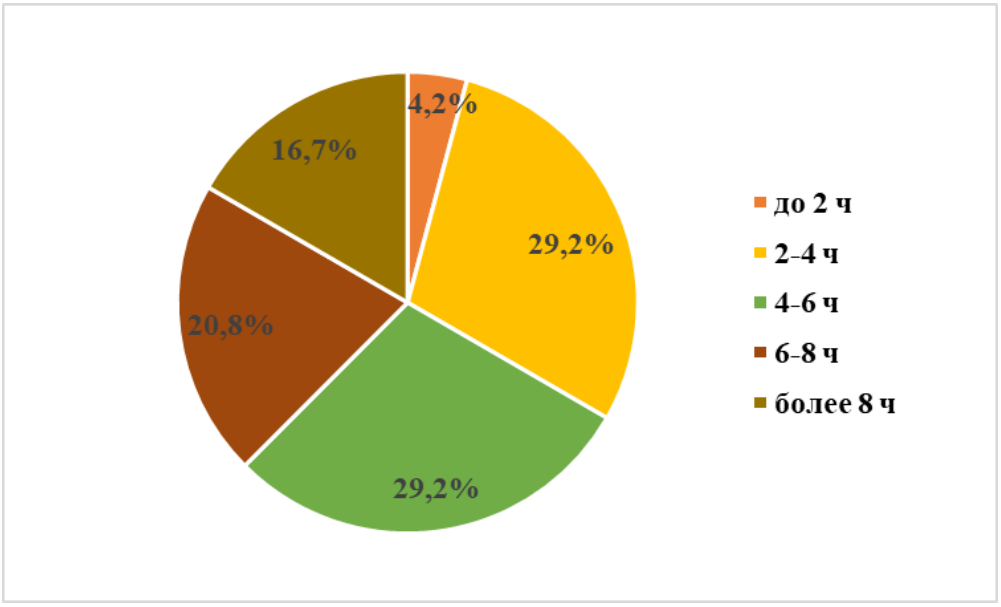


Рисунок 2. Распределение опрошенных студентов-медиков по ежедневной продолжительность использования мобильного телефона

Таким образом, 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки.

В соответствии с результатами анкетирования с использованием анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенной Я.И. Левиным, среди опрошенных студентов-медиков наличие инсомнии выявлено у 31 чел. (64,6%), пограничное состояние – у 11 чел. (22,9%), норма наблюдалась лишь у 6 чел. (12,5%) (рис. 3).

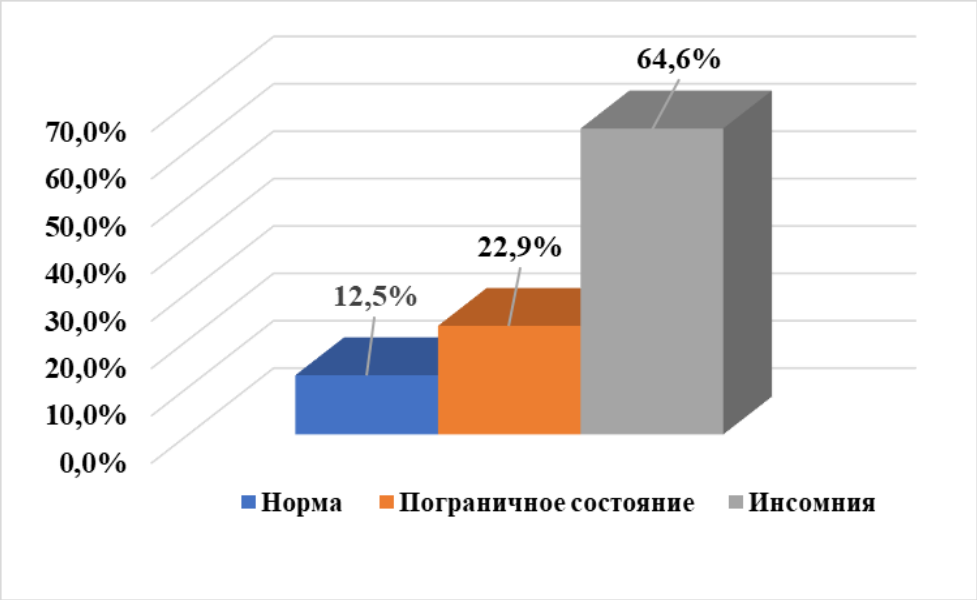


Рисунок 3. Распределение опрошенных студентов в соответствии с набранными баллами анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенной Я.И. Левиным (1995)

Результаты опроса студентов с использованием анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенной Я.И. Левиным, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты опроса студентов с использованием анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенной Я.И. Левиным (1995)

Баллы и интерпретация	Количество студентов (чел.)	Доля (%)
Время засыпания		
мгновенно (5 баллов)	8	16,7
недолго (4 балла)	19	39,6
средне (3 балла)	12	25,0
долго (2 балла)	7	14,6
очень долго (1 балл)	2	4,2
Продолжительность сна		
очень долгий (5 баллов0	8	16,7
долгий (4 балла)	19	39,6
средний (3 балла)	12	25,0
короткий (2 балла)	7	14,6
очень короткий (1 балл)	2	4,2
Ночные пробуждения		
нет (5 баллов)	18	37,5
редко (4 балла)	20	41,7
нечасто (3 балла)	3	6,3
часто (2 балла)	6	12,5
очень часто (1 балл)	1	2,1
Качество сна		
отлично (5 баллов)	13	27,1
хорошо (4 балла)	12	25,0
средне (3 балла)	13	27,1
плохо (2 балла)	10	20,8
очень плохо (1 балл)	0	0
Утреннее пробуждение		

отлично (5 баллов)	3	6,3
хорошо (4 балла)	11	22,9
средне (3 балла)	17	35,4
плохо (2 балла)	11	22,9
очень плохо (1 балл)	6	12,5

Установлена слабая прямая корреляционная статистически незначимая связь между ежедневной продолжительностью использования мобильного телефона и качеством сна (ρ=0,059, p>0,05), ночными пробуждениями (ρ=0,108, p>0,05) и временем засыпания (ρ=0,168, p>0,05), что может говорить о том, что нарушения сна могут быть связаны с комплексным воздействием разнообразных факторов, а не только с длительным использованием смартфона.

Заключение

1. Выявлено, что 37,5% проанкетированных студентов-медиков используют мобильные телефоны более 6 часов в сутки.

2. Установлено, что у исследуемых студентов-медиков на симптомы инсомнии встречаются в 64,6% случаев, пограничное состояние – у 22,9%, норма наблюдалась лишь 12,5% опрошенных.

Список литературы

1. Баова А. Б., Суворина О. В., Салпагарова О. В. Влияние мобильных телефонов на состояние здоровья студентов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):816.

2. Alrubaia H. The impact of cell phone use after light out on sleep quality, headache, tiredness, and distractibility among high school students: cross sectional study. Heliyon. 2025;11(4):1–7. doi: 10.17795/ijpbs-2010

3. Nikolic A., Bukurov B., Kocic I. Smartphone addiction, sleep quality, depression, anxiety, and stress among medical students. Front Public Health. doi: 10.3389/fpubh.2023.1252371

4. Izquierdo-Condoy J. Impact of mobile phone usage on sleep quality among medical students across Latin America: multicenter cross-sectional study. J Med Internet Res. 2025;27:1–13. doi: 10.2196/60630

5. Addo P. N. O. Associations between sleep duration, sleep disturbance and cardiovascular disease biomarkers among adults in the United States. BMC Public Health. 2024;24(1):1–9. doi: 10.1186/s12889-024-18381-5

6. Belsare V. Effect of sleep and smart phone on serum melatonin level in first year medical students. International Journal of Advances in Medicine. 2020;7(7):1121–1124. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20202587

7. Быков А. Т., Маляренко Т. Н., Матюхов А. В. Медицина сна. Современный взгляд на значение сна и его структуру у человека. Сообщение 1. Военная медицина. 2009;3:68–78.

8. Exploring the link between smartphone use and sleep quality: a systematic review. Sleep Research. 2025;2(1): 42-56. doi:10.1002/slp2.70002

9. Randjelović P. The effect of reducing blue light from smartphone screen on subjective quality of sleep among students. Chronobiol Int. 2023;40(3):335–342. doi: 10.1080/07420528.2023.2173606

10. Гудинова Ж. В., Васьковская Ю. С., Завьялова А. В. Влияние длительности использования гаджетов на сон и двигательную активность студентов медицинского вуза. Оренбургский медицинский вестник. 2024; Т. XII, № 4(48):36–39.

11. Константинова Ю. С., Елыкова А. В., Полякова И. С. Качество сна среди студентов, использующих смартфоны перед сном. Cifra. Биологические науки. 2024; 2 (2):1–6. doi: https://doi.org/10.60797/BIO.2024.2.5

УДК 616.831.31-003.84

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ФАРА

А.И. Яшина
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии
Научные руководители: доцент **Н.В. Исакова**, доцент **Ю.Р. Юнусова**

Аннотация

Предмет исследования: В обзоре анализируются современные представления о механизмах развития болезни Фара (первичной семейной кальцификации базальных ганглиев).

Цель работы: Систематизация данных о молекулярно-генетических и сосудистых факторах, инициирующих интрацеребральное отложение солей кальция.

Результаты: Рассмотрена роль мутаций в генах SLC20A2, PDGFRB, PDGFB и XPR1 в нарушении фосфатного транспорта и деградации гематоэнцефалического барьера. Описаны морфологические этапы формирования кальцинатов и их влияние на функциональную связность структур головного мозга. Обоснована патофизиологическая связь между локализацией депозитов и клиническими проявлениями (двигательными, когнитивными и психическими расстройствами).

Выводы: Болезнь Фара является первичной микроангиопатией с нарушением локального минерального гомеостаза. Понимание этих механизмов критически важно для разработки таргетной терапии и дифференциальной диагностики с вторичными формами церебрального кальциноза.

Ключевые слова: болезнь Фара, базальные ганглии, кальцификация мозга, SLC20A2, PDGFRB, гематоэнцефалический барьер, нейродегенерация.

Болезнь Фара, или первичная семейная кальцификация базальных ганглиев, представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся симметричным отложением солей кальция и других минералов в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию движений и когнитивные функции. Несмотря на то что феномен обызвествления мозговых структур был описан более полутора веков назад, патофизиологические механизмы этого процесса долгое время оставались неясными, зачастую ошибочно трактуясь исключительно как следствие нарушения системного кальциевого обмена. Современная медицинская наука рассматривает болезнь Фара как самостоятельную генетически детерминированную патологию, в основе которой лежит глубокий дисбаланс локального гомеостаза микроэлементов в центральной нервной системе.

Центральным звеном в понимании патогенеза данного заболевания стало открытие специфических генетических мутаций, регулирующих транспорт неорганического фосфата и поддерживающих структурную целостность гематоэнцефалического барьера. Нарушение функционирования белков-транспортеров и дегенерация перицитов сосудистой стенки запускают каскад внеклеточного отложения гидроксиапатитов, которые постепенно замещают нормальную ткань сосудов и паренхиму мозга. Эти изменения приводят к прогрессирующему разобщению нейрональных связей между базальными ганглиями и корой, что клинически проявляется широким спектром экстрапирамидных нарушений, психических расстройств и когнитивного дефицита.

Актуальность глубокого изучения патофизиологических аспектов болезни Фара продиктована не только редкостью заболевания, но и отсутствием эффективных методов патогенетической терапии. Изучение молекулярных путей формирования интрацеребральных кальцинатов открывает перспективы для разработки таргетных препаратов, способных модулировать транспорт минералов в мозге. Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о клеточных и молекулярных механизмах развития болезни, роли генетического полиморфизма в формировании различных клинических фенотипов и оценке вклада эндотелиальной дисфункции в прогрессирование нейродегенеративного процесса.

Генетический ландшафт и его влияние на патогенез

Современные представления о генетической архитектуре болезни Фара позволяют рассматривать её как мультигенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом

наследования. Ключевым прорывом в понимании патогенеза стало обнаружение мутаций в гене **SLC20A2**, который кодирует натрий-зависимый фосфатный транспортер Pit-2. Этот белок играет критическую роль в поддержании гомеостаза неорганического фосфата в спинномозговой жидкости и межклеточном пространстве. Нарушение функции Pit-2 приводит к локальному перенасыщению тканей фосфатами, которые, связываясь со свободными ионами кальция, формируют нерастворимые кристаллы гидроксиапатита. Именно этот механизм объясняет парадоксальное сочетание массивной церебральной кальцификации с нормальными уровнями кальция и фосфора в сыворотке крови пациента.

Важное дополнение в генетический ландшафт болезни внесли мутации в генах **PDGFRB** и **PDGFB**, кодирующих рецептор фактора роста тромбоцитов бета и его лиганд соответственно. Данный сигнальный путь критически важен для рекрутирования перицитов — клеток, обеспечивающих стабильность и барьерную функцию церебральных капилляров. Дефицит сигналов PDGFB/PDGFRB ведет к дегенерации перицитов и прогрессирующему нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. В результате «протекания» сосудов в паренхиму мозга проникают ионы металлов и белки плазмы, которые становятся матрицей для последующего обызвествления. Это подтверждает теорию о том, что болезнь Фара является первичной микроангиопатией, при которой кальцификация вторична по отношению к повреждению сосудистой стенки.

Не менее значимым является участие гена **XPR1**, ответственного за экспорт фосфата из клетки. Если мутации в SLC20A2 нарушают захват фосфата, то дефекты XPR1 блокируют его отток, что также ведет к критическому внутриклеточному и внеклеточному накоплению минеральных солей. В последние годы в этот перечень был включен ген **MYORG**, мутации в котором наследуются аутосомно-рецессивно. Продукт этого гена экспрессируется преимущественно в астроцитах — клетках, формирующих поддерживающий каркас вокруг сосудов мозга. Это открытие расширило патофизиологическую концепцию болезни, добавив к сосудистым и транспортным механизмам роль глиальной дисфункции. Таким образом, генетический полиморфизм при болезни Фара определяет различные пути патогенеза — от прямого нарушения минерального обмена до системной деградации нейроваскулярной единицы.

Роль гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в патогенезе

Функциональная несостоятельность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) рассматривается как один из центральных механизмов, определяющих локализацию и прогрессирование кальцификации при болезни Фара. В норме ГЭБ представляет собой высокоселективный фильтр, поддерживающий жесткий электролитный баланс в микроокружении нейронов, однако при данной патологии происходит системная деградация нейроваскулярной единицы. Ведущую роль в этом процессе играет прогрессирующая потеря перицитов — специфических клеток, которые в норме плотно охватывают капилляры, регулируя их проницаемость и иммунную привилегированность мозга. Дефицит перицитов, генетически детерминированный нарушениями в сигнальном пути PDGFB/PDGFRB, превращает церебральные сосуды в «протекающие» структуры, лишенные способности эффективно ограничивать трансцитоз макромолекул и ионов.

Нарушение барьерной функции ведет к неконтролируемому проникновению белков плазмы, солей и металлов из системного кровотока непосредственно в периваскулярные пространства Вирхова-Робена. Эти белки, в частности альбумин и факторы свертывания, создают своего рода органическую матрицу, на которую начинают осаждаться кристаллы кальция и фосфора. Процесс кальцификации при этом инициируется в адвентиции и средней оболочке мелких артерий и артериол, постепенно распространяясь на капиллярную сеть. Избирательное поражение базальных ганглиев, зубчатых ядер мозжечка и таламуса объясняется особенностями их кровоснабжения и высокой метаболической активностью: эти зоны обладают густой сетью капилляров с высокой скоростью обмена, что делает их наиболее чувствительными к любым нарушениям проницаемости ГЭБ.

Дополнительным фактором повреждения выступает хронический отек стромы, возникающий вследствие выхода жидкости за пределы сосудистого русла. Это создает условия для локального воспаления и активации резидентных макрофагов мозга, которые в попытке утилизировать внеклеточные депозиты высвобождают провоспалительные цитокины, еще сильнее повреждающие эндотелий. Таким образом, ГЭБ при болезни Фара перестает выполнять функцию динамического щита, превращаясь в зону активного патологического минералообразования. Патофизиологическая

значимость этого дефекта подтверждается тем, что выраженность когнитивных и двигательных нарушений у пациентов часто коррелирует не столько с объемом самих кальцинатов, сколько со степенью выраженности сопутствующего повреждения ГЭБ и связанного с ним перифокального повреждения нейронов.

Патофизиологическое обоснование клинических проявлений

Клиническая симптоматика болезни Фара представляет собой прямое отражение топографии и выраженности дегенеративного процесса в структурах экстрапирамидной системы и их связях с корой головного мозга. Патофизиологической основой двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, хореоатетоз и дистония, является прогрессирующая деструкция нейрональных цепей в базальных ганглиях. Массивная кальцификация бледного шара и хвостатого ядра приводит к блокаде дофаминергической и ГАМК-ергической передачи, что нарушает тонкую модуляцию моторных команд. В результате подавления тормозных влияний возникают гиперкинезы, а при преимущественном поражении нигростриарного пути формируется синдром ригидности и гипокинезии, имитирующий болезнь Паркинсона, но часто резистентный к стандартной терапии леводопой из-за повреждения постсинаптических рецепторов.

Когнитивные и психические нарушения при болезни Фара обоснованы феноменом «дисконнекции» — функционального разобщения лобных долей и подкорковых ядер. Кальцинаты, располагаясь периваскулярно, создают механический и метаболический барьер для прохождения импульсов по длинным проекционным путям белого вещества. Это ведет к развитию исполнительной дисфункции, снижению памяти и эмоциональной лабильности. При распространении процесса на таламус нарушается фильтрация сенсорной информации, что может провоцировать развитие психотических состояний, галлюцинаций и глубокой депрессии. Тяжесть этих расстройств зачастую коррелирует не с плотностью кальцинатов на КТ, а с выраженностью вторичной демиелинизации и атрофии нейронов в зонах разобщения.

Судорожный синдром и мозжечковая атаксия также имеют под собой четкий патофизиологический субстрат. Поражение зубчатых ядер мозжечка и окружающего их белого вещества нарушает координацию движений и статику, превращая целенаправленные акты в интенционный тремор. Возникновение эпилептических приступов связано с изменением порога судорожной готовности нейронов вследствие локального нарушения электролитного баланса (ионов кальция и магния) в перифокальных зонах. Кроме того, крупные конгломераты солей могут выступать в роли механических раздражителей, формируя очаги патологической электрической активности. Таким образом, полиморфизм клинической картины болезни Фара является результатом тотального нарушения синаптической пластичности и структурной целостности ключевых регуляторных узлов головного мозга.

Морфологические проявления

Морфологическая картина болезни Фара характеризуется специфическим поражением сосудистого русла и прилегающей паренхимы головного мозга. Ключевым макроскопическим признаком является наличие симметричных плотных включений каменистой консистенции, локализующихся преимущественно в бледном шаре, хвостатом ядре, таламусе и зубчатых ядрах мозжечка. На разрезе ткань мозга в этих участках может иметь характерный зернистый вид и серовато-желтый оттенок. При массивном процессе кальцинаты могут сливаться в крупные конгломераты, которые деформируют структуру подкорковых узлов и приводят к вторичному расширению желудочков мозга вследствие атрофии окружающего белого и серого вещества.

Микроскопические изменения начинаются в адвентиции и средней оболочке мелких артерий и артериол. Первично обнаруживаются базофильные гранулы, которые откладываются вдоль эластических волокон и базальных мембран эндотелия. Постепенно эти микроскопические депозиты, называемые «конкрециями» или «телами псаммомы», увеличиваются в размерах и приобретают слоистую структуру. В состав этих образований входят не только соли кальция и фосфора, но и включения железа, цинка, магния и алюминия, что указывает на комплексное нарушение метаболизма металлов в зоне поражения. Процесс обызвествления приводит к прогрессирующему утолщению сосудистой стенки и сужению просвета сосудов, вплоть до их полной облитерации, что формирует зоны хронической ишемии.

Перифокально, вокруг пораженных сосудов, наблюдаются выраженные дегенеративные

изменения паренхимы. Отложения солей выходят за пределы сосудистого русла в межклеточное пространство, вызывая демиелинизацию нервных волокон и гибель нейронов. В ответ на повреждение тканей развивается реактивный глиоз: наблюдается пролиферация астроцитов и микроглии, которые пытаются ограничить очаги минерализации. В далеко зашедших стадиях морфологическая картина дополняется формированием микрокист и зон некроза. Таким образом, морфогенез болезни Фара представляет собой эволюцию от микроскопической ангиопатии до тотальной петрификации ключевых нейрональных узлов с необратимой деструкцией проводящих путей.

Диагностика

Диагностика болезни Фара основывается на триаде критериев: типичной нейрорадиологической картине, отсутствии системных нарушений фосфорно-кальциевого обмена и анализе генетического профиля. Ведущую роль в верификации заболевания играет компьютерная томография (КТ) головного мозга. Благодаря высокой чувствительности к плотным структурам, КТ позволяет визуализировать кальцинаты на ранних стадиях, когда их размер еще не превышает нескольких миллиметров. Характерным признаком является симметричность отложений в базальных ганглиях, зубчатых ядрах мозжечка и субкортикальном белом веществе. При этом плотность конгломератов по шкале Хаунсфилда обычно превышает 100 единиц, что позволяет надежно дифференцировать их от зон кровоизлияний или опухолевых процессов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает меньшей специфичностью в отношении самого кальция, однако она незаменима для оценки состояния паренхимы мозга. На Т1-взвешенных изображениях зоны кальцификации могут выглядеть как участки гиперинтенсивного сигнала, а на Т2-взвешенных — чаще визуализируются как зоны гипоинтенсивности. Особую ценность имеет режим SWI (визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости), который крайне чувствителен к парамагнитным отложениям (кальцию и железу). МРТ позволяет оценить выраженность сопутствующей демиелинизации, перифокального отека и атрофии структур, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания.

Лабораторная диагностика при болезни Фара носит преимущественно исключающий характер. Основной целью является дифференциальная диагностика с так называемым «синдромом Фара» — вторичным обызвествлением мозга при эндокринопатиях. У пациентов обязательно оцениваются уровни паратиреоидного гормона, кальция (общего и ионизированного), фосфора и магния в сыворотке крови, а также функция почек. При истинной болезни Фара все биохимические показатели остаются в пределах физиологической нормы, что свидетельствует о локальном, а не системном характере минерализации.

Заключительным и наиболее точным этапом диагностики является молекулярно-генетическое тестирование. Использование панелей таргетного секвенирования (NGS) или полноэкзомного секвенирования позволяет идентифицировать мутации в генах SLC20A2, PDGFRB, PDGFB, XPR1 или MYORG. Обнаружение патогенного варианта в одном из этих генов подтверждает диагноз даже при атипичной или стертой клинической картине. Таким образом, современный диагностический алгоритм представляет собой переход от визуального подтверждения кальцинатов к поиску их первичной генетической причины.

Заключение

Резюмируя, следует подчеркнуть, что данное заболевание представляет собой уникальную модель нарушения локального минерального гомеостаза центральной нервной системы, не связанную с системными эндокринопатиями. Пересмотр взглядов на этиологию болезни — от случайной находки до генетически детерминированной микроангиопатии — позволил выделить ключевые звенья её развития. Ведущую роль в этом процессе играет дисфункция специфических транспортных белков и дегенерация нейроваскулярной единицы, что превращает сосудистую стенку в активную зону патологического обызвествления.

Современные данные подтверждают, что формирование церебральных кальцинатов не является пассивным процессом, а сопровождается сложными метаболическими сдвигами, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и вторичным нейровоспалением. Именно эти изменения определяют многообразие клинических фенотипов, варьирующих от бессимптомного течения до тяжелых экстрапирамидных и когнитивных расстройств. Понимание

морфологической эволюции депозитов и их влияния на окружающую паренхиму мозга обосновывает необходимость раннего применения нейровизуализации как основного метода прижизненной диагностики.

В перспективе дальнейшее изучение генетического ландшафта и молекулярных триггеров болезни Фара должно привести к созданию таргетных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию фосфатного транспорта и защиту эндотелия. Сегодня болезнь Фара остается междисциплинарной проблемой, решение которой требует тесного взаимодействия генетиков, неврологов и радиологов для разработки эффективных протоколов ведения пациентов и поиска способов замедления нейродегенеративного процесса.

Список литературы.

1. Wang C., Li Y., Shi L. et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nature Genetics. 2012; 44(3): 254-256.
2. Nicolas G., Pottier C., Charbonnier C. et al. Phenotypic spectrum of idiopathic basal ganglia calcification with SLC20A2 mutations. Journal of Medical Genetics. 2013; 50(7): 475-482.
3. Keller A., Westenberger A., Sobrido M. J. et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. Nature Genetics. 2013; 45(9): 1077-1082.
4. Vavilin V.A., Ivanova S.A., Rudikov E.V. et al. Genetic and biochemical markers of brain calcification. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021; 36(2): 15-24. (на рус. яз.: Вавилин В.А. и др. Генетические и биохимические маркеры кальцификации мозга).
5. Batla A., Tai Y. F., Schottlaender L. et al. Deconstructing Fahr's disease: A systematic review of diagnostic criteria and pathophysiological mechanisms. Movement Disorders. 2017; 32(8): 1137-1144.
6. Tadic V., Westenberger A., Domingo A. et al. Primary familial brain calcification with mutations in SLC20A2 and PDGFRB: clinical and genetic correlations. Journal of Neurology. 2015; 262(11): 2524-2530.
7. Legati A., Giovannini D., Nicolas G. et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. Nature Genetics. 2015; 47(6): 579-581.
8. Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Исакова Н.В., и др. Болезнь Фара у пациентки с острым нарушением мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 188.
9. Яшин С.С., Исакова Н.В., Анисимов С.О., Евграфова А.С. Клинический случай инфаркта миокарда правого желудочка у пациента с сахарным диабетом и болезнью Фара. Пермский медицинский журнал. 2025. Т. 42. № 2. С. 121-129.

Current problems of pathology

УДК 616.12-007.61

LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME IN A PATIENT WITH SECONDARY AMYLOIDOSIS (CLINICAL CASE)

Der Liza
Samara State Medical University, Samara, Russia
Department of Fundamental Disciplines
Scientific supervisor: Associate Professor **L.N. Slatova**

Abstract

Infiltrative heart disease is a rare cause of heart failure with preserved ejection fraction. A case of secondary amyloidosis in a patient with myeloma is described. The results of lifetime studies and the mechanism of clinch symptoms associated with low cardiac output are discussed in detail.

Key words: multiple myeloma, amyloidosis, cardiac output, infiltrative myocardial disease.

Introduction

Amyloidosis is any of a group of disparate conditions characterized by extracellular deposition of insoluble fibrils composed of misaggregated proteins. Certain protein misfold, stick together and form amyloid fibrils. These fibrils accumulate in organs, damaging them over time [1].

Organs commonly affected are heart, nerves, kidney, bone marrow, and even digestive tract. The most common types of cardiac amyloidosis are monoclonal amyloidosis of the light chains of immunoglobulin (AL), which occurs due to the pathological synthesis of a precursor protein by plasma cells of the bone marrow; and transthyretinic (TTR) amyloidosis, which occurs due to impaired synthesis of the TTR precursor protein, the serum transport protein of thyroid hormones and retinol [2, 3].

Cardiac amyloid manifests classically as concentric myocardial thickening, similar to that in hypertrophic cardiopyopathy, with normal or reduced contractility, thickened atrial walls, interatrial septum, biatrial dilation, altered transvalvular flow patterns, pericardial, and pleural effusions [4].

Cardiac amyloidosis remains underdiagnosed. The condition's varied systemic manifestations and symptoms, which differ based on etiology, often contribute to its under recognition. However, patients with cardiac amyloidosis often present with specific findings on cardiovascular investigations, making early detection and diagnosis critical [4].

Case presentation

The patient, a 75-year-old woman, was admitted with complaints of fatigue, shortness of breath with slight exertion, and palpitations. The blood pressure was 100/65 mm Hg, and heart rate was 98 per 1 minute.

She had a history of multiple hospitalizations for treatment of multiple myeloma. During the previous hospitalization, echocardiography revealed thickening of the myocardial walls with preserved cardiac output, and a decrease in global longitudinal strain. According to the results of the biopsy, amyloidosis of the heart was confirmed.

During the current hospitalization, electrocardiography revealed a decrease in the voltage of the QRS complex. Echocardiography showed characteristic signs of cardiac amyloidosis. They included a thickening of the interventricular septum to 20 mm, increased myocardial echogenicity, reduction of the end-diastolic volume of the left ventricle to 58 ml with preserved ejection fraction (Figure 1). The ratio of the relative thickness of the posterior wall and the mass of the left ventricular myocardium corresponded to the concentric hypertrophy of the left ventricular myocardium. The patient also had a mild pericardial effusion in the right atrium area.

Assessment of diastolic dysfunction revealed reduce of Doppler velocities of s', e', and a' tissues, restrictive type of disorder and increased filling pressure in the left atrium. In this case, the filling of the left ventricle occurs almost completely in the early phase of diastole. The pressure in the left ventricle increases faster as it fills, and the transmittal blood flow stops quickly. Due to impaired relaxation of the myocardium, the speeds of movement of the mitral ring (e') decrease.

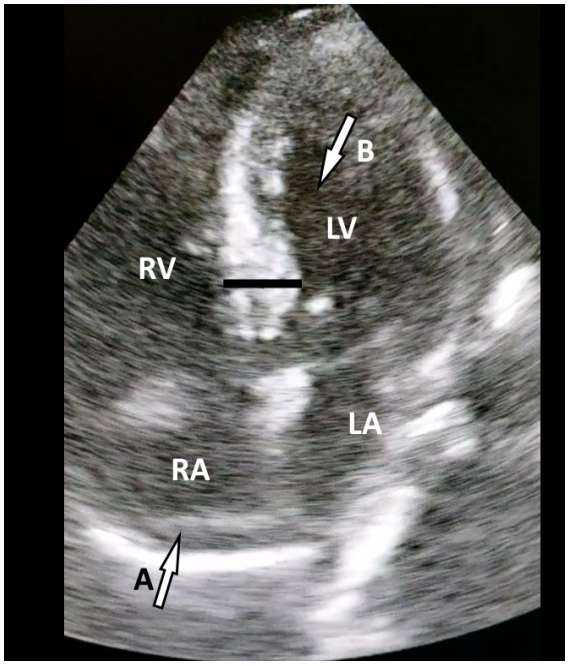


Figure 1 Four-chamber B-imaging of heart (LV, Left Ventricle; RV, Right Ventricle, LA, Left Atrium, RA, Right Atrium; arrow A, Pericardial Effuse; arrow B, Left Ventricle Cavity; black line, Intaventricular Septum)

Main echocardiographic parameters are listed in Table 1.

Table 1 Main echocardiographic parameters of the patient

Parameter	Value
Body Surface Area	1.53 m^2
Heart Rate	103 beats per minute
Left Ventricle internal dimension	
Interventricular Septum	20 mm
Posterior Wall	19 mm
Diastolic dimension	38 mm
Systolic dimension	29 mm
Mass/BSA	219 g/m^2
Left Ventricle volumes	
End Diastolic Volume	58 mL
End Systolic Volume	25 mL
Stroke Volume	33 mL
Ejection Fraction	57%
Diastolic Function	
E	0,7 m/s
A	0,3 m/s
E/A	1,25
e' medial	0,03 m/s
e' lateral	0,05 m/s
E/e' average	18
Other	
Vena Cava Inferior	25 mm
Inspiratory Collapse	Less 50%
Left Atrium Volume Index	32 ml/m^2
Pulmonary Artery Pressure	56 mm Hg

In the presented case, cardiac amyloidosis was confirmed both by imaging techniques and by biopsy. The most accessible diagnostic method is echocardiography. The pathology of amyloidosis can be appreciated from the bright thick ventricular walls. The amyloid deposits are predominantly in the basal

segments, less so in the mid segments and the apical segments are spared giving the appearance of a cherry on top of the ice-cream on global longitudinal strain imaging. [1, 4].

Discussion.

Multiple myeloma is an uncontrolled proliferation of plasma cells (mature B-cell lymphocytes), which secrete immunoglobulins. In the case of the appearance of malignant plasma cell clones, excessive synthesis of immunoglobulins occurs. The abnormal production of immunoglobulin chains increases the amount of misfolded proteins, termed "paraproteins". These proteins aggregate and create abnormal sheets of protein fibrils called amyloid [3].

Heart infiltration in systemic amyloidosis is one of causes of heart failure with preserved ejection fraction [5]. This case illustrates a typical presentation of cardiac amyloidosis complicated by low cardiac output syndrome. This distinguishes the pathogenesis of heart failure in infiltrative heart diseases from the mechanism of heart failure in various types of myocardial ischemia [6, 7].

In this described case, we observed a normal value of the ejection fraction and the absence of local contractility disturbances in the patient. At the same time, clinical signs of heart failure and low absolute values of stroke volume and volumes of the left ventricle were revealed. This indicates the formation of diastolic dysfunction of the left ventricle due to progressive infiltration by insoluble fibrillar proteins. They disrupt extracellular architecture. It leads to concentric bivetricular remodeling, impaired myocardial extensibility, and impaired diastolic function.

The 2023 American College of Cardiology Expert Consensus on Cardiac Amyloidosis emphasizes the importance of following a diagnostic algorithm for patients with suspected cardiac amyloidosis [2]. There is a rule called "5-5-5" for amyloidosis: during tissue Doppler imaging tracing s (systolic), e (early diastolic) and a (late atrial diastolic) tissue velocities are all 5 cm/sec. Similar changes were found in this case.

Decreased ventricular filling due to restriction limits stroke volume and may be the cause of orthostatic hypotension and syncope. Arterial hypotension in cardiac amyloidosis can be caused by both autonomic dysfunction and low cardiac output syndrome. In the described case, the stroke volume of the left ventricle was about 33 ml, which, in our opinion, was the main cause of arterial hypotension. Restrictive cardiomyopathy manifests as reduced ventricular filling and diastolic volume, with resultant venous stagnation. In this case restriction is a secondary condition to infiltrative (storage) diseases (amyloidosis).

The patient's symptoms – fatigue, dyspnea, orthostatic hypotension, and peripheral edema – can be explained by restrictive cardiomyopathy and impaired cardiac output caused by amyloid infiltration of the myocardium (Figure 2). Secondary cardiac amyloidosis in patients with multiple myeloma can present in the form of heart failure long before any classic multiple myeloma symptoms manifest [3].

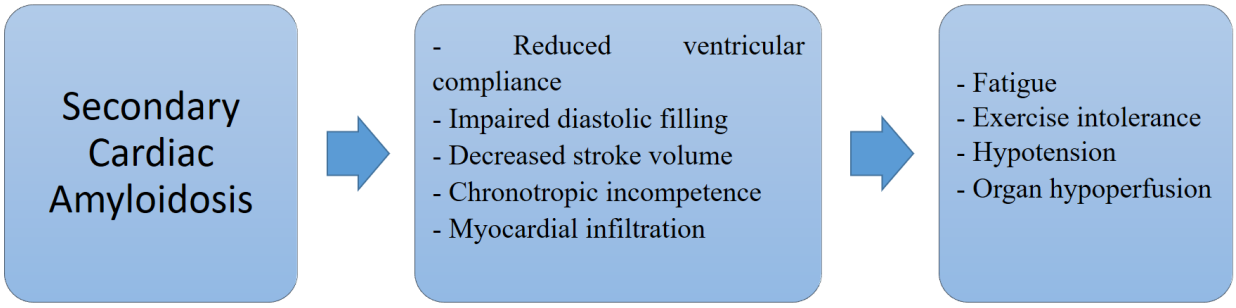


Figure 2 Main consequences of Cardiac Amyloidosis

Conclusions.

This case demonstrates that secondary cardiac amyloidosis can lead to low cardiac output syndrome due to restrictive cardiomyopathy. Early recognition is crucial because delayed diagnosis is common due to the nonspecific clinical presentation. Low cardiac output syndrome occurs when the heart cannot deliver sufficient blood to meet metabolic demands and explains many of the patient's symptoms.

References

1. Goswami K., Yadav R, Naik N, Ramakrishnan S. CSI-CARDIOLOGY UPDATE-2018 Binder. Available at://www.researchgate.net/publication/345947122_CSI-CARDIOLOGY_UPDATE-2018_Binder. The link is active for 18/12/2025.

2. 2023 ACC Expert Consensus on Cardiac Amyloidosis: Key Points. Avaiable at://https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2023/01/19/14/49/2023-acc-consensus-on-cardiac-amyloidosis. The link is active for 18/12/2025.

3. Qatanani A, Dahab S, Douedi, S, Hamid Y, Girgis S, et al. Delayed Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Secondary to Multiple Myeloma. J Med Cases. 2021 Oct;12(10):391-394. doi: 10.14740/jmc3744.

4. Dzhioeva O.N. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):96–102. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2023.01.202081.

5. Eniseeva E.S. Amyloid Cardiomyopathy: Diagnosis and Treatment. Baikal Medical Journal. 2023;2(4):11-23. (In Russ.) https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-4-11-23

6. Slatova L.N., Fedorina T.A., Shatunova E.P. Experimental models of myocardial ischemia: classical approaches and innovations (review). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):18–27. (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27

7. Yashin S.S., Isakova N.V., Anisimov S.O., Evgrafova A.S. Clinical case of right ventricular myocardial infarction in a patient with diabetes mellitus and Fahr's disease. Perm Medical Journal. 2025;42(2):121-129. (In Russ.).

UDC: 616.716

THE JAWBONE DEFECTS CLASSIFICATION

A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina
Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry
Scientific supervisor: Professor **O.V. Slesarev**

Summary

Jawbone defects (JBDs) are a common and multifactorial problem in maxillofacial surgery. Their formation is most often associated with complications of odontogenic inflammatory processes, leading to osteonecrosis and bone tissue resorption. Post-extraction atrophy, iatrogenic trauma, implant disintegration, specific conditions, and congenital anomalies such as cleft lip and palate also contribute significantly. Since critical-size defects are incapable of self-regeneration, surgical reconstruction is a mandatory stage of patient rehabilitation. To obtain a complete picture of the clinical presentation of jaw defects and facilitate the choice of surgical or orthopedic treatment method, various classification systems for jawbone defects are used. Existing classification systems, developed by both domestic and foreign scientists, offer different approaches to describing jaw defects. The conducted research demonstrates the diversity of approaches to classifying jawbone tissue defects. Analysis has shown that there is currently no unified classification of JBDs. Existing classification systems mainly describe only macroscopic changes in jaw shape and do not account for a number of parameters critical for surgical planning: precise topography, bone surface morphology, periosteal condition, volume of destruction, and the defect's relationship with surrounding tissues. This complicates the choice of optimal treatment method, outcome prediction, and comparison of results from different studies.

Key words: jawbone defects, classification of jawbone defects, maxillofacial surgery.

Introduction

The maxillofacial region is a complex anatomical and functional system where bone structures play a key role in ensuring vital body functions. Disruption of the integrity of jawbone tissue inevitably leads to serious consequences affecting not only masticatory efficiency but also speech function, facial aesthetics, and ultimately, a person's quality of life [1].

The problem gains particular significance in the context of modern dental implantology, where the success of osseointegration directly depends on the volume and quality of bone tissue. The critical size of a bone defect is considered to be a defect incapable of spontaneous healing with restoration of more than 10% of lost bone during the patient's lifetime [1]. This principle, first formulated in 1986, continues to be fundamental in assessing the regenerative potential of bone tissue [2]. Rehabilitation of patients with jawbone defects (JBDs) requires surgical reconstruction. Bone defects, especially of critical size, are incapable of self-restoration. The main cause of JBD formation is the result of complications from odontogenic inflammatory processes in the maxillofacial area.

In recent decades, a steady increase in the frequency of jawbone defects of various etiologies has been noted. This trend is due to many factors, including congenital anomalies [3], systemic diseases [4], medication-related effects [5], increased life expectancy with corresponding accumulation of chronic diseases [4-6], increased trauma in modern society [7], consequences of dental and surgical interventions [8, 9], harmful habits [10], widespread prevalence of destructive forms of periodontitis [11, 12], as well as expanding indications for surgical interventions for neoplasms of the maxillofacial region [13].

Acquired defects of jawbone tissue can be caused by their traumatic damage to tissue structures during tooth extraction surgery [8], disintegration of previously functioning implants [14], as well as a result of removal of neoplasms [9], removal of impacted teeth or wisdom teeth. Jawbone defects can arise from a number of congenital conditions [1, 3].

The complexity and diversity of clinical manifestations of jawbone defects naturally lead to the need for their systematization. Existing classifications reflect various approaches to assessing this pathology, ranging from the etiological principle to purely practical anatomical and topographical criteria [1, 3, 14-16]. However, the absence of a single unified classification system for jawbone defects creates significant difficulties in clinical practice, hinders interdisciplinary interaction among specialists, and complicates the

comparison of results from different treatment methods.

The problem of classifying jawbone defects gains particular relevance in light of the modern possibilities of reconstructive surgery. The development of new bone-grafting materials and techniques requires clear diagnostic criteria and standardized approaches to assessing the initial state of bone tissue [17-19]. Without adequate systematization of defects, an objective assessment of the effectiveness of various reconstruction methods is impossible, which hinders progress in this area.

Thus, the problem of classifying jawbone defects is extremely relevant in modern maxillofacial surgery and dentistry [20]. This comprehensive analysis is devoted to comparing various classifications of jawbone defects, identifying their strengths and weaknesses, as well as pathways for developing more universal classifications in this field.

Research

Attempts to classify furcation and intraosseous defects have been undertaken by various scientists. Thus, in [21] it was recommended to evaluate the morphology of an intraosseous defect by the number of affected bone walls. In 1958, a classification into four types of defects was proposed: 1. with involvement of three or four bone walls; 2. with involvement of two bone walls; 3. with involvement of one bone wall; 4. combined defects [22].

In 1983, a widely used classification of alveolar ridge/process defects was presented [23]. According to this classification, class I defects are loss of tissue in the bucco-lingual plane, with normal dimensions of the alveolar ridge/process in the apico-coronal plane. class II defects are loss of tissue in the apico-coronal plane, with normal dimensions of the alveolar ridge/process in the bucco-lingual plane. class III defects are a combination of deficiency in both width and height. This classification allows assessment of the alveolar ridge defect but has certain limitations for use in daily clinical practice due to the lack of subdivision of each of these categories into subcategories based on defect size. For this purpose, a modification of the aforementioned classification was proposed in 2002 [24]. The three main categories remained, only their names were simplified: class I, II, and III defects are called horizontal (H), vertical (V), and combined (C), respectively. Furthermore, each category is subdivided into subcategories of small (s < 3 mm); medium (m 4 – 6 mm) and large (l 1 > 7 mm) defects. This classification considers defects of both soft and hard tissues but, nevertheless, does not allow for the calculation of the defect volume or determination of the required amount of bone-grafting material at the treatment planning stage for eliminating a jawbone defect.

Classifications of post-extraction tooth sockets are more relevant for preserving the dimensions of the alveolar ridge in aesthetically significant zones. In 2007, a classification for post-extraction sockets was proposed, according to which in type I, the soft and hard surrounding tissues of the socket are at a normal level relative to the cementoenamel junction [25]. In type II sockets, the soft tissues still maintain the necessary level relative to the cementoenamel junction, but dehiscence is already observed in the area of the buccal wall. In type III sockets, the levels of both soft and hard tissues are lost and compromised [25]. In 2008, a classification for the frontal group of extraction sockets in the maxilla was proposed based on parameters of soft and hard tissues [26]. This classification allows planning future treatment, minimizing bone tissue loss, and choosing the type of dental implant placement.

In 2009, a classification of the bone defect after tooth root extraction (post-extraction socket defect - PESD) was refined and proposed. Performing measurements of the topography and size of the bone defect after root extraction allows for a qualitative clinical assessment of the defect immediately after root extraction [27]. The mentioned classification allows the clinician to formulate the most optimal treatment plan in each specific clinical case. The classification includes a description of the condition of hard, as well as soft tissues immediately after extraction, before the socket healing process begins. This classification is used only in those clinical cases where a final decision has been made about the necessity of performing a tooth or root extraction surgery and an objective clinical assessment of the alveolar process bone tissue defect is needed.

The classification distinguishes 4 types of defects (PESD). The first type of bone defect is characterized as a clean socket of an extracted single-rooted tooth with intact walls, with thick periodontium in a somatically healthy patient. In the first type, all four bone walls are intact, including buccal and oral cortical plates with a thickness of more than 1 mm.

The second type includes any socket of an extracted root with minor destruction of the alveolar ridge crest and loss of interdental bone not exceeding 2 mm. Typically, thin periodontium is noted, the thickness

of the buccal cortical plate is less than 1 mm, or various combinations are possible. Destruction of only one bone wall of the socket is possible. In the second type, fenestration defects of the buccal cortical plate may occur, which do not compromise the integrity of the alveolar ridge crest by more than 3 mm, but not more than 5 mm.

The third type is defined as a moderate compromise of all surrounding tissues in a somatically healthy patient. This type exhibits vertical or horizontal loss of both bone and soft tissues ranging from 3 to 5 mm, as well as destruction of one or two bone walls of the socket and the presence of thin or thick periodontium.

The fourth type defect occurs in cases after root extraction where a history of periodontal tissue disease is noted, leading to a significant decrease in the alveolar process volume with buccal or oral bone walls destruction. Another example of such a defect could be the socket of an extracted multi-rooted tooth, where the loss of bone tissue in the interradicular zone exceeds 5 mm.

Defects of the jawbone of the "fenestration" and "dehiscence" types are distinguished. Dehiscence refers to the loss of jaw alveolar bone tissue on the buccal, less commonly lingual surface of the tooth, with the formation of a characteristic wedge-shaped defect originating from the anatomical neck of the tooth and extending along the length of the root to its apex. This causes exposure of the root below the cementoenamel junction. Dehiscence is characterized by three main signs: gingival recession, loss of part of the alveolar bone, and exposure of the tooth root. Fenestration represents a window-like defect of the jaw alveolar process on the buccal or lingual surface, as a result of which the exposed root surface directly contacts the periosteum or submucosal layer.

Classification by etiological principle

Modern approaches to classifying jawbone defects involve their division according to the etiological principle. According to research conducted in [1], all defects can be divided into two main groups based on the cause of occurrence: systemic and local (see Table 1).

Table 1. Etiological classification of jawbone defects

Group	Subgroup	Causes / diseases	Clinical features
Systemic	Congenital anomalies	Maxillofacial development disorders [3]	Bone structures malformations
	Systemic diseases	Rare bone diseases [4]	Multiple systemic manifestations
	Medication-related effects	Osteonecrosis associated with medication use [5]	Necrotic changes in bone tissue
Local	Inflammatory processes	Infectious bone lesions [6]	Bone tissue destruction, sequestration
	Traumatic injuries	Fractures [7]	Bone structure integrity disruption
	Iatrogenic effects	Surgical interventions consequences [8, 9]	Postoperative defects of varying degrees

It is worth mentioning that postoperative defects arising after resection or exarticulation of the jaw for neoplasms, as well as defects developing as a consequence of osteomyelitis or extensive sequestrectomy, hold an important place in the etiological classification [20].

Clinical-radiological classifications of jaw anatomy

A significant contribution to the development of jaw anatomy classification was made via comprehensive clinical and radiological classification of jawbone anatomy for endosseous dental implant treatment [15]. This classification considers various aspects of jaw anatomical structure critical for planning dental implantation, namely: assessment of alveolar ridge height and width, bone quality, topography of anatomical structures, as well as relationships with the maxillary sinus and mandibular canal. The proposed classification is presented in Figure 1.

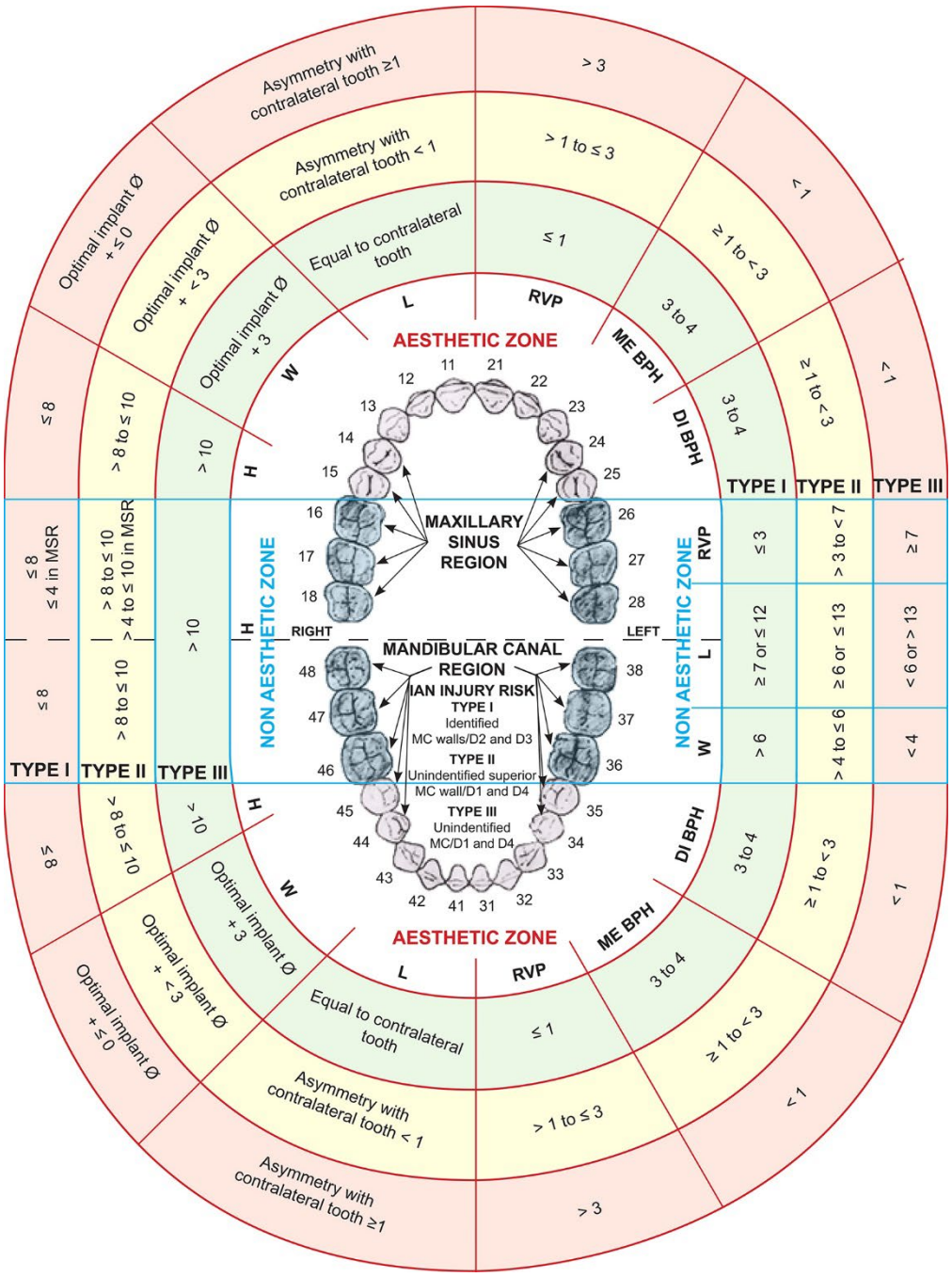


Figure 1. Clinical-radiological classification of jaw anatomy [15].

The authors pay special attention to the visualization of the mentioned structures on radiographic images, which allows precise planning of surgical interventions. In the considered study, the authors present various types of jawbone atrophy, emphasizing the importance of an individual approach to assessing the anatomical features of each patient. The proposed classification serves as a reliable tool for predicting possible complications and choosing optimal treatment tactics [15].

Classification in systemic diseases

The classification of defects arising in systemic diseases deserves separate attention (see Table 2). It is noted that systemic diseases can lead to a significant decrease in bone volume and disruption of its formation and maintenance [2-6, 16].

A feature of this classification is the consideration of the influence of not only medical but also behavioral factors (smoking and alcohol consumption) on the condition of bone tissue. Research demonstrates that these habits can significantly worsen the prognosis in bone-grafting operations [10, 16].

Table 2. Etiological classification of jawbone defects, compiled based on works [10-13, 16, 17].

Group of Diseases	Specific Nosologies	Mechanism of Action	Features of Bone Defects
Metabolic Disorders	Osteoporosis [11, 16, 17]	Disruption of bone remodeling	Diffuse atrophy, increased risk of fractures
	Hyperparathyroidism [12]	Increased bone resorption	Focal destruction, "moth-eaten" bone
Endocrine Diseases	Diabetes mellitus [17]	Microcirculation impairment	Delayed regeneration, tendency to infections
	Thyroid pathology [16]	Calcium metabolism disorder	Osteopenic changes
Inflammatory Diseases	Periodontitis [13, 16]	Chronic inflammation	Local destruction of alveolar bone
	Rheumatoid arthritis [1]	Autoimmune inflammation	Erosive changes in TMJ
Behavioral Factors	Smoking [10, 16, 17]	Impairment of blood supply	Delayed healing, increased resorption
	Alcohol consumption [10, 16, 17]	Toxic effects	Disruption of osteogenesis

Comparative analysis of jawbone defect classifications

The conducted analysis of existing classifications allows us to identify their main advantages and disadvantages, presented in Table 4.

Table 3. Comparative analysis of jawbone defect classifications

№	Main Criterion	Advantages	Disadvantages	Reference
1.	Etiology	Comprehensive approach, consideration of systemic and local factors	Insufficient detailing of anatomical features	[1]
2.	Nature of developmental disorders	Detailed description of congenital anomalies	Limited applicability in acquired defects	[3]
3.	Anatomical features	Practical orientation towards implantological treatment	Does not consider etiological factors	[15]
4.	Influence of systemic diseases	Consideration of the multifactorial nature of defect occurrence	Insufficient attention to local factors	[16]

According to the conducted analysis, it can be concluded that there is no unified classification of jawbone defects in domestic and foreign literature. Most of the considered classifications describe only changes in jaw shape but cannot adequately predict the actual measurements of planned surgical sites. Existing classifications do not account for the topography, bone surface morphology of the defect, periosteal condition and its relationship with surrounding tissues, or the volume of bone element destruction.

Conclusion

The conducted analysis demonstrates the diversity of approaches to classifying jawbone tissue defects. Each of the considered classifications has its own advantages and disadvantages, determining their areas of application. Currently, the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) is most widely used. The development of an integral classification combining various aspects seems most promising. Improvement of classification systems will contribute to the optimization of diagnosis and treatment of patients with jawbone defects. Implementation of an improved classification of jawbone tissue defects into clinical practice will unify diagnosis, improve communication between specialists, rationally choose the bone

grafting method and, consequently, increase the predictability and effectiveness of surgical rehabilitation for patients with jawbone defects.

References

1. Wu V, Helder MN, Bravenboer N, Bruggenkate CM, Jin J, Klein-Nulend J, Schulten EAJM. Bone tissue regeneration in the oral and maxillofacial region: a review on the application of stem cells and new strategies to improve vascularization. Stem Cells International. 2019;2019:6279721. doi: 10.1155/2019/6279721

2. Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1986;205:299–308.

3. Baxter DJG, Shroff MM. Developmental maxillofacial anomalies. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2011;32(6):555-568. doi: 10.1053/j.sult.2011.06.004

4. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. Journal of Dental Research. 2014;93:7S-19S. doi: 10.1177/0022034514529150

5. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. Journal of Oral Biosciences. 2019;61(2):99-104. doi: 10.1016/j.job.2019.03.005

6. Terashima A, Takayanagi H. The role of bone cells in immune regulation during the course of infection. Seminars in Immunopathology. 2019;41(5):619-626. doi: 10.1007/s00281-019-00755-2

7. Chukwulebe S, Hogrefe C. The diagnosis and management of facial bone fractures. Emergency Medicine Clinics of North America. 2019;37(1):137-151. doi: 10.1016/j.emc.2018.09.012

8. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. Journal of Clinical Periodontology. 2005;32(2):212-218. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x

9. Rolski D, Kostrzewa-Janicka J, Zawadzki P, Zycińska K, Mierzwińska-Nastalska E. The management of patients after surgical treatment of maxillofacial tumors. BioMed Research International. 2016;2016:4045329. doi: 10.1155/2016/4045329

10. Galindo-Moreno P, Fauri M, Avila-Ortiz G, Fernandez-Barbero JE, Cabrera-Leon A et al. Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. Clinical Oral Implants Research. 2005;16(5):579-586. doi: 10.1111/j.1600-0501.2005.01148.x

11. Lemos CAA, de Oliveira AS, Fae DS, Oliveira HFFE, Rosa CDDRD et al. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. Clinical Oral Investigations. 2023;27(6):2483-2493. doi: 10.1007/s00784-023-05005-2

12. Frankenthal S, Nakhoul F, Machtei EE, Laufer D, Peled M. The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. Journal of Clinical Periodontology. 2002;29(6):479-483. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290601.x

13. Song L, Feng Z, Zhou Q, Wu X, Zhang L et al. Metagenomic analysis of healthy and diseased peri-implant microbiome under different periodontal conditions: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2024;24(1):105. doi: 10.1186/s12903-023-03442-9

14. Li J, Wang HL. Common implant-related advanced bone grafting complications: classification, etiology, and management. Implant Dentistry. 2008;17(4): 389-401. doi: 10.1097/ID.0b013e31818c4992

15. Juodzbalys G, Kubilius M. Clinical and radiological classification of the jawbone anatomy in endosseous dental implant treatment. Journal of Oral & Maxillofacial Research. 2013;4(2):e2. doi: 10.5037/jomr.2013.4202

16. Zhang Y, Yang SS, Zhang NN, Huang GL. Effect of platelet-derived bone enhancers used as adjuncts to deproteinized bovine bone matrix in maxillary sinus floor elevation: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2025;25(1):1120. doi: 10.1186/s12903-025-06484-3

17. Torres J, Tamimi F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. Journal of Clinical Periodontology. 2009;36(8):677-687. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01437.x

18. Almeida MCM, Pichotano EC, Freitas PLG, Souza RV, Okamoto R et al. Combination of leukocyte and platelet-rich fibrin and demineralized bovine bone graft enhanced bone formation and healing

after maxillary sinus augmentation: a randomized clinical trial. Clinical Oral Investigations. 2023;27(9):5485-5498. doi: 10.1007/s00784-023-05167-z

19. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L et al. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2012;40(4):321-328. doi: 10.1016/j.jcms.2011.04.020

20. Tojiyev FI, Azimov AM, Aralov MB. Etiology, classification, frequency of bone defects and lower jaw deformation (literature review). Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. 2021;2(4):2660-4159. doi: 10.47494/CAJMNS.V2I4.239

21. Lang NP. Focus on intrabony defects – conservative therapy. Periodontology 2000. 2000;22:51–58. doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2220105.x

22. Goldman HM, Cohen DW. The infrabony pocket: classification and treatment. The Journal of Periodontology. 1958:29(4):272-291.

23. Seibert JS. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Compend Contin Educ Dent. 1983;4(5):437-453.

24. Wang HL, Al-Shammari K. HVC ridge deficiency classification: a therapeutically oriented classification. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2002;22(4):335-43.

25. Elian N, Tabourian G, Jalbout ZN, Classi A, Cho SC et al. Accurate transfer of peri-implant soft tissue emergence profile from the provisional crown to the final prosthesis using an emergence profile cast. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. 2007;19(6):306-314. doi: 10.1111/j.1708-8240.2007.00128.x

26. Juodzbalys G., Sakavicius D, Wang HL. Classification of extraction sockets based upon soft and hard tissue components. The Journal of Periodontology. 2008;79(3):413-424. doi: 10.1902/jop.2008.070397

27. Caplanis N, Lozada JL, Kan JYK. Extraction defect assessment, classification, and management. J Calif Dent Assoc. 2005;33(11):853-863.

UDC: 616.716

PATHOLOGICAL CHANGES LEADING TO REDUCTION OF JAW BONE VOLUME

A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, B.Y. Shaik, I.R. Ukeybondre
Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Department of Fundamental Disciplines of the International Institute
Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry
Scientific supervisor: Professor **O.V. Slesarev**

Summary

Reduction in jaw bone volume is a clinically important consequence of disturbances in normal bone remodeling. The alveolar bone is a highly dynamic structure that adapts continuously to mechanical loading transmitted through the teeth and periodontal ligament. After tooth extraction, the loss of functional loading initiates the alveolar ridge rapid remodeling, which mainly results in horizontal bone resorption and subsequent vertical bone loss. Chronic inflammatory periodontal diseases, particularly periodontitis, represent another major cause of pathological alveolar bone destruction. In these conditions, immune-mediated mechanisms stimulate osteoclast activity and suppress bone formation, leading to progressive reduction in alveolar bone volume. Recent advances in osteoimmunology have highlighted the close interaction between the immune system and skeletal remodeling in the jaw bone. Understanding these mechanisms is essential for developing effective preventive strategies and for planning timely rehabilitation following tooth loss.

Keywords: jaw bone loss; alveolar bone remodeling; periodontitis; osteoimmunology; ridge remodeling

Introduction

The alveolar process is a tooth-dependent skeletal structure that exists primarily to support the dentition and to transmit masticatory forces. Unlike basal jaw bone, alveolar bone demonstrates high metabolic activity and undergoes continuous remodeling throughout life. Under physiological conditions, osteoclastic resorption is balanced by osteoblastic bone formation, which allows jaw bone volume preservation and structural integrity. Tooth loss disrupts this physiological balance. The elimination of periodontal ligament-mediated mechanotransduction results in the alveolar ridge rapid remodeling and net bone loss [1-3]. Clinical observations indicate that the ridge dimensional changes mostly occur during the first months after tooth extraction [2-3].

Chronic inflammatory periodontal diseases also play a major role in jaw bone loss. Periodontitis is characterized by periodontal tissues including alveolar bone progressive destruction and remains one of the worldwide tooth loss leading causes [4-6]. The disease is initiated by microbial biofilms but largely driven by dysregulated host immune responses that promote osteoclastogenesis and bone resorption [4-5, 7-8].

Alveolar bone microanatomy and physiology

Alveolar bone is structurally and functionally distinct from basal jaw bone. It exhibits higher turnover, richer vascularization, and close integration with the periodontal ligament. Osteocytes act as primary mechanosensors, translating occlusal loading into biochemical signals that regulate osteoclast–osteoblast coupling [9-11]. Under physiological conditions, this coupling enables continuous microdamage repair and adaptation to functional demands. Mechanical unloading following tooth extraction reduces anabolic osteocytic signaling and favors osteoclast recruitment, providing a mechanistic basis for early ridge resorption [1-3].

Recent experimental studies further demonstrate that osteocyte-mediated mechanotransduction pathways regulate load-dependent bone adaptation and remodeling dynamics in the alveolar process [4]. Regional differences in cortical thickness and marrow composition further contribute to heterogeneous remodeling responses, explaining why the buccal plate is particularly susceptible to post-extraction loss [2-3, 12].

Alveolar bone remodeling

Bone remodeling is regulated by the skeletal tissue adaptation principle to the functional loading magnitude and direction. In the alveolar process, mechanical forces are transmitted to the surrounding bone

through the periodontal ligament. When functional loading is reduced or eliminated, as occurs after tooth extraction, the stimulus for bone maintenance is diminished, leading to adaptive bone resorption [1]. This phenomenon reflects a bone physiology fundamental principle, i.e., bone that is not mechanically required is gradually removed.

Experimental and clinical observations support the concept that alveolar bone is particularly sensitive to changes in mechanical strain. Following extraction, the periodontal ligament loss signaling alters local remodeling dynamics, favoring resorption over formation [1]. The remodeling process is most pronounced at the crestal and buccal aspects of the ridge, regions characterized by thin cortical bone and high susceptibility to dimensional change [2-3]. These physiological principles provide the basis for understanding the predictable pattern of post-extraction ridge resorption observed in clinical practice.

Post-extraction alveolar ridge remodeling

Clinical studies and systematic reviews have demonstrated that tooth extraction is followed by the alveolar ridge substantial dimensional changes. Horizontal reduction of ridge width and vertical loss of ridge height occur rapidly, with the majority of changes taking place within the first three to six months after tooth extraction [2-3]. Quantitative analyses indicate that ridge width may decrease by approximately one-third to one-half of its original dimension during early healing, while vertical height reduction, although less pronounced, remains clinically significant [2]. The buccal cortical plate is particularly prone to resorption, leading to a palatal or lingual shift of the ridge crest [2-3]. This remodeling pattern has important aesthetic and functional consequences, especially in the anterior maxilla, where buccal plate loss may compromise soft-tissue support and implant positioning.

The post-extraction ridge resorption biological basis lies in the loss of functional strain and periodontal ligament-mediated signaling. Once the tooth is removed, the surrounding bone is no longer required to withstand occlusal forces, resulting in a bone mass physiological reduction [1]. Histological and experimental data suggest that this process represents an adaptive skeleton response to altered mechanical demands rather than a purely pathological phenomenon. Nevertheless, the extent of bone loss often exceeds what is desirable for optimal prosthetic rehabilitation, rendering post-extraction remodeling a clinically significant pathological challenge [1-3].

The post-extraction bone loss predictable pattern has direct implications for treatment planning. Reduced ridge width and height can limit the dental implants placement in ideal prosthetic positions and may necessitate additional surgical procedures for site development. Although ridge preservation techniques aim to mitigate post-extraction bone loss, evidence suggests that such interventions reduce but do not completely prevent dimensional changes [1, 3]. Therefore, awareness of the ridge resorption timing and magnitude is essential for clinicians to plan early intervention and optimize rehabilitative outcomes.

Post-extraction ridge remodeling temporal phases

Post-extraction remodeling follows distinct temporal phases. The early inflammatory phase involves clot formation and initial osteoclastic activity at socket walls, followed by a reparative phase characterized by woven bone formation. Despite new bone deposition within the socket, external ridge contours undergo net resorption, particularly during the first three to six months after tooth extraction [2-3, 12].

Patient-related factors such as smoking status, pre-existing periodontal inflammation, and socket morphology influence the dimensional change magnitude [13-14]. Updated systematic reviews confirm that ridge preservation techniques attenuate dimensional loss but cannot fully prevent physiological remodeling [3, 12, 15]. Advanced three-dimensional imaging enables site-specific ridge changes prediction and implant planning optimization [12, 14].

Inflammatory alveolar bone loss in periodontitis

Periodontitis is a chronic inflammatory disease initiated by a dysbiotic bacterial biofilm and perpetuated by an exaggerated host immune response. The periodontitis hallmark is alveolar bone surrounding affected teeth progressive loss [4, 5]. Inflammatory mediators produced in response to microbial challenge promote osteoclast differentiation and activation, leading to bone resorption that exceeds bone formation. As inflammation progresses, the cumulative effect results in a net reduction in alveolar bone volume and the characteristic periodontal bone defects formation.

Periodontal inflammation disrupts the balance between pro-resorptive and anti-resorptive signals in periodontal tissues at the molecular level. The inflammatory mediators increased presence enhances osteoclastic activity, thereby accelerating alveolar bone destruction [4, 5]. Such an osteoimmune interaction

highlights the close relationship between immune responses and skeletal remodeling in the periodontal environment. The periodontitis chronic nature ensures progressive bone loss over time, often depending on the location, ultimately leading to tooth mobility and loss.

Periodontitis represents one of the worldwide leading tooth loss causes and that is why stands for a major contributor to jaw bone volume reduction at the population level [4, 5]. The bone loss pattern varies according to disease severity and host susceptibility, but the long-term consequence is often extensive ridge resorption following tooth loss. The periodontal bone destruction cumulative impact and subsequent post-extraction remodeling highlights the importance of early diagnosis and effective periodontal therapy in preserving jaw bone volume. Recent osteoimmunological research confirms the central role of immune-bone interactions in regulating alveolar bone remodeling and disease progression in periodontitis [6, 7]. Owing to its chronic nature, periodontitis contributes substantially to jaw bone volume reduction at the population level. Mechanistic studies have identified immune cell subsets and cytokine networks that orchestrate osteoclastogenesis within periodontal tissues, linking disease severity to local immune phenotypes [6, 9, 10]. Contemporary treatment guidelines emphasize early inflammation control in order to prevent irreversible tissue loss [12, 14]. At the population level, periodontal inflammation has also been linked to systemic inflammatory burden and cardiometabolic risk, highlighting the broader physiological relevance of controlling periodontal disease [15].

Immune-skeletal crosstalk

Osteoimmunology integrates skeletal biology with immunology to explain how immune activation biases bone remodeling toward resorption. Cytokine networks, RANK–RANKL–OPG signaling, and resolution mediators govern the balance between bone destruction and repair [7, 16-18]. Persistent activation of these pathways in chronic periodontal inflammation contributes to bone defects maintenance and reduced regenerative capacity.

Recent experimental and translational studies further indicate that immune cell-derived mediators regulate osteoclast–osteoblast coupling and influence the bone repair quality in inflammatory microenvironments [19]. Inflammatory signaling pathways not only drive osteoclast activation but also impair osteoblast differentiation and function, thereby limiting the alveolar bone regenerative capacity under chronic inflammatory conditions [20]. Recent reviews suggest that host immune responses modulation may complement conventional mechanical debridement by restoring a more favorable remodeling milieu and improving regenerative interventions outcomes [16, 17, 21].

Jaw bone remodeling systemic modifiers

Systemic inflammatory burden and cardiometabolic comorbidities modulate susceptibility to jaw bone loss and influence healing trajectories [22-25]. Population-based data demonstrate bidirectional relationships between periodontal inflammation and cardiovascular disease, reflecting shared inflammatory pathways [23].

Age-related changes in skeletal turnover and metabolic bone disease alter regenerative potential following extraction or periodontal therapy [24-25]. Osteoporosis and altered mineral metabolism may further predispose to accelerated alveolar bone loss, underscoring the need for interdisciplinary management in susceptible patients [24-25].

Clinical implications for prevention and rehabilitation

The biological processes underlying post-extraction remodeling and periodontal bone loss have important implications for preventive and restorative dentistry. Early management of periodontal inflammation is essential to limit alveolar bone destruction and preserve tooth support [4, 5]. Following tooth extraction, timely intervention aimed at preserving ridge dimensions may reduce the bone loss extent and facilitate future implant placement [1-3]. From a rehabilitative perspective, understanding the predictable ridge remodeling nature allows clinicians to anticipate anatomical changes and plan prosthetic solutions accordingly. Furthermore, oral-systemic inflammatory interactions may modulate jaw bone remodeling in susceptible individuals, highlighting the comprehensive patient management importance [8].

Clinical case illustrations

Case 1: post-extraction alveolar ridge remodeling.

A 35-year-old patient presented with pain in the maxillary premolar region, and the affected tooth was extracted due to advanced carious destruction. The extraction socket healing was uneventful, and no ridge preservation procedure was performed. At a three-month follow-up visit, cone-beam computed

tomography demonstrated a noticeable reduction in the alveolar ridge width, particularly on the buccal aspect. The ridge crest appeared displaced palatally, and buccal cortical plate thinning was evident. These findings are consistent with the well-described post-extraction alveolar ridge remodeling pattern reported in clinical studies, in which horizontal bone loss and the buccal plate preferential resorption are commonly observed [1-3, 12]. This case illustrates the bone resorption following tooth extraction physiological predictable nature and highlights the early planning importance when future implant placement is considered.

Case 2: inflammatory alveolar bone loss in periodontitis.

A 52-year-old patient complained of bleeding gums, halitosis, and increasing tooth mobility over a two-year period. Periodontal examination revealed deep periodontal pockets and gingival inflammation affecting multiple teeth. Radiographic assessment showed irregular vertical and horizontal bone defects, indicating advanced periodontal bone destruction. The patient reported irregular dental visits and poor oral hygiene practices. Following initial non-surgical periodontal therapy and oral hygiene measures reinforcement, inflammation clinical signs were reduced and further bone loss radiographic progression was stabilized. This clinical course reflects observations reported in periodontal literature, where effective control of inflammation is associated with disease progression stabilization and further alveolar bone loss limitation [4-5, 19, 20, 26].

Methodological considerations in measuring jaw bone volume changes

Accurate alveolar bone volume changes assessment is fundamental for interpreting the biological significance of post-extraction remodeling and periodontal bone loss. Clinical studies assessing ridge dimensional changes commonly employ linear and volumetric measurements derived from clinical examination and radiographic imaging. Systematic reviews synthesizing human data highlight consistent patterns of ridge width and height reduction following extraction [2, 3]. However, methodological heterogeneity among studies, such as differences in measurement time points, anatomical sites assessed, and imaging modalities, can influence reported outcomes. Therefore, measurement protocols standardization is essential for meaningful comparison across studies and for translating evidence into clinical guidelines [2].

In periodontal research, alveolar bone loss is evaluated using clinical attachment levels and radiographic assessment of crestal bone height. The periodontitis inflammatory nature introduces variability in disease progression rates and bone destruction patterns, complicating longitudinal assessment [4, 5]. Despite these challenges, converging evidence across multiple studies supports the chronic inflammation central role in driving alveolar bone resorption [4, 5]. Improved methodological rigor in future studies may further refine bone loss magnitude estimates and enhance the preventive strategies precision. Large population studies also depend on consistent and comparable measurement methods, because differences in imaging techniques and diagnostic criteria can influence how jaw bone volume changes are reported across regions and time periods [27].

Implications for patient rehabilitation timelines and counseling

The alveolar ridge dimensional changes dynamics after tooth extraction have important implications for the oral rehabilitation timing. Published data shows that the most rapid dimensional changes occur during the first few months after tooth extraction [2, 3], highlighting a critical period during which preventive measures may be most effective. Early intervention strategies aimed at preserving alveolar ridge dimensions may facilitate subsequent implant placement and reduce the need for extensive surgical augmentation [1-3].

In terms of a patient counseling perspective, it is essential to inform patients about the predictable jawbone loss nature following tooth loss and the potential consequences for future restoration options. In the case of patients with active or poorly controlled periodontitis, the continued alveolar bone loss risk underscores the periodontal stabilization prior to definitive rehabilitation necessity [4, 5]. Clear communication regarding the biological processes underlying bone loss can improve patient adherence to preventive and maintenance protocols and support shared decision-making in treatment planning.

Preventive strategies and clinical implications

From a physiological standpoint, jaw bone loss prevention requires functional loading maintenance, periodontal inflammation early control, and timely post-extraction interventions. Regular periodontal maintenance and risk factor modification (smoking cessation, glycemic control) reduce inflammatory bone loss progression [12-15].

Imaging-guided planning and individualized ridge preservation protocols can mitigate early remodeling and improve long-term rehabilitative outcomes [18, 26, 27]. Patient education regarding the

delayed treatment consequences is essential for preserving jaw bone volume and oral function. In addition, regular follow-up and supportive periodontal therapy help to detect early changes in bone levels and improve long-term treatment outcomes stability [27].

Conclusion

Jaw bone volume reduction reflects both physiological adaptation to altered mechanical loading after tooth extraction and pathological bone resorption associated with chronic periodontal inflammation. The alveolar ridge undergoes predictable remodeling after tooth loss, with the greatest dimensional changes occurring during the early healing period. Chronic periodontal disease contributes significantly to progressive alveolar bone destruction through dysregulated immune responses and sustained osteoclast activation. The growing immune-bone interactions understanding provides a useful physiological framework for interpreting these changes and for improving preventive and therapeutic strategies. Early diagnosis and periodontal inflammation control together with timely post-extraction interventions are essential to limit irreversible jaw bone loss and to support successful oral rehabilitation.

References

1. Hansson S, Halldin A. Alveolar ridge resorption after tooth extraction: a consequence of a fundamental principle of bone physiology. Journal of Dental Biomechanics. 2012;3:1–8. doi:10.1177/1758736012456543
2. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extractional alveolar bone dimensional changes in humans. Clinical Oral Implants Research. 2012;23(Suppl 5):1–21. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x
3. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Couso-Queiruga E, Wang HL, Galindo-Moreno P. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2014;41(8):792–804. doi:10.1111/jcpe.12245
4. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2015;50(4):345–355. doi:10.1111/jre.12210
5. Usui M, Onizuka S, Sato T, et al. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2021;56(4):634–645. doi:10.1111/jre.12864
6. Zhang K, Sirisereephap K, Maekawa T, et al. Osteoimmunology in periodontitis: immune regulation and local proteins. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5540. doi:10.3390/ijms23105540
7. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 1):S173–S182. doi:10.1111/jcpe.12946
8. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clinical Microbiology Reviews. 2021;34(4):e00019-20. doi:10.1128/CMR.00019-20
9. Gori F, Lerner UH. Osteoimmunology: interactions of the immune and skeletal systems. Nature Reviews Rheumatology. 2020;16(8):434–447. doi:10.1038/s41584-020-0438-6
10. Bartold PM, Gronthos S. The cell biology of periodontal regeneration. Periodontology 2000. 2021;86(1):67–77. doi:10.1111/prd.12356
11. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontitis on health, nutrition and wellbeing of mankind. Journal of Clinical Periodontology. 2020;47(1):14–21. doi:10.1111/jcpe.13221
12. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I–III periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. Journal of Clinical Periodontology. 2020;47(Suppl 22):4–60. doi:10.1111/jcpe.13290
13. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 20):S149–S161. doi:10.1002/jcpe.12945
14. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontology 2000. 2020;83(1):38–47. doi:10.1111/prd.12327
15. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. Journal of Clinical Periodontology. 2020;47(3):268–288. doi:10.1111/jcpe.13130

16. Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights. Annual Review of Physiology. 2020;82:485–506. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034332

17. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, et al. Mechanosensation and transduction in osteocytes. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(3):441–451. doi:10.1002/jbmr.3633

18. Avila-Ortiz G, Chambrone L, Vignoletti F. Effect of alveolar ridge preservation interventions: an updated systematic review. Journal of Clinical Periodontology. 2019;46(Suppl 21):195–223. doi:10.1111/jcpe.13057

19. Cortellini P, Tonetti MS. Regenerative periodontal therapy. Periodontology 2000. 2020;82(1):59–83. doi:10.1111/prd.12333

20. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 20):S237–S245. doi:10.1111/jcpe.12953

21. Berglundh T, Armitage G, Araújo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 20):S286–S291. doi:10.1111/jcpe.12957

22. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 20):S246–S266. doi:10.1111/jcpe.12954

23. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. The Lancet. 2019;393(10169):364–376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3

24. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(11):898–907. doi:10.1016/S2213-8587(17)30188-2

25. Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication in bone regeneration and osseointegration. Periodontology 2000. 2015;68(1):22–38.

26. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. Clinical Oral Implants Research. 2009;20(Suppl 4):173–184.

27. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, et al.title: Global prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries and territories, 1990–2019.Journal: Journal of Dental Research. 2022;101(4):363–373.https://doi.org/10.1177/00220345211049161

UDC: 616.716

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM ON THE JAW BONE CONDITION

A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, Z. Gandhi
Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Department of Fundamental Disciplines of the International Institute
Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry
Scientific supervisor: Professor **O.V. Slesarev**

Summary

Though diabetes mellitus along with hypothyroidism messes up hormone balance, how they together reshape jawbone is not well mapped. New findings demonstrate that both of them weakens lower jaw strength via different routes but lead to the same result. Too much sugar in blood sparks cellular rust plus piles up sticky waste proteins that choke bone-building cells while waking up bone-chewing ones via a signal hub called RAGE. At the same time, low thyroid slows down renewal, i.e., fewer fresh bone cells form, less scaffolding protein gets made, scans reveal thinner outer layers in jaw bones and patchy inner patterns shifting oddly. Looking at X-rays through fractal math reveals hidden shifts in bone when hormones go off balance. Jaw bone shows it first: minerals fade, tiny struts grow finer, breaks take longer to mend, gums weaken more easily. When thyroid signals shift, dense mesh zones in lower jaw react strongly - evidence now backs this up. Spotting these signs early helps dentists adjust care for patients managing hormonal illness. Care works better when doctors and dentists share findings instead of working apart.

Key words: diabetes mellitus, hypothyroidism, jaw bone, pathogenesis, bone remodeling.

Introduction

One out of every twenty people has an underactive thyroid, far more often seen in women than men [1]. Though diabetes spreads faster across populations, dental concerns tied to such hormonal imbalances stay overlooked [2, 3]. Roughly 783 million adults could face diabetes by mid-century, according to global health estimates [4]. Jawbone changes triggered by these conditions slip through the cracks in routine medical checkups [2, 1]. Hormonal issues quietly reshape mouth structures, yet clinics rarely connect those dots [3].

Scientists are starting to uncover how hormone imbalances lead to weakening of the lower jawbone [1, 2, 5]. Unlike other bones, the jaw faces daily pressure from chewing, connects closely with gum tissue, yet stems originally from nerve-related building blocks [3]. Figuring out the impact of hormonal changes on this area helps reduce risks during mouth procedures, supports better results with artificial tooth placement, while also helping people keep their natural teeth longer [6, 7].

Lately, scientists started using fractal analysis to look at jawbone patterns in people with hormone-related conditions [2, 5]. In a study led by Eren et. al in 2025, researchers checked X-ray images from two hundred adults and found that some of them had type 1 diabetes, others type 2, some had an overactive thyroid, underactive one, in addition to those ones without any condition [2]. When it came to hyperthyroid cases, the number showed lower complexity in jaw structure specific parts when set beside healthy bones. Hinting this method might catch early signs before visible damage appears [2].

How diabetes affects bones

Nowadays scientists know more about how diabetes harms bones owing to new studies [4, 8, 9]. In a detailed look at evidence published in 2025 by Upadhyyay et. al, it became clear that more than one-third of people with type 2 diabetes lose bone mass [4]. Nearly every fifth person with this condition also fits the medical definition of osteoporosis [4, 8]. Even when scans show typical or higher levels of mineral buildup in the skeleton, something deeper goes wrong, i.e., bone structure weakens [4, 8]. Because of hidden flaws inside the tissue, breaks happen more easily, regardless of what standard tests reveal [4, 8, 10].

Bone weakening in diabetes ties to tangled biological shifts [4, 8, 9, 10]. Cells within the skeleton face direct interference. Matrix structure changes mess with strength. Metabolic ripples across the body add further strain. When blood sugar stays too high, it sticks to proteins without help from enzymes [4, 8]. This sticking creates harmful molecules called AGEs [4, 8]. Inside bones, these build up in the collagen structure [2, 5]. Their presence ties collagen strands together tightly [4, 8]. That tightness makes bone less flexible,

more likely to break. Cells responsible for building bone carry receptors known as RAGE. When AGEs bind there, alarm signals spread through the cell [4, 8, 10]. Bone-forming activity slows down [4, 8, 9]. Some of those cells even die off earlier than they should [10]. Evidence now shows people with higher AGEs levels in their skeleton face 3 to 5 times greater odds of breaking a bone, even if mineral density looks normal [4, 8].

When cells stop responding well to insulin in addition to IGF-1 unavailability in normal amounts leads to a trouble for bone health [4, 8, 9]. Osteoblasts grow and mature under instruction from insulin, one key signal they rely on. Found everywhere inside bone tissue, IGF-1 guides how those same cells behave [2, 5]. Diabetes turns off both signals, thus slowing down new bone creation. Without proper stimulation, osteoblast activity drops sharply [4, 8, 9]. Measured again and again, people with diabetes carry 20-30 % less circulating IGF-1 than others [4, 8].

Diabetic bone disease epidemiology

One out of every two people with diabetes possesses weaker bones signs, which sometimes lead to a diabetic osteoporosis diagnosis in about a third [8]. Even when bone scans look average or strong, those with type 2 diabetes still break bones more often - up to 70 % more likely than others. This happens because hidden flaws inside the bone structure matter more dense than they appear in tests [4, 8]. Breaks at the hip happen much more frequently, striking two to three times as many diabetics compared to healthy peers [4].

Bone in the mouth weakens when blood sugar stays high, mainly because germs thrive, inflammation ramps up, while cells struggle under constant glucose overload. Now seen as a common issue tied to long-term sugar problems, gum disease ranks alongside nerve, kidney, and eye damage. Nearly half of those managing elevated glucose levels face severe gum breakdown, i.e., less than one in four without such issues do [3]. When sugar control slips, dental implants tend to fail more often, surrounded by infected tissue, losing support faster than in stable cases [6, 3].

The mechanisms linking diabetes to alveolar bone loss include enhanced periodontal pathogen growth in hyperglycemic environments, impaired neutrophil function and host defense, excessive inflammatory response to bacterial challenge. Moreover, muscle tissue repairs slower when collagen renewal drops. Healing cuts become harder if the body struggles to rebuild skin.

In addition, AGEs hit periodontal ligament cells hard. These molecules slow down healing in this place. Osteoblast activity drops when exposed and the damage builds up over time. Cells struggle to repair bone but inflammation rises without warning. Tissue response turns erratic and bone formation falters under stress as well as function weakens gradually [3].

How low thyroid function affects bone

From early stages into adulthood, thyroid hormones shape how bones manage minerals. T3 along with T4 guides bone formation, height increment, and tissue renewal by acting straight on bone cells like builders, breakers, and sensors [5]. When the thyroid slows down, the usual bone repair rhythm falters [1, 5, 7]. When thyroid activity drops too low, the way bones renew themselves changes deeply [1, 5].

Bone changes linked to diabetes versus thyroid problems show unique patterns when examined closely as it is demonstrated in Table 1. Differences appear clearly in how dense the jawbone becomes, along with shifts in breakdown likelihood. Signals within cells act differently under each disease state, altering structure in measurable ways. X-ray based shape markers diverge, hinting at hidden variations beneath the surface. Healing after injury moves at varied speeds depending on which disorder is present. Even texture details, seen through mathematical models, reveal separate trends. Response to therapy further separates one from the other. These contrasts matter deeply when planning mouth-related treatments.

Instead of speeding along, old bone breakdown takes twice as long. Following that slow start, building new bone and hardening it fully stretches out even more - four times longer than normal. Because everything drags on unevenly, the skeleton may gain density yet still turn fragile underneath. Whatever looks solid can hide weakness caused by messy timing in how tissue gets replaced [1, 5].

Hypothyroid bone reveal histomorphometric studies demonstrated that under this condition bone patches become sparser, their links growing fewer, little bridges between structures fade away and gaps widen where support once existed. Moreover, connections snap like threads pulled too far apart; bone's soft layer shrinks, both on the outside edge and within its structure; a smaller area fills with new matrix, less bulk forms overall [1]; active osteoblasts decreased number prolong mineralization lag time [1, 5] and fine cracks build up because renewal slows down [5].

Table 1. Comparative analysis of diabetes mellitus and hypothyroidism on jaw bone: pathogenesis, radiomorphometric changes, and clinical implications

Parameters	Diabetes mellitus	Hypothyroidism	Clinical Significance
Bone mineral density	Normal or increased in T2DM and decreased in T1DM	Normal or slightly increased	BMD alone is misleading
Fracture risk	40-70% increased	Variable	Confers higher risk
Molecular mediators	AGEs, RAGE signalling, cytokines	T3/T4 deficiency reducers IGF-1	Distinct molecular pathways
Radiomorphometic indices	Variable; MI, PMI often reduced	AGI significantly reduced	AGI most sensitive for hypothyroidism
Wound healing	Significant delay	Moderate delay	Preoperative optimization essential
Fractal dimension	No significant change	Reduced in trabecular rich regions	FD detects subtle trabecular changes
Response to treatment	Glycaemic control improves outcomes	Hormone replacement may normalize bone	Disease control is fundamental

where AGEs - advanced glycation end-products, AGI - antegonial index, BMD - bone mineral density, FD - fractal dimension, IGF-1 - insulin-like growth factor 1, MI - mental index, PMI - panoramic mandibular index, RAGE - receptor for advanced glycation end-products, T1DM - type 1 diabetes mellitus, T2DM - type 2 diabetes mellitus, T3 - triiodothyronine, T4 – thyroxine.

Radiomorphometric changes seen in hypothyroid patients

Looking at jawbone patterns through fractal math has helped spot early shifts in people with underactive thyroids. Instead of waiting for obvious symptoms, scientists used panoramic X-rays to measure tiny structural details [1, 2, 5]. This method tracks complexity in bone webs by assigning a number called fractal dimension. Changes show up here before standard tests catch them. This approach picks up subtle loss in bone density much earlier than usual imaging can [2, 5].

Even though the outer jawbone stays mostly unchanged in low thyroid function, areas packed with spongy bone take a hit due to shifts caused by thyroid hormones [1, 2, 5]. Instead of staying steady, fractal measurements near the jaw corner and jaw joint drop noticeably when comparing underactive thyroid cases to normal ones [2, 5].

Because hormonal imbalances reshape internal structure, delicate networks within bone lose complexity [2, 1, 5]. When thyroid activity dips, patterns once dense now appear simpler on imaging scans [2, 5]. A recent look at dental X-rays from 47 people with underactive thyroids, alongside 50 without, took place in 2025 [1]. Instead of grouping findings together, each measurement followed a set method [1]. While one group showed certain bone patterns, the other served as a baseline. Various markers were tracked, using consistent techniques across all images: a slice through thought's anchor shows how wide the jawbone's curve sits by the nerve's exit hole [1]. Low thyroid activity displayed measurements near 3.11±0.64 mm, controls turned out to be 3.17 ± 0.54 mm.

PMI measures how thick the lower jaw bone outer layer is compared to the space between a key opening and the bottom edge. This gap runs from where nerves exit down to the base rim. Bone strength shows up in that thickness, while the stretch beneath reveals structural support zones. When one part changes, the other often shifts too, just not always by the same amount. Low thyroid activity shows a measure of 0.28±0.06. Measured value sits at 0.30±0.05.

Gonial index (GI) stands for cortical width at the gonion region. Low thyroid function shows a measurement of 1.38±0.56 mm. On average, control measurements turned out to be 1.33±0.43 mm.

Right where the jaw curves near a chin, researchers measured outer bone layer thickness that is called antegonial index. Low thyroid activity linked to measurement of 3.14±0.97 mm. Sizing up at 3.43±0.86 mm - typical of standard setups. P value shows a clear signal at 0.03.

Something stands out in the antegonial index. Clear shifts appear, showing how radiomorphometric traits can signal bone shifts in the lower jaw among people with conditions such as underactive thyroid.

Metabolic imbalances might hit the antegonial area harder, perhaps because it holds more spongy bone and undergoes constant renewal.

On top of that, how the mandibular cortical index showed up - basically a look at bone outer layer wear - wasn't close to being alike across groups ($p = 0.001$). 55.3 % of people with underactive thyroid showed C1 (normal cortex (mandibular cortical index pattern)) brain activity, compared to just 22 % among healthy individuals. That particular pattern appeared far more often in those struggling with low hormone levels than in others without such issues [1].

Dental Implants and underactive thyroid

Studies into tooth implants turned up surprises when looking at people with underactive thyroids. A research by Ursomanno et. al conducted in 2021 looked closely at 635 individuals who got a total of 1,480 implants. It turns out that bone around the implant shrank much slower in those with thyroid issues - just half a millimeter each year. Meanwhile, others without the condition lost over three times that amount annually, which came out as highly significant statistically. One possible reason might lie in how slowly bone renews itself in such cases, possibly quieting down harmful inflammation near the implant site [7]. Moreover, overall bone strength tends to be weaker systemically [6, 7]. Due to the mentioned above reasons extra caution stays necessary before moving forward with any oral surgery.

Diabetes and hypothyroidism combination

When diabetes meets underactive thyroid, bone changes can go in different ways, sometimes clashing, sometimes adding up [1, 4, 8]. Inflammation, sticky sugar molecules, and programmed cell breakdown result in bones weakening with diabetes [4, 8, 10]. In addition, an underactive thyroid slows down the entire bone renewal cycle [1, 5]. Further scenario depends on the leading force, thus making outcomes hard to pin down [1, 4, 8]. The balance shift depends on the damage.

Thus, bone around teeth may vanish faster when sugar levels increased [3]. Such a situation happens especially if insulin control slips badly. Healing takes longer once teeth are pulled, slowed more when both issues take place [1, 3]. Variable outcomes for dental implants depend on disease control. Fragile bones make breaks more likely when structure weakens. When tissue loses strength, injury happens easier. Breaks occur often if support inside diminishes. Weakness deep within raises damage chance. Poor integrity leads to splits under minor stress.

When thyroid levels drop, spongy bone weakens. But dense outer bone may stay shielded. Changes hit inside in a different way than surface layers. Inner structure fades even as hard shell resists damage. Bone loss is not uniform across types. One kind suffers while another holds firm. Response varies by tissue density. Not every part destroys at once [1, 4, 8].

The outcome is being predicted by each health issue intensity and timeframes estimation, as well as by metabolism performance along with personal traits. When someone manages low thyroid function properly but struggles with blood sugar, their bones act more like a diabetics [1, 4]. On the flip side, good glucose handling paired with an unmanaged underactive thyroid often leads to skeletal signs tied to that condition [1, 5].

Clinical effects on dentistry

When working with people who have hormone-related conditions, dentists and surgeons need to keep certain disease processes in mind [3, 6]. Taking care of such individuals means looking at everything combinedly, i.e., body systems interactions, symptoms, and which treatments might interfere. Preoperative assessment includes screening for undiagnosed diabetes or hypothyroidism in at-risk patients, disease control assessment (HbA1c for diabetes; TSH (thyroid stimulating hormone) for hypothyroidism) [3, 6], bone quality evaluation using panoramic radiographs with fractal analysis [1, 2, 5], radiomorphometric indices consideration (particularly AGI for suspected hypothyroidism) [1] as well as consultation with the patient endocrinologist before elective procedures.

When blood sugar levels stay within target range, specifically HbA1c under 7-8 %, diabetic individuals tend to see better implant integration. Even though overall bone strength may be weaker in people with underactive thyroid function, they often experience less bone reduction around the implant site [3, 6, 7]. Looking into how body-wide illnesses impact dental implant success, a 2019 analysis led by Aghaloo et. Al discovered that when blood sugar stays within target range (HbA1c under 7–8%), early bone attachment often proceeds normally. Yet despite stable start-up integration, longer follow-ups revealed more issues over time involving both hard and soft tissues around implants [6].

Conclusion

Even separately, diabetes and underactive thyroid both harm jawbone strength via complex ways combinations. High blood sugar drives bone breakdown by building up sticky proteins, fueling cellular stress, sparking immune reactions, triggering cell collapse specific forms such as iron-driven decay and inflammatory bursting. Meanwhile, an underactive thyroid disrupts bones renewal, stretching out repair timelines and shifting mineral deposits unevenly across dense outer layers versus inner spongy sections. Regular dental checkups with the use of special measurement methods demonstrate clear bone shifts signs tied to thyroid issues. What stands out most is how the lower jaw front curve reacts strongly when thyroid function levels drop. This weakened structure opens doors to gum problems, missing teeth, stronger healing challenges after procedures. Oddly enough, having an underactive thyroid might slow down bone shrinking around implanted screws. Dentistry adapts better when it understands how hormonal imbalances affect healing. Spotting problems early helps to avoid bigger setbacks later. Healing around implants works more smoothly if blood sugar levels stay steady. Long term results depend heavily on consistent monitoring after procedures. Oral health stays stronger when treatment fits the body's unique responses.

References

1. Nair A, Patil V, Bhardwaj I, Singhal DK, Smriti K, Chhaparwal Y, Chhaparwal S, Prabhu D, Sharma R, Gupta S. Radiomorphometric Parameters in mandibular panoramic radiographs of hypothyroid patients: a cross-sectional study. Clin Cosmet Investig Dent. 2025;17:31-37. doi:10.2147/CCIDE.S493030

2. Eren Y, Görürgöz C, Yılmaz S, Aytugar E, Öztürk K, Kırzıoğlu Z. Assessment of mandibular bone architecture in patients with endocrine disorders using fractal dimension and histogram analysis. Tomography. 2025;11(6):70. doi:10.3390/tomography11060070

3. Liu Y, Liu W, Li Z, Luo H, Li X, Liu Y, Zhang M, Chen X. Diabetes mellitus and oral bone metabolism disorders: A systematic review. Front Endocrinol. 2020;11:536. doi:10.3389/fendo.2020.00536

4. Upadhyay P, Singh A, Kumar R, Sharma S, Gupta N, Mehta M, Verma A, Patel D, Joshi V. Diabetes and bone health: a comprehensive review of impacts and mechanisms. Diabetes Metab Res Rev. 2025;41(5):e70062. doi:10.1002/dmrr.70062

5. Ozturk EMA, Artas A, Demir B, Yilmaz T, Kaya M. Evaluation of bone mineral changes in panoramic radiographs of hypothyroid and hyperthyroid patients using fractal dimension analysis. J Clin Densitom. 2024;27(1):101443. doi:10.1016/j.jocd.2023.101443

6. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moy PK, Freymiller E, Chen Z, Lee S, Kim H. The effects of systemic diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2019;34:g3. doi:10.11607/jomi.19suppl.g3

7. Ursomanno BL, Cohen RE, Levine MJ, Stahl SS, Froum SJ, Patel N, Williams T. The effect of hypothyroidism on bone loss at dental implants. J Oral Implantol. 2021;47(2):131-134. doi:10.1563/aaid-joi-d-19-00350

8. Wang L, Chen H, Zhang Y, Li X, Liu J, Wu T, Yang B, Zhao F, Huang W. Research progress of diabetic osteoporosis: a comprehensive review. Front Endocrinol. 2025;16:1595228. doi:10.3389/fendo.2025.1595228

9. Song J, Park S, Kim Y, Lee H, Choi J. Mechanisms underlying diabetes-induced bone loss. Int J Oral Biol. 2024;49(2):27-33. doi:10.11620/IJOB.2024.49.2.27

10. Li C, Xu X, Huang Y, Wang Z, Liu M, Zhang W, Chen L, Zhao Q, Wu J, Yang R. Different forms of regulated cell death in type-2-diabetes-mellitus-related osteoporosis: a focus on mechanisms and therapeutic strategies. Int J Mol Sci. 2025;26(9):4417. doi:10.3390/ijms26094417

UDC:.616.716

THE INFLUENCE OF HYPERTENSION AND HYPOTENSION AND THEIR TREATMENT ON DENTAL IMPLANTS SURVIVAL AND BONE REGENRATION AFTER BONE GRAFTING

A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, S.S. Salunkhe
Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry
Scientific supervisor: Professor **O.V. Slesarev**

Summary

This review aimed to reveal the influence of hypertensive and hypotensive states on dental implants survival and bone regeneration process. The analysis reveals remarkably similar implant survival failure rates between hypertensive and normotensive patients, suggesting hypertension is not major independent risk factor for implant survival failure. However, uncontrolled hypertension causes delayed bone graft healing in animal models and increased initial implant loss possibility. It is worth mentioning that anti-hypertensive medications enhance the osseointegration and bone mineral density. In the case of hypotension, there are few studies in literature but with an insufficient information provided about the effect of hypotension on implant survival. For a successful bone regeneration, a number of requirements must be met. Large-scale studies demonstrate promising outcomes with 97.8% implant survival at augmented sites and graft material-specific success rates ranging from 91.1% (xenografts) to 96.4% (autografts). Among medically compromised patients, disease control determines dental implant survival success.

Key words: hypertension, hypotension, dental implants survival, bone regeneration.

Hypertension/normotensive patients dental implants survival rates comparison

Hypertension is the term that indicates abnormal high blood pressure. The normal blood pressure for a healthy adult is120/80 mmHg, but it can be lower than this in some cases [1]. In the hypertensive patient case, these values are higher and may vary starting from 130/90 mmHg and in some severe cases it can exceed 140/90 mmHg [1]. It is worth mentioning that hypertensive patients have a slower heart rate as compared to normotensive patients as well as hypertensive patients have a larger BMI (body mass index) as compared to normotensive patients [1].

Table 1 serves as a summary of a broader meta-analysis, aggregating data from individual studies. By combining such a large sample size (over 21000 implants), the data aims to provide statistical power to detect a difference in outcomes between the two groups. The proximity of the failure rates (5.3% vs. 5.0%) suggests that while hypertension might be a contributing factor, it is likely not a major independent risk factor for implant survival failure. This implies that other variables such as age, other systemic diseases and medications could be more influential or interact with hypertension. Ultimately, the provided data helps clinicians to inform hypertensive patients that their implant success rate is still high and comparable to the general population [1].

From the close look in the Table 1 it is clear that there is only a slight difference between the implant survival failure rates of both hypertensive and normotensive patients. However, it is necessary to keep in mind the total implants installed and then concentrate on the implant survival failures [1].

Table 1. Hypertensive/normotensive patients implants survival rates comparison

Metric	Hypertensive patients	Normotensive patients
Total implants	4874	16192
Implant failures	257	809
Failure rates	~5.3%	~5.0

The influence of hypertension

The overall hypertension effect onto a person health can include severe side effects such as

perioperative or postoperative bleeding, direct effects on cardiovascular events taking place in the body, heart stroke, cardiac arrest, cardiomegaly. It can also interfere with the healing process associated with overall human body. Uncontrolled high blood pressure appears to be a risk factor for implant survival success. Moreover, it can interfere with treatment involving implants. In addition, the overall process of bone grafting slows down and can also cause problems in bone repair processes. Researches revealed that rats suffering from hypertension had a significant delay in their autonomous bone grafts healing in comparison with healthy rats [1, 2].

The second factor influenced by hypertension is the implant survival failure risk during ongoing treatment. It is clinically supported via a study carried out in 2025 of over 1200 patients that had been associated with implant loss due to uncontrolled hypertension. Another study also suggests that hypertension causes initial implant survival failures causing overall adverse health effects [2].

Anti-hypertensive medication paradox

Drugs for managing blood pressure may have a positive effect on bone. This statement can be supported by a systemic research conducted in 2024 that stated that the survival outcomes were greater in a number of patients associated with some anti-hypertensive agents. Another study found that the use of acetylcholine acid (ASA, often used by hypertensive patients) gradually reduced the failure risk during first re-implantation procedures at sites where implants had previously failed. Along with this it also eliminates the negative effects caused due to hypertension or conditions associated with hypertension The study conducted on animals mentioned earlier showed that treating hypertensive rats with the drug named “spartan” improved the bone graft healing process, effectively counteracting or slowing down the delay caused by hypertension. Some of the commonly used anti-hypertensive drugs are ACE inhibitors (lisinopril, enalapril), ARBs (losartan, valsartan), calcium channel blockers (amlodipine, nifedipine), diuretics (hydrochlorothiazide, furosemide), and beta-blockers (metoprolol, atenolol) help to reduce the blood pressure by relaxing the blood vessels that is reducing blood volume and overall slowing the heart rate. The person’s constant blood pressure in a normal range guarantees a healthy heart and ultimately a healthy lifestyle which leads to prolonged life [1, 2, 3, 4]. Thus, the overall negative risk is almost equal or lower in normotensive and hypertensive patients. However, further studies and researches are still in need [1].

The hypotension influence on the dental implants survival

Hypotension is the term used to indicate lower blood pressure typically that is below 90/60 mmHg or a condition in which the force of blood pushing against the artery wall is too low. There are several causes which can lead to hypotension: emotional stress, fear, anxiety, insecurity, pain. Some of the low blood pressure symptoms include dizziness, feeling lightheaded, fainting, nausea, fatigue, weakness, confusion and much more [7].

While many researches focused on hypertension as a severe risk factor for dental implants, the physiological impact of hypotension (low blood pressure) on implant outcomes remains largely unstudied. Current evidence suggests that the heart-associated diseases are not a major risk factor for implant loss, but this may not apply to the unique state of hypotension or to the conditions associated with it. While hypotension is not studied on a larger scale still it can interfere during the dental implants overall treatment or can affect the long-term implant survival success. However, there is no proper evidence suggesting that hypotension negatively affects the implants survival. When someone takes into account the physiological considerations associated with low blood pressure related to dental implants installation, the vasovagal syncope that is fainting experienced by the patients during the dental implant insertion typically due to pain, anxiety or fear takes place. Along with these the dental implants insertion can cause circulatory suppression and vasodilation which eventually reduces the overall heart functions. Moreover, bleeding can also take place either during inserting the dental implant or removing it. A positive osteointegration is ensured when there is a constant oxygenated blood delivery to all the body tissues or organs that supports the other metabolic functions. That can be indicated by normal pulse, warm or dry skin, no cyanosis observed in the body. The initial healing phase requires fibrin to form a clot so that remaining process is carried out without any kind of disruptions. Moreover, hypotension minimizes the initial bleeding and ensures that there is no damage to the cells that take part in bone repair and growth often called osteoprogenitor cells [7, 8]. Future research should stratify patients by blood pressure status to determine if a significant correlation with implant survival failure exist [8].

The above-mentioned information does not provide enough evidence for a link between hypotension

and the dental implants survival rate. Though we can state that no directly but definitely or indirectly these two are related to each other and by future we could surely achieve clinical evidences supporting this statement [8].

It is important to note how different conditions or factors are associated with different effects of implant survival outcomes and their evidences mentioned through the Table 2. This table clearly demonstrates how several conditions show several effects on implants survival. The safest condition out of all the mentioned in Table 2 is the anticoagulant therapy use [5, 6, 7].

Table 2. Cardiovascular health and dental implants survival

Condition/factor	Reported effect on implant survival outcomes
Hypotension	No direct data. Theoretical risk due to reduced perfusion
Cardiovascular disease	Not a major risk factor for implant loss
Anti-hypertensive Meds	Do not decrease osseointegration rates
Anticoagulant therapy	Safe to place implants without interrupting medications

There is no clinical or any other kind of evidence that states that hypotension generally shows any direct effect on the implant survival success. It is worth to note that anti-hypertensive medications do not reduce the osseointegration rate [3, 4, 5, 6].

Bone regeneration after grafting

Bone grafting is a surgical procedure that uses transplants bone either from the patient's body or from a donor in order to repair and rebuild damaged bones [7, 10, 15]. In simple terms, bone regeneration after grafting is the body remarkable ability to convert a "scaffold" (the graft) into new, living, and mechanically strong bone. It is not the graft itself becoming bone, but rather the host's body using the graft as a template to build new bone. Physiologically, this process is known as osteogenesis. It involves a complex, well-orchestrated cascade of cellular and molecular events that mimic embryonic bone development and fracture healing. There are several factors that contribute to this process, e.g., the proteins that tell the mesenchymal cells to differentiate into bone forming osteoblasts, which then further continue this process along with this. Additionally, some insulin-like growth factors promote bone formation. Moreover, platelet-derived growth factors play a key role in bone formation and regeneration. Since this is a very complicated process, there are several factors that cause problems into osteogenesis. Genetic factors carry a 50% risk of inheritance. Fractures, ligament tear, mobility issues or some kind of health complications such as gastrointestinal diseases or respiratory disorders or dental issues contribute in the treatment process highly.

Bone regeneration physiological phases after bone grafting include the following:

– Hematoma formation and inflammation. Haematoma is the term that is used to indicate a solid sweeling of clotted blood within the tissues. It is of much importance for the bone regeneration as it forms the bone break site due to blood vessels disruption and helps to prevent injuries caused by excessive blood loss;

– Revascularization. It is the medical process involving the blood flow restoration into cells/tissues/organs which suffer from low blood circulation or ischemia caused by blood vessels blockage or narrowing. New blood vessels grow into the graft to bring oxygen and nutrients which is essential for bone healing;

– Osteoconduction. The graft acts as a temporary support for bone cells to grow upon and eventually contribute in bone regeneration;

– Osteoinduction. Several growth factors actively replenish stem cells and convert them into bone-forming cells (osteoblasts) to promote bone formation;

– Graft resorption and remodelling. Osteoclasts are responsible for the old graft breakdown while osteoblasts contribute in formation of new bone, replacing the temporary support with permanent support made from living bone over certain time period [10, 15].

In short, the graft acts as a physical supporting instrument and a biological stimulant that the body uses to rebuild bone and promoting bone healing. There are three specific processes are taking place: osteoconduction, osteoinduction and osteogenesis. Osteogenesis is a new bone formation process. Osteoconduction stands for bone growth onto the surface. This phenomenon is regularly seen in the case of

bone implants. The bone implants material plays an important role in determining the success survival rate. For example, materials with low biocompatibility such as materials made up of copper, silver, and bone cement demonstrate little or no osteoconduction. Osteoinduction is the process by which osteogenesis is induced. It happens in every bone healing process type in which it directs the immature cells to stimulate and develop into preosteoblasts that eventually transform into osteoblasts to complete the bone regeneration process [10, 15].

In summary, bone regeneration after grafting is the physiological process where a blood supply is ensured, the graft provides a temporary support (osteoconduction), after which growth factors replenish cells (osteoinduction), and these cells than build new bone, which is then continuously remodelled or reshaped until the graft is fully replaced by patient's own strong, living bone [10, 15].

Bone regeneration influence on dental implants survival

The dental implants survival and bone regeneration after bone grafting depend on several factors. First factor is graft material. Graft material used during implant treatment is important for determining the dental implants survival rate. Graft materials can represent autographs (from patients itself), allografts (from human donor), xenografts (from animals) and have different success rates. Second factor stands for bone quality and quantity. Appropriate bone density and volume are very important for implant to be stable and functionable. Bone density affects on how well the implant stays in bone. Low density bone can increase the risk of implant movement or failure. Studies on bone density and implant stability over time demonstrate that better bone density supports long term success. Third factor is surgical technique, i.e., the way or methods by which the implants are fitted or operated during treatment or post treatment. It is also a crucial factor for determining the survival rates. Loose or poor dental implant fitting or placement can cause several problems during the overall medical procedure [5]. The fourth factor is patient related peculiarities. The patient's overall lifestyle, age, gender, medical history make a huge impact on healing and implant survival [5, 6, 9, 10].

Overall dental implants survival rate reaches 97.79% (based on a large-scale study of 158,824 implants with a closely mirrored survival rate of 97.83%, specifically in augmented sites). However, such risk factors as immediate implant placement, male gender, and placement in the maxilla have been shown to increase failure risk within the first year. When evaluating graft materials, autografts yield the highest success, with a 96.4% implant survival rate, followed by xenografts with 95.5% and allografts possessing 94.9%. Longer term data from a study of 257 implants shows a five-year survival rate of 91.8%, though this rate drops significantly to 73.8%, when adjuvant radiotherapy is involved [5, 6 ,9, 10].

To obtain predictable implants survival outcomes, a sufficient hard tissue quantity and quality at the recipient site is required for successful osseointegration. However, advanced resorption resulting in a lack of alveolar ridge volume can hinder primary stability and the implants positioning for optimal prosthetic plans. Among the surgical approaches to overcome localized bone defects guided bone regeneration (GBR) has been widely utilized in implant practice based on scientific and clinical evidence [9, 10, 15].

Figure 1 and Figure 2 demonstrate results from dental studies looking at how bones grow around implants at different types of conditions. Figure 1 gives us a wider view at a 40 times magnification. It shows how much the new bone has been formed around each implant. The pink or purple areas in the image are the actual bone tissue [9].

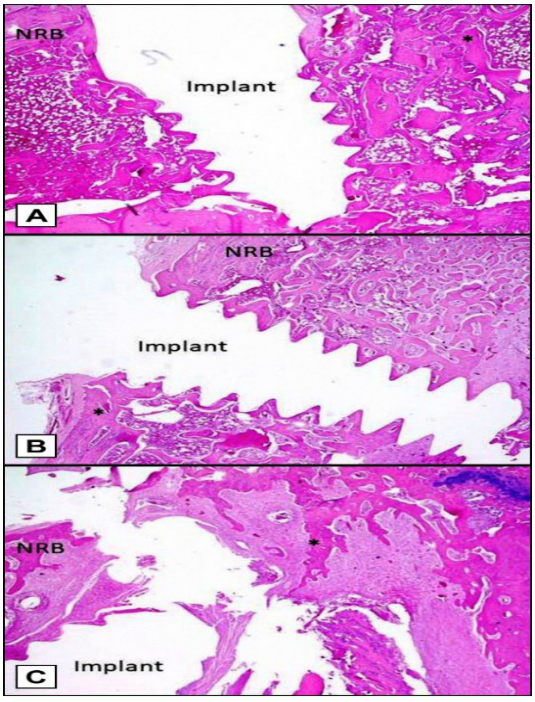


Figure 1. Decalcified histologic images (haematoxylin and eosin stain, original magnification x40, 200 µm): A = control; B = propranolol dose-1; C = propranolol dose. The new bone-formation ratio for each implant was calculated by the ratio of the newly formed bone tissue to the grafted area. The data were recorded as percentages (%). NRB stands for newly regenerated bone, * represents bone tissue [16].

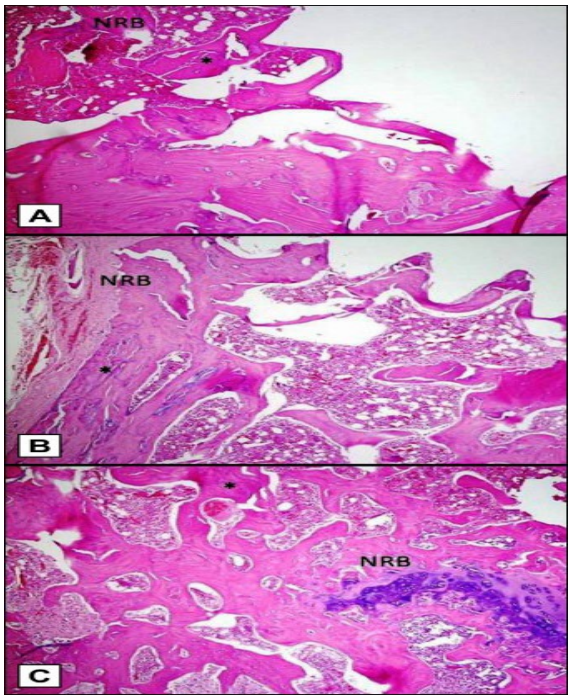


Figure 2. Decalcified histologic images (haematoxylin and eosin stain, original magnification x100, 500 µm): A = control; B = propranolol dose-1; C = propranolol dose-2. The new bone-formation ratio for each implant was calculated by the ratio of the newly formed bone tissue to the grafted area [16].

Table 3 provides an information about medical conditions effect on the dental implants survival rates. As we can see from the table, there are very few medical conditions that contradict the treatment involving dental implants. Rather, we can state that patient's having systematic diseases is of more importance than any kind of disease present into the patients [5, 6, 7, 8].

Table 3. Different conditions and their effects on patients undergoing implant treatment

Condition	Key findings
Alcoholism	Not a contraindication, though heavy use may increase bone loss. Often associated with other risk factors like poor hygiene
Bleeding disorder	Not a contraindication (even in haemophiliacs), but requires careful management of haemorrhage risk, possibly in a hospital setting
Bone disease (e.g., rheumatoid arthritis)	Limited evidence but successful treatment reported. Bisphosphonate users have a risk of osteonecrosis (ONJ), so non-surgical options should be considered first
Head and neck cancer	Used successfully after surgery/radiotherapy, though radiation may increase late failures (e.g., after 5-10 years)
Cardiovascular disease	Stable patients can be treated with careful management of anticoagulants. Recent major events (e.g., stroke) may be absolute contraindications
Corticosteroid therapy	May compromise osseointegration in animal studies, but many human patients on such therapy have successful outcomes
Diabetes mellitus	Success rates similar to healthy patients if well-controlled. Poor metabolic control is a significant risk factor for failure
Immunocompromised (e.g. HIV, transplant)	Successful therapy reported in many patients on long-term immunosuppression or with well-controlled HIV
Mucosal diseases (e.g. lichen planus)	Numerous case reports show success. Often the treatment of choice for severe congenital tooth absence
Neuro-psychiatric Disorders	Success is possible, but poor oral hygiene and parafunction can increase the risk of complications and failure
Titanium allergy	Rare, but can cause skin rashes or implant failure. Testing may be considered in patients with suspected metal hypersensitivity
Overall condition	Very few absolute contraindications. The degree of disease control is far more important than the condition itself

Conclusion

It is important to concentrate on controlling the diseases since that if the medical disorders or diseases are managed in an appropriate way, then it does not cause any restriction to use implants in treatment. The next thing to be noticed is that each and every patient should get specific kind of treatment based on his or her genetic profile, lifestyle, medical history or age factors and much more. In summary**,** this review gives information that we are confident and hopeful about the future, shifting our focus from a broader view to medically controlling the patients.

References

1. Hamade L, El-Disoki S, Chrcanovic BR. hypertension and dental implants: a systematic review and meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 2024;13(2):499. doi:10.3390/jcm13020499

2. Masri D, Bar-Hai D, Masri-Iraqi H, Kahn A, Chaushu G, Chaushu L. Early implant failure in patients using antihypertensive medications: a retrospective short study. International dental journal. 2025;75(2):1081-1087. doi:10.1016/j.identj.2024.11.025

3. Oğlakkaya ÖO, Aksu S, Kaynak AD, Karameşe M, Alptekin K, Gürses G. Evaluation of antihypertensives' effects on implant osseointegration. international dental journal. 2024;74:S48. doi:10.1016/j.identj.2024.07.716

4. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araújo MG, Monje a medication-related dental implant failure: systematic review and meta-analysis. clinical oral implants research. 2018;29(16):S5-S6. doi:10.1111/clr.13137

5. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The effects of systemic

diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. The international journal of oral and maxilla of facial implants. 2019;34(Suppl):s35-s49. doi:10.11607/jomi.19suppl.g3

6. D'Ambrosio F, Caggiano M, Acerra A, Pisano M, Giordano F. Do systemic diseases and medications influence dental implant osseointegration and dental implant health? An umbrella review. Dentistry journal. 2023;11(6):146. doi:10.3390/dj11060146

7. Samara W, Alshammari B, Alshammari A, Alrashidi A, Alanazi A, Alshammari F. Dental implant placement in medically compromised patients: a literature review. Cureus. 2024;16(2):e54199. doi:10.7759/cureus.54199

8. Guabello G, Guida L, Cura F, Mummolo S, Cura F, Gatto R. Avoiding implant-related complications in medically compromised patients with or without unhealthy lifestyle/levated oxidative stress. Periodontology 2000. 2023;92(1):329-349. doi:10.1111/prd.12503

9. Kaira LS, Singla N, Tandon R, Gupta A, Sharma V, Kumar M. Retrospective valuation of bone graft success, implant survival rate and marginal bone loss. Bioinformation. 2025;21:1534-1538. doi:10.6026/973206300211534

10. Morashini V, Almeida DCF, Calasans-Maia MD, Kischinhevsky ICC, Louro RS, Shibli JA. Long-term survival and success rate of dental implants placed in reconstructed areas with extraoral autogenous bone grafts: systematic review and meta-analysis. Clinical implant dentistry and related research. 2024;26(3):469-481. doi:10.1111/cid.13319

11. Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzotis I, Tsiridis E, Tsiridis E. The effect of beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. Expert opinion on investigational drugs. 2008;17(9):1281-1299. doi:10.1517/13543784.17.9.1281

12. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related steonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2012;70(8):1844-1853. doi:10.1016/j.joms.2011.08.033

13.Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis of the jaw induced by oral bisphosphonates: a case report. Journal of the korean association of oral and maxillofacial surgeons. 2014;40(4):177-183. doi:10.5125/jkaoms.2014.40.4.177.

14. Jung R.E., Zembic A., Pjetursson B.E., Zwahlen M., Thoma D.S. Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. Clinical oral implants Res.2012;23:2–21. doi:10.1111/j.1600 0501.2012.02547.x

15. Guglielmotti, M.B.; Olmedo, D.G.; Cabrini, R.L. Dental Implant Survival Rates: Comprehensive Insights from a Large-Scale Electronic Dental Registry. Periodontology 2000 2019, 79, 178–189. doi: 10.3390/jfb16020060

16. Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiridis E, Tsiridis E. The effect of beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing.2008Sep;17(9):1281-99. doi: 10.1517/13543784.17.9.1281

UDC: 616.716

SURGICAL AND REGENERATIVE METHODS FOR MANDIBULAR BONE VOLUME RESTORATION

A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, R.K. Mattireddy, N. Sharma
Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Department of Fundamental Disciplines of the International Institute
Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry
Scientific supervisor: Professor **O.V. Slesarev**

Summary

Mandibular bone volume loss is a clinically significant condition frequently encountered in oral and maxillofacial surgery. It may result from tooth extraction, chronic inflammatory periodontal disease, trauma, tumor resection, or systemic metabolic disorders. Progressive bone resorption compromises prosthetic rehabilitation, implant placement, masticatory efficiency, and facial aesthetics. The biological mechanisms underlying mandibular bone reduction involve mechanical unloading, inflammatory osteoclast activation, vascular compromise, and dysregulation of bone remodeling pathways. Reconstruction strategies range from conventional surgical approaches such as autogenous bone grafts and vascularized free flaps to regenerative techniques including guided bone regeneration, biomaterial scaffolds, growth factors, stem cell therapy, and distraction osteogenesis. Modern mandibular reconstruction increasingly integrates biological principles with digital planning and personalized surgical design. Appropriate technique selection requires consideration of defect size, health status, vascular status, and long-term functional requirements.

Keywords: mandibular reconstruction, bone grafting, guided bone regeneration, vascularized free flap, tissue engineering.

Introduction

Mandibular reconstruction remains one of the most challenging procedures in contemporary maxillofacial surgery [1]. The mandible provides the lower facial skeleton structural continuity and plays a central role in mastication, speech articulation, swallowing, and airway maintenance [2].The mandibular bone volume loss caused by localized alveolar reduction or large segmental defects can significantly impair functional and aesthetic outcomes.

Bone homeostasis depends on coordinated activity between osteoblasts and osteoclasts under mechanical loading regulation and systemic hormonal signaling [3]. Disruption of this equilibrium leads to progressive resorption. In recent years, increasing attention has been directed toward osteoimmunological mechanisms and microvascular dynamics in mandibular remodeling [4].

Mandibular bone volume reduction pathophysiology

First factor leading to the mandibular bone volume reduction is post-extraction remodeling. Alveolar bone is a tooth-dependent structure. Following extraction, the absence of periodontal ligament-mediated mechanical stimulation results in reduced osteoblastic signaling and increased osteoclastic activity [5]. Clinical studies demonstrate up to 50% reduction in ridge width within six months [6]. Buccal cortical plates are particularly susceptible due to their thin structure and limited vascular supply.

Second factor is inflammatory osteolysis. Chronic periodontitis induces persistent release of inflammatory mediators including IL-1β, TNF-α, and prostaglandins [7]. These factors enhance receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand (RANKL) expression, stimulating osteoclast differentiation and bone resorption [8]. Recent molecular investigations confirm that immune–bone interactions significantly influence alveolar bone stability [9]. Persistent inflammation also impairs regenerative potential by suppressing osteogenic differentiation.

Third factor stands for segmental defects after tumor resection. Mandibulectomy performed for oral malignancies creates discontinuity defects associated with compromised vascular supply [10]. Radiotherapy further reduces regenerative capacity by inducing fibrosis and endothelial damage [11]. Restoration therefore requires not only structural replacement but also vascular re-establishment.

Fourth factor includes systemic factors like osteoporosis, diabetes mellitus, and smoking that negatively affect bone turnover and angiogenesis [12, 13]. Hyperglycemia impairs collagen synthesis and

osteoblastic activity, reducing graft integration [14].

Surgical methods for mandibular bone reconstruction

There are a number of surgical methods for mandibular bone reconstruction. First one which we are going to discuss in this work is autogenous bone grafting. Autogenous bone remains the biological gold standard due to its osteogenic, osteoinductive, and osteoconductive properties [15]. Intraoral donor sites such as the mandibular symphysis are suitable for localized defects [16], whereas iliac crest grafts provide greater volume for structural augmentation [17]. Despite predictable integration, donor-site morbidity and limited graft availability have significant limitations [18].

Second method is non-vascularized bone grafting. Non-vascularized grafts are effective for small parts to moderate defects in well-vascularized beds [19]. Their survival depends on creeping substitution and revascularization from surrounding tissues. Outcomes are less predictable in irradiated fields.

Third method includes the use of vascularized free flaps. The fibular free flap is widely regarded as the standard for large segmental defects [20]. It provides sufficient bone length, bicortical stability, and potential for dental implant placement [21]. Alternative flaps include scapular and iliac crest osteocutaneous flaps [22]. Microsurgical advancements have significantly improved flap survival rates, often exceeding 90% in experienced centers [23].

Forth method comprises reconstruction plates. Titanium reconstruction plates serve as temporary stabilizers in selected cases [24]. However, long-term complications include plate exposure, infection, and mechanical fatigue.

Regenerative methods for mandibular bone reconstruction

Apart from surgical methods, regenerative methods for mandibular bone reconstruction are widely used. Thus, guided bone regeneration (GBR) utilizes barrier membranes to exclude soft tissue and maintain space for osteogenic cell proliferation [25]. The primary closure, angiogenesis, space maintenance, and stability (PASS) principle remains fundamental for getting a success [26]. Recent meta-analyses confirm predictable horizontal ridge augmentation when autogenous and xenogeneic graft materials are combined [27].

Biomaterials and bone substitutes are of uttermost importance for mandibular bone reconstruction via GBR-method. Deproteinized bovine bone provides structural stability and slow resorption [28]. Synthetic calcium phosphate ceramics and bioactive glass scaffolds offer controlled degradation and osteoconductive properties [29]. However, these materials lack intrinsic osteogenic cells and rely on host regenerative capacity.

Growth factors also play a significant role in mandibular bone reconstruction during GBR method implementation. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) enhances osteoblastic differentiation and accelerates bone formation [30]. Controlled release systems aim to optimize local concentration and minimize adverse reactions.

Another regenerative method for mandibular bone reconstruction is mesenchymal stem cell (MSC) therapy. MSC-based strategies combine multipotent stromal cells with scaffold matrices to promote osteogenesis and angiogenesis [9]. Early clinical investigations demonstrate promising mineralization patterns, although long-term randomized evidence remains limited.

One more regenerative method for mandibular bone reconstruction is called distraction osteogenesis. Distraction osteogenesis stimulates new bone formation through gradual mechanical tension following osteotomy [4]. It is particularly effective for vertical augmentation but requires prolonged treatment duration and patient compliance.

Digital planning and personalized reconstruction

Computer-aided design (CAD) and computer-aided manufacturing (CAM)-assisted reconstruction and 3D-printed titanium meshes enhance surgical precision and implant positioning accuracy [23]. Personalized scaffolds tailored to defect morphology represent an emerging direction in regenerative maxillofacial surgery.

Comparison between all the reconstructive methods mentioned above brings the following outcomes. Large discontinuity defects demand vascularized reconstruction for predictable structural stability [20, 23]. In contrast, localized alveolar deficiencies may be managed effectively using GBR and biomaterial-based techniques [25, 27].

In the case of materials for bone reconstruction, autogenous grafts demonstrate superior biological

integration [15], whereas regenerative biomaterials reduce surgical morbidity [28]. Hybrid protocols combining autografts, xenografts, growth factors, and digital planning represent contemporary reconstructive strategies.

Emerging research focuses on bioactive scaffold engineering, gene-activated matrices, and controlled cytokine delivery systems [29]. Integration of stem cell therapy with precision digital planning may enhance long-term structural stability and functional outcomes.

Conclusion

Mandibular bone volume restoration requires an individualized and biologically informed approach. Surgical reconstruction remains indispensable for large segmental defects, while regenerative techniques provide effective solutions for moderate and localized deficiencies. Advances in biomaterials, microsurgical techniques, and digital technologies continue to refine reconstructive outcomes and reduce morbidity. Future integration of tissue engineering and personalized regenerative strategies holds significant promise for improving long-term mandibular rehabilitation.

References

1. Goh BT, Lee S, Tideman H, Stoelinga PJW. Mandibular reconstruction in adults: a review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37(7):597–605. doi:10.1016/j.ijom.2008.03.002

2. Kumar BP, Venkatesh V, Kumar KAJ, Yadav BY, Mohan SR. Mandibular reconstruction: overview. J Maxillofac Oral Surg. 2016;15(4):425–441. doi:10.1007/s12663-015-0766-5

3. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364–376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3

4. Samchukov JB, Cope JB, Cherkashin AM. Craniofacial distraction osteogenesis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1999;115(4):448–460.

5. Tan WL, Wong TL, Wong MCM, Lang NP. Post-extraction ridge dimensional changes: a systematic review. Clin Oral Implants Res. 2012;23(Suppl 5):1–21. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x

6. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KWO, Blanchette D, Dawson DV. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2014;41(8):792–804. doi:10.1111/jcpe.12292

7. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. J Periodontal Res. 2015;50(3):345–355. doi:10.1111/jre.12236

8. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(3):153–167. doi:10.1038/s41577-019-0199-x

9. Bartold PM, Gronthos S. Mesenchymal stem cells in periodontal regeneration. Periodontol 2000. 2021;86(1):100–123. doi:10.1111/prd.12377

10. Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1989;84(1):71–79.

11. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. 2004;73(2):119–131.

12. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis pathophysiology and clinical management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):898–907. doi:10.1016/S2213-8587(17)30169-3

13. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal. J Clin Periodontol. 2020;47(S22):320–329. doi:10.1111/jcpe.13288

14. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti MS, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes. J Clin Periodontol. 2020;47(S22):285–301. doi:10.1111/jcpe.13281

15. Blocker TC, Stout RA. Mandibular reconstruction with bone grafts. Plast Reconstr Surg. 1949;4(2):153–160.

16. Tessier P, Kawamoto H, Matthews D, Posnick J, Raulo Y, Tulasne JF, Wolfe SA. Taking long iliac crest grafts for facial reconstruction: tools and techniques. Plast Reconstr Surg. 2005;116(5):385–465.

17. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. J Orthop Trauma. 1989;3(3):192–195.

18. Pallesen L, Schou S, Aaboe M, Hjørting-Hansen E, Nattestad A, Melsen F. Influence of particle size of autogenous bone grafts. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002;17(4):498–506.

19. DeFries HO. Reconstruction of the mandible with nonvascularized bone grafts. Otolaryngol Head Neck Surg. 1981;89(4):694–697.

20. Hidalgo DA. Fibula free flap for mandibular reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1989;84(1):71–79.

21. Moraschini V, Barboza ESP, Peixoto GA, Souza MMG. Long-term survival of dental implants placed in reconstructed mandibles: systematic review. Clin Implant Dent Relat Res. 2024;26(3):469–481. doi:10.1111/cid.13300

22. Swartz WM, Banis JC, Newton ED, Ramasastry SS, Jones NF, Acland RD. The osteocutaneous scapular flap for mandibular reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1986;77(4):530–545.

23. Wei T, Zhang Y, Wang X, Wang Y, Liu J. Spontaneous bone regeneration in mandibular defects: clinical study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2024;29(6):e758–e767. doi:10.4317/medoral.25879

24. Bowerman JE. The use of reconstruction plates in mandibular surgery. Proc R Soc Med. 1974;67(7):610–614.

25. Wang HL, Boyapati L. PASS principles in guided bone regeneration. Implant Dent. 2006;15(1):8–17. doi:10.1097/01.id.0000204762.39823.8

26. Wang HL. Guided bone regeneration concepts and controversies. Implant Dent. 2006;15(1):8–17.

27. Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sánchez I. Effectiveness of horizontal ridge augmentation: systematic review. J Clin Periodontol. 2020;47:123–134.

28. Liu T, Wu G, Wismeijer D, Gu Z, Liu Y. Advances in biomaterial scaffolds for bone regeneration. Bioact Mater. 2021;6(8):2467–2478. doi:10.1016/j.bioactmat.2021.01.015

29. Inchingolo AM, Malcangi G, Inchingolo AD, Piras F, Inchingolo F, Dipalma G. Biomaterials and regenerative dentistry: review. J Pers Med. 2023;13(6):933. doi:10.3390/jpm13060933

30. Chang SC, Chuang H, Chen YR, Chen JK, Chung HY, Lou J. Ex vivo gene therapy in autologous bone repair using rhBMP-2. J Biomed Mater Res A. 2010;94A(2):433–441. doi:10.1002/jbm.a.32685

УДК: 615.37:579.6:575.1

PRECISE PROBIOTICS: FROM STANDARDIZED THERAPY TO PERSONALIZED, MICROBIOME-BASED, AND GENETICALLY DETERMINED INTERVENTIONS

Mohammed Faisal Qaid, Mosbah Mohamed
FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, Kirov, Russia
Department of Microbiology and Virology
Supervisor: Senior Lecturer ***A.A. Iurlov***

Summary.
This review examines the paradigm shift in probiotic therapy from conventional, standardized approaches toward personalized, microbiome-based interventions. Traditional probiotics have followed a "one-size-fits-all" model, but individual responses vary significantly due to host genetics, diet, and baseline microbiome composition, often resulting in inconsistent clinical outcomes. The evolution toward precision probiotics is driven by breakthroughs in multi-omics technologies—metagenomics, metabolomics, and transcriptomics—that enable deeper characterization of microbial ecosystems and host-microbe interactions. Key findings highlight strain-specific genetic determinants, such as the abfA gene cluster in Bifidobacterium, which predicts functional efficacy for fiber digestion. The review also explores next-generation probiotics (e.g., Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii) targeting specific conditions like metabolic syndrome and inflammatory bowel disease, along with engineered living therapeutics incorporating biosensors and kill switches for safety. Artificial intelligence and genomic sequencing now enable prediction of probiotic growth on specific carbohydrates with over 94% accuracy, paving the way for rationally designed interventions based on individual functional gaps rather than generic supplementation.

Keywords: precision probiotics, personalized medicine, gut microbiome, next-generation probiotics, host-microbe interactions.

Introduction. Probiotics have long been recognized as beneficial microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer health benefits to the host, primarily through modulation of the gut microbiome. Traditionally, probiotic therapies have followed a standardized, one size fits all approach, where generic strains like Lactobacillus and Bifidobacterium are used to promote general digestive health, boost immunity, and alleviate minor gastrointestinal issues. This model, rooted in early 20th century discoveries such as those by Élie Metchnikoff on lactic acid bacteria, has proven effective in broad applications, including the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the management of irritable bowel syndrome.precision probiotics, personalized medicine, gut microbiome, multi-omics integration, strain-specificity, host-microbe interactions, next-generation probiotics. However, as research into the human microbiome has advanced, it has become evident that individual responses to these standardized therapies vary significantly due to factors like host genetics, diet, lifestyle, and the unique composition of one's gut microbiota. This variability often results in inconsistent outcomes, with some individuals experiencing substantial benefits while others show minimal or no response, highlighting the limitations of empirical, population level interventions.The evolution toward precise probiotics represents a paradigm shift, driven by breakthroughs in omics technologies—such as metagenomics, metabolomics, and transcriptomics—that allow for a deeper understanding of microbial ecosystems. Precise probiotics aim to tailor interventions based on individual microbiome profiles, genetic determinants, and environmental influences, aligning with the principles of precision medicine. This approach encompasses stratified probiotics for specific subpopulations (e.g., based on age, sex, or disease risk) and fully personalized formulations customized to an individual's microbial and physiological data. For instance, the gut microbiome's role in modulating immune responses, metabolic pathways, and even neurological functions via the gut brain axis has opened avenues for genetically informed therapies, where probiotic strain are selected or engineered to target specific dysbioses [1-3].

Object. This review aims to examine the evolving paradigm of probiotic therapy, tracing its development from conventional, standardized approaches toward personalized interventions based on individual microbiome profiles and genetic determinants. The work analyzes the fundamental drivers of heterogeneity in probiotic efficacy, evaluates emerging next-generation probiotics and engineered strains, and assesses the role of multi-omics technologies and artificial intelligence in enabling precision probiotic

therapies [2].

Materials and methods. An analytical review of contemporary scientific literature was conducted, focusing on publications from 2024-2026 that address personalized probiotics, next-generation strains, microbiome-based interventions, genetically determined probiotic responses, and engineered living therapeutics. Sources include peer-reviewed journals indexed in PubMed, ScienceDirect, and PMC [4].

Result. For a long time, probiotics were thought of as a simple solution. You take a standard capsule with some bacteria, and it should work for everyone. But anyone who has looked closely at the research knows it's not that straightforward. Some people respond well to a probiotic, while others get no benefit at all. This variability has pushed researchers to ask a more interesting question: what if we could match the right probiotic strain to the right person? to make sense of where the field is heading. We are moving away from the one-size-fits-all approach toward something much more precise. The goal now is to understand an individual's gut microbiome, their genetics, and even their diet before deciding which probiotic might actually help them [9].

Why Standard Probiotics Don't Work for Everyone.The problem with traditional probiotics is that they were developed without considering how different we all are on the inside. Two people can take the same Lactobacillus strain and have completely different experiences. The reasons for this are becoming clearer.

First, there is diet. What you eat determines whether a probiotic can establish itself in your gut. If a particular strain thrives on fiber but you eat a low-fiber diet, that probiotic probably won't stick around for long. Some fibers specifically feed certain bacteria—like arabinan, which helps some Bifidobacterium strains grow. If you lack the bacteria that can digest arabinan, or if you don't eat foods containing it, the probiotic has a harder time.Then there is the genetics of the bacteria themselves. Not all strains of Bifidobacterium longum are the same. Some carry a cluster of genes called abfA that lets them digest arabinan. Others don't. This difference at the genetic level explains why one strain might relieve constipation while another does nothing. It is a simple but powerful idea: specific genes in bacteria do specific things, and we can now look for those genes when choosing a probiotic [5].

And finally, there is the person's own microbiome. If you already have high levels of a certain bacterium, adding more through a probiotic might not change much. The new bacteria have nowhere to go. But if you lack that bacterium entirely, colonization is more likely. Studies have shown this quite clearly—people with low levels of B. longum at baseline are the ones who benefit from supplementation [2].

Next-Generation Probiotics: New Players in the Game While Lactobacillus and Bifidobacterium have dominated the probiotic market for decades, researchers are now looking at other bacteria that live in the gut. These are sometimes called next-generation probiotics, and they come from species we used to ignore.Take Akkermansia muciniphila, for example. This bacterium lives in the mucus layer of the gut and seems to play a role in metabolic health. People with obesity or diabetes often have low levels of it. Giving Akkermansia to overweight individuals has shown promise for improving insulin sensitivity and reducing inflammation. It works through mechanisms that traditional probiotics don't touch—strengthening the gut barrier, modulating immune responses, and changing how the body handles fat. Then there is Faecalibacterium prausnitzii, one of the most abundant bacteria in a healthy gut. It produces butyrate, a short-chain fatty acid that feeds the cells lining the colon. Low levels of F. prausnitzii are linked to Crohn's disease and other inflammatory conditions. Getting this bacterium to grow in someone who lacks it could be more valuable than giving them a standard probiotic from a yogurt. These next-generation probiotics are not easy to work with. Many of them are sensitive to oxygen and difficult to grow in the lab. But the payoff could be substantial. Instead of just supporting general digestive health, these strains target specific conditions—metabolic syndrome, inflammatory bowel disease, even some neurological disorders [10].

What Genomic Sequencing Has Revealed. A study published in Nature Microbiology in 2025 showed just how far the field has come. Researchers looked at thousands of genomes from Bifidobacterium strains collected all over the world. They reconstructed 68 different metabolic pathways—essentially, maps of what sugars each strain could eat. Then they trained an AI model to predict, based on the genes present, whether a strain would grow on a particular carbohydrate.

The model was remarkably accurate, predicting growth with over 94% certainty. But the more interesting finding was how much variation existed between strains. Those isolated from Bangladeshi infants, for instance, could digest both human milk oligosaccharides (the sugars in breast milk) and plant fibers. This

makes sense—these babies transition from milk to complementary foods during weaning, and their gut bacteria have adapted accordingly. This kind of work opens the door to something new. Instead of guessing which probiotic might work, we could theoretically look at someone's diet, profile their existing gut bacteria, and select a strain with the genetic capacity to fill a specific gap. If someone eats a lot of a certain type of fiber but lacks the bacteria to break it down, a probiotic with the right genes could be chosen [8].

Engineering Bacteria to Do More Beyond selecting natural strains, some researchers are now engineering bacteria to perform specific tasks. This sounds like science fiction, but it is already happening. Scientists can insert genetic circuits into bacteria that allow them to sense their environment and respond in programmed ways. For inflammatory bowel disease, engineered probiotics have been designed to secrete anti-inflammatory molecules directly in the gut. They can be programmed to turn on only when they detect signs of inflammation, producing cytokines or nanobodies that calm the immune response. This is more targeted than taking a drug that circulates throughout the entire body. In cancer research, bacteria are being engineered to colonize tumors. Tumors have low oxygen levels, and some bacteria thrive in these conditions. By loading them with genes that activate chemotherapy drugs or stimulate immune cells, researchers hope to deliver treatment directly to the cancer while sparing healthy tissue. Early results in animal models have been encouraging. There are obvious safety concerns here. An engineered bacterium that escapes the gut or mutates could cause problems. Researchers are building in safeguards—"kill switches" that destroy the bacteria if they leave the body or if something goes wrong. But the regulatory path for these therapies is still being worked out, and it will take time before they reach patients. Where the Field Is Headed: Putting all of this together, a picture emerges of what personalized probiotics might look like in the future. It would start with a sample—probably stool—to sequence the person's gut microbiome. That information would be combined with dietary data and maybe even genetic testing to see how the person metabolizes different foods. An algorithm would then identify gaps in the microbiome: functions that are missing but would be beneficial. Based on that analysis, a specific strain or combination of strains would be selected. The choice would be guided by genomic data, ensuring that the chosen bacteria have the genes needed to fill those functional gaps. If the goal is to improve fiber digestion, the strain would need the enzymes to break down the fibers that person actually eats. If the goal is to boost butyrate production, the strain would need the pathway to make it. This is not how probiotics are prescribed today. Right now, most people walk into a pharmacy and pick something off the shelf based on vague claims about digestive health. But the science is pointing toward a more rational approach—one that treats probiotics as serious medical interventions rather than generic supplements [6].

Challenges That Remain: None of this is easy. The human gut is incredibly complex, and our understanding of it is still incomplete. We know that certain bacteria are associated with health, but association is not causation. Showing that adding a particular strain actually improves outcomes requires rigorous clinical trials, which are expensive and time-consuming. There is also the question of manufacturing. Growing anaerobic bacteria like Faecalibacterium at scale is difficult. Keeping them alive long enough to reach the gut after oral ingestion adds another layer of complexity. Formulations that work in the lab may fail in the real world. And then there is the regulatory environment. Are these products foods, drugs, or something in between? Different countries have different answers, and the uncertainty makes companies hesitant to invest. Live biotherapeutic products are held to a higher standard than traditional probiotics, requiring proof of efficacy and safety through clinical trials. This is appropriate given their potency, but it also slows down development [6-9].

Conclusion. The shift from standardized probiotics to personalized interventions is happening, but it is happening slowly. The tools are now available—genomic sequencing, AI modeling, synthetic biology—to move beyond the one-size-fits-all model. Studies have identified specific genes that determine whether a probiotic will work in a given person. Next-generation strains are being developed that target specific diseases rather than general wellness. Engineered bacteria are being designed as living drugs.

For someone working in this field, it is an exciting time. The questions are becoming more precise, and the answers more useful. We are no longer asking whether probiotics are good or bad in general. We are asking which strains, for which people, under which conditions, produce which effects. That is a much harder question, but it is also the right one.

References

1. Arzamasov A, Rodionov DA, Hibberd MC, et al. Integrative genomic reconstruction reveals heterogeneity in carbohydrate utilization across human gut bifidobacteria. Nat Microbiol. 2025.

2. Jadhav NK, Magdum AB, Shinde KV, Nimbalkar MS. Next-Generation Probiotics: From Traditional Strains to Personalized Therapeutics. Mol Nutr Food Res. 2026;70(1):e70339.

3. Montazeri-Najafabady N. From One-Size-Fits-All to Precision Medicine: The Promise of Personalized Probiotics. Probiotics Antimicrob Proteins. 2025.

4. Precise probiotic therapy: Advances, bottlenecks, and the road to microbiome-informed nutrition. Gut Microbes. 2026;18(1):2623359.

5. Vijayaganapathi A, Mohanasrinivasan V. A Review of Next-Generation Probiotics-As a Gateway to Biotherapeutics. Probiotics Antimicrob Proteins. 2025;17(4):1985-1997.

6. Xue Y, Hu M, Cha S, Xue C, Dong N. Precision Therapeutics for Inflammatory Bowel Disease Using Engineered Probiotics: Strategies and Optimization. Acta Biomater. 2025.

7.Precise probiotic therapy: Advances, bottlenecks, and the road to microbiome-informed nutrition. Gut Microbes. 2026;18(1):2623359.

8. Sorbara MT, Pamer EG. Microbiome-based therapeutics: From concept to clinical application. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2025.

9. El Hage R, Hernandez-Sanabria E, Van de Wiele T. Emerging Trends in "Smart Probiotics": Functional Consideration for the Development of Novel Health and Industrial Applications. Frontiers in Microbiology. 2023;14:1277178.

10. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2022;19(10):625-637.

УДК 616.01/-099

UNSTABLE CAROTID PLAQUES IN PATIENT WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Nair Aryan Achuthanunni
Samara State Medical University, Russia, Samara
Department of Fundamental Disciplines
Scientific supervisor: Associate Professor **L.N. Slatova**

Abstract

The spread and formation of carotid atherosclerosis in patients with myocardial infarction are described in the article. Aim is to study the prevalence and clinical significance of carotid artery atherosclerosis in patients with myocardial infarction. 25 patients with acute myocardial infarction were included. Medical history data, coronary angiography results were studied, and ultrasound examination of brachiocephalic arteries was performed. The degree of stenosis and morphology of the carotid plaque were assessed according to the Plaque-RADs classification. During ultrasound scanning of the carotid arteries, hemodynamically insignificant stenosis less than 70% prevailed. At the same time, the heterogeneity of plaque morphology was revealed with the presence of plaque types II and III according to the Plaque-RADs classification. The heterogeneity of the morphology of non-coronary atherosclerotic plaques indicates the systemic influence of inflammatory and destructive processes leading to the formation of unstable plaque.

Keywords: carotid plaque, myocardial infarction, unstable plaque, ultrasound imaging.

Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the world. At the same time, the prevention of acute vascular complications, such as myocardial infarction or stroke, becomes important. Prevention is becoming especially important in a modern society with a growing proportion of people with precarious and part-time employment who often do not have the financial means for long term rehabilitation and recovery after acute vascular events [1].

Atherosclerotic plaque rupture is the major driver of myocardial infarction and stroke, the leading causes of cardiovascular mortality. There are several types of myocardial infarction can be distinguished. Type 1 myocardial infarction associated with atherosclerotic plaque. Its occurrence is due to high levels of low density lipoprotein cholesterol in the blood, cigarette smoking, chronic kidney disease, diabetes mellitus, arterial hypertension [2].

Unstable atherosclerotic plaque is a consequence of the activation of endogenous intravascular inflammation processes, which have systemic spreading. This leads to multiple instability of atherosclerotic plaques in patients with acute atherothrombotic events [3, 4].

Modern ultrasound imaging methods make it possible to evaluate not only the quantitative characteristics of atherosclerotic plaques, but also their qualitative signs of instability. As an example of this is the Carotid Plaque-RADS (Reporting and Data System) classification for carotid plaques [5]. Applying the concept of vulnerable plaques to describe carotid atherosclerosis, including using artificial intelligence models, can significantly improve the identification of risk groups among patients at risk of developing adverse cerebrovascular events [6].

Studying the morphogenesis of peripheral atherosclerosis in patients with myocardial infarction is an actual problem because it may reveal new therapeutic goals for preventing recurrent acute vascular events.

Aim: to evaluate quantitative and qualitative characteristics of carotid atherosclerotic plaques in patients with myocardial infarction, depending on the prevalence of coronary atherosclerosis.

Material and Methods.

25 patients (mean±SD age of 65±7 years) with acute myocardial infarction were included. Medical history data were analyzed, and the number of affected coronary arteries was estimated based on the results of coronary angiography. Ultrasound examination of the carotid arteries was performed in all patients to determine the degree of plaque stenosis and morphology according to the Plaque-RADS classification.

11 participants had a history of acute atherothrombotic events: 4 people had acute cerebral circulatory disorders, 5 had myocardial infarctions, and 2 people had both of these events. The majority of patients (18 participants) had no disorders of carbohydrate metabolism.

Multiple coronary artery plaques prevailed among all the participants. Single-vessel coronary artery

disease was found in only 7 people in the age under 60 years. Occlusion of one of the coronary arteries was detected in 12 patients.

Ultrasound examination of brachiocephalic vessels included Doppler ultrasonography and determine the degree of stenosis of carotid artery. The classification Carotid Plaque-RADs was used to assess the morphology of the carotid plaque (Table 1).

Table 1. Plaque-RADS Categories [5]

Categories	Findings
1	Normal vessel wall
2	Maximum wall thickness < 3 mm
3	Maximum wall thickness ≥ 3 mm or Healed ulcerated plaque
3a	Lipid-rich necrotic core with intact thick fibrous cap (maximum wall thickness ≥ 3 mm)
3b	Lipid-rich necrotic core with thin FC (maximum wall thickness ≥ 3 mm)
3c	Healed ulcerated plaque
4	Complicated plaque (irrespective of maximum wall thickness)
4a	Intraplaque hemorrhage
4b	Ruptured fibrous cap
4c	Intraluminal thrombus

Patients with a history of carotid endarterectomy and carotid stenting were not included in the study, because morphological assessment of the carotid plaque could not be applied in these cases.

Results and Discussion

Carotid atherosclerosis was found in all cases. The majority of the participants (18 people) had hemodynamically insignificant stenosis of up to 50%. In 7 cases from these group, atherosclerotic plaques of common and internal carotid arteries had an intimal thickness less than 15 mm and were classified as Plaque-RADS 2. However, this group of plaques was heterogeneous: in some cases, calcium deposits and a different size of lipid core were revealed. Atherosclerotic plaques with these signs have a low risk of complications and atherothrombotic events.



Figure 1 Carotid plaque without significant stenosis

At the same time, plaques with a vascular wall thickness of more than 3 mm were detected in 8 observations. They were assigned to the Plaque-RADS 3 category. These plaques have a moderate risk of developing cerebrovascular complications.

Among the plaques of this group, in one case, a visual defect of the cap was detected, which corresponds to an ulcerated plaque from Plaque-RADS 3 category (Figure 2).

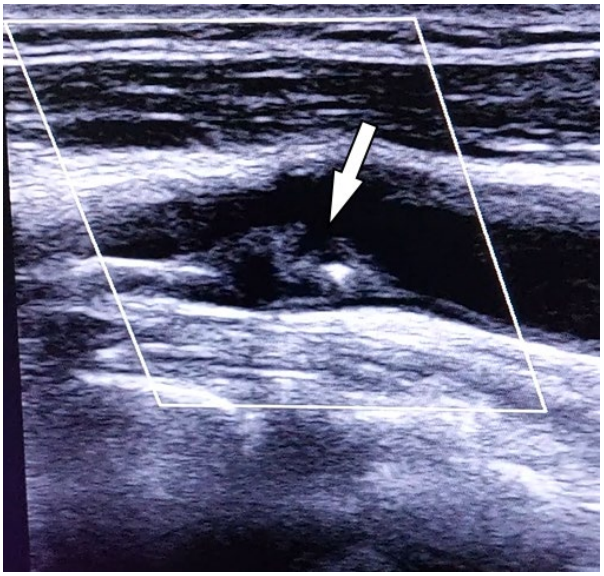


Figure 2 Carotid plaque with possible plaque rupture

Color Doppler flow mapping didn't reveal a cap defect, and the heterogeneous structure into this plaque probably corresponded to hemorrhage in the lipid core. Therefore, this plaque was classified into the Plaque-RADS 3 category of complicated plaques with a high risk cerebrovascular events.

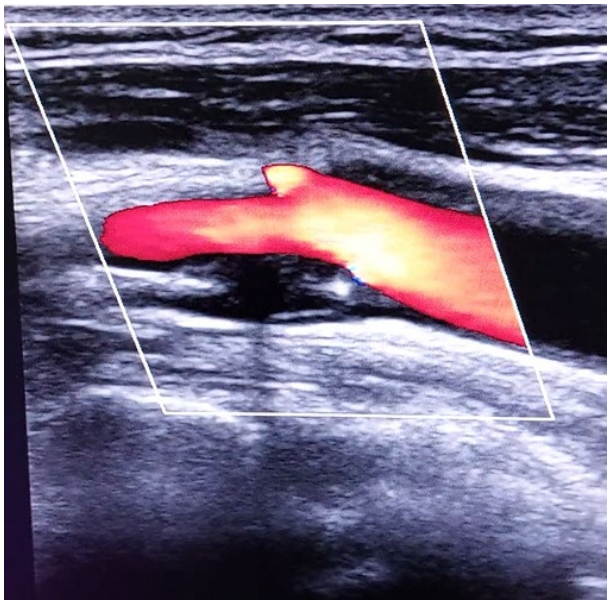


Figure 3 Doppler scan of the same heterogeneous plaque (see Fig.2) without plaque rupture

Conclusion:

Atherosclerotic carotid plaques with ultrasound signs of instability and/or stenosis of 50% and above are observed in patients with varying degrees of coronary atherosclerosis.

In most cases, carotid atherosclerotic plaques in patients with myocardial infarction were asymptomatic and were not accompanied by hemodynamically significant stenosis. The use of morphological classification Carotid Plaque-RADS in addition to determining the degree of stenosis makes it possible to identify different groups of plaques depending on the risk of developing cerebrovascular events.

Unstable atherosclerotic plaque is a consequence of the activation of systemic endogenous intravascular inflammation processes. Studying the morphogenesis of atherosclerosis in peripheral arteries in the presence of unstable plaque in the coronary arteries may indicate new therapeutic goals for preventing recurrent acute vascular events.

References:

1. Slatov D, Slatova L. Precariat as a Challenge to the Development of Regional Human Resources: Economic and Medical Aspects. Smart Innovation, Systems and Technologies. 2019;139:42-49. doi: 10.1007/978-3-030-18553-4 6.

2. Dong Z, Hou L, Luo W, Pan LH, Li X, et al. Myocardial infarction drives trained immunity of monocytes, accelerating atherosclerosis. Eur Heart J. 2024;45(9):669-684. doi: 10.1093/eurheartj/ehad787.

3. Mosleh W, Adib K, Natdanai P, Carmona-Rubio A., Karki R., et al. High-risk carotid plaques identified by CT-angiogram can predict acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(4):561-568. doi: 10.1007/s10554-016-1019-5.

4. Слатова Л.Н., Федорина Т.А., Бормотов А.В., Самычин М.Ю., Буклешева И.М. Морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий у пациентов с инфарктом миокарда. Наука и инновации в медицине. 2017;2(6):15-19.

5. Saba L, Cau R, Murgia A, Nicolaides AN, Wintermark M, et al. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(1):62-75. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.09.005.

6. Cau R, Pisu F, Muscogiuri G, Mannelli L, Suri JS, et al. Applications of artificial intelligence-based models in vulnerable carotid plaque. Vessel Plus. 2023;7:20. https://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2023.78.

UDC 616-03

BEYOND PANCREAS AND GLANDS: THE CENTRAL ROLE OF MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS SPECTRUM OF IgG4-RELATED DISEASE

S.A. Nezami, A.D. Protasov., A R. Mustafina
Samara State Medical University, Samara, Russia
Department of fundamental disciplines

Summary

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized systemic fibroinflammatory condition characterized by tumefactive lesions, dense lymphoplasmacytic infiltrates rich in IgG4-positive plasma cells, and a characteristic storiform pattern of fibrosis. While the disease most commonly affects glandular tissues such as the pancreas and salivary glands, its clinical spectrum has expanded to include rare but significant musculoskeletal manifestations. Skeletal involvement can present as inflammatory pseudotumors within muscles or, more rarely, as erosive synovitis mimicking rheumatoid arthritis [1]. This work explores the biological role of the IgG4 molecule and the complex pathophysiology of IgG4-RD, focusing on how its unique immune-mediated mechanisms lead to tissue destruction and scarring. Diagnosis remains a multidisciplinary challenge, requiring the careful correlation of clinical, radiological, and histopathological findings to differentiate it from malignancies and other autoimmune disorders. Current treatment strategies emphasize rapid remission induction with glucocorticoids and the use of B-cell depletion therapies for refractory cases. Understanding these manifestations is essential for preventing irreversible organ damage and improving patient quality of life [2,3].

Keywords: IgG4-related disease, Fibroinflammatory disorder, Musculoskeletal manifestations, Glucocorticoids, Pathogenesis.

Introduction: Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a recently recognized systemic, immune-mediated fibroinflammatory condition characterized by tumefactive lesions, characteristic histopathology, and frequently elevated serum IgG4 levels [2]. While it typically affects glandular tissues like the pancreas and salivary glands, it exhibits great heterogeneity and can involve almost any organ system, including rare musculoskeletal presentations [3].

Musculoskeletal Manifestations and Symptoms: Musculoskeletal involvement is uncommon but significant, encompassing **erosive synovitis, symmetrical polyarthritis mimicking seronegative rheumatoid arthritis, and dactylitis** [5]. Notable anatomical deformities, such as swan-neck deformities of the phalanges, have been reported. Skeletal muscle involvement, or **IgG4-related myositis**, can present as inflammatory masses in the psoas, iliacus, rectus femoris, gluteus medius, biceps, and scalene muscles. Clinical symptoms are often subacute and include **painless swelling or lumps, fatigue, weight loss, and general discomfort**. Musculoskeletal-specific symptoms include **joint pain, stiffness, and restricted range of motion** [5,7].

Pathophysiology and Pathoanatomy: The pathophysiology centers on a complex interaction between the humoral and cellular immune systems. A central mechanism involves **antigen presentation by B cells and plasmablasts to CD4+ SLAMF7+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs)**. These expanded CTLs produce profibrotic and proinflammatory cytokines—including **interleukin-1β (IL-1β), transforming factor growth beta (TGF-β), and interferon-gamma (IFN-γ)**—which drive apoptotic cell death and tissue remodeling [7,8]. Pathoanatomically, the disease is defined by a characteristic **histological triad**:

1. **Dense lymphoplasmacytic infiltrate** composed of T cells and polyclonal B cells [10].
2. **Storiform fibrosis**, characterized by a swirling, "cartwheel" pattern of collagen and spindle cells [11].
3. **Obliterative phlebitis**, where venous channels are effaced by inflammatory cells. Immunohistochemistry typically reveals a high ratio of **IgG4+ to IgG+ plasma cells (>40%)** within affected tissues.

Theories of Occurrence: The exact etiology remains unclear, but several theories have been proposed. **Autoimmunity** is strongly suspected, with **galectin-3 and annexin A11** identified as potential autoantigens. **Molecular mimicry** between *Helicobacter pylori* proteins and pancreatic epithelial cells has also been suggested as a trigger in genetically predisposed individuals. **Genetic susceptibility** involving specific **HLA haplotypes (e.g., HLA-DRB1)** and non-HLA genotypes may influence disease development and relapse risk [3].

Treatment: The primary goal of therapy is the induction and maintenance of remission to prevent irreversible fibrosis and organ damage. **Glucocorticoids (e.g., Prednisone)** remain the first-line "gold standard" for induction due to their rapid efficacy. For refractory cases or to reduce steroid toxicity, **rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody)** is highly effective for B-cell depletion. Other steroid-sparing agents include **methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil**. Emerging therapies like **dupilumab and bortezomib** are also under exploration [12].



Figure 1. A summarized illustration of IgG4-Related Musculoskeletal Disease: Symptoms, Signs, and Treatment Approaches [8, 11-13]

Materials and Methods

Study Design and Database Search: This article was developed through a comprehensive review of specialized medical literature, clinical case reports, and observational cohort studies focused on Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). Systematic searches were conducted across major medical databases, including **MEDLINE, Embase, Web of Science, PubMed, Scopus, SCIELO, and the Cochrane Library**. The search encompassed literature from database inception through recent academic updates in 2024 and 2025 [15].

Search Strategy and Keywords: The literature search utilized specific descriptors and keywords to capture the broad spectrum of the disease. Primary search terms included **"Immunoglobulin G4-related disease," "IgG4-RD," "musculoskeletal manifestations," "IgG4-related myositis," "symmetrical polyarthritis," "storiform fibrosis," and "obliterative phlebitis"**. Combinations of these terms were used to identify studies specifically addressing the pathophysiology, diagnosis, and treatment of the condition [16].

Inclusion and Exclusion Criteria: Articles were selected based on the following criteria:

1. **Clinical focus** on systemic manifestations of IgG4-RD, with a prioritized emphasis on musculoskeletal and skeletal muscle involvement [14].
2. **Histopathological verification** of the disease, requiring the presence of the dense lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis, or obliterative phlebitis [11].
3. **Adherence to established diagnostic frameworks**, such as the **2019 ACR/EULAR classification criteria** or the **2011/2020 Revised Comprehensive Diagnostic Criteria** for IgG4-RD. Exclusion criteria involved studies where alternative diagnoses, such as multicentric Castleman disease, sarcoidosis, or malignancy, were more likely based on the 2019 ACR/EULAR exclusion protocols.

Data Extraction and Synthesis: Data were extracted from the selected sources, including **clinical presentation, serological markers (serum IgG4 and IgE), radiological findings (CT, MRI, and PET/CT), and immunohistochemical ratios**. Case reports were analyzed to illustrate atypical musculoskeletal sites, such as the **psoas, scalene, and biceps muscles**, as well as rare presentations of **erosive arthritis** [17].

Ethical Standards: The synthesized research includes data from original studies that were conducted in accordance with the **Declaration of Helsinki** and approved by respective **Institutional Review Boards (IRB)**. All patient data referenced from case reports were treated with the appropriate confidentiality and informed consent as mandated by the original publishers [18].

Results

Musculoskeletal Prevalence and General Presentation: While Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) has a strong predilection for glandular tissues, musculoskeletal (MSK) involvement is increasingly recognized as a rare but significant manifestation. Systemic rheumatologic symptoms such as arthritis are estimated to occur in approximately 10% of cases. Patients often present with subacute, painless swelling, lumps, or progressive joint stiffness, frequently accompanied by non-specific constitutional symptoms like fatigue and weight loss [18].

Joint Manifestations: The disease can manifest as **progressive symmetrical polyarthritis**, primarily

involving the small joints of the hands, wrists, and knees, which closely mimics the clinical presentation of seronegative rheumatoid arthritis (RA). Specific reports document **extensive erosive synovitis** leading to anatomical deformities such as **swan-neck deformities** of the phalanges. Furthermore, rare cases have identified **dactylitis** as an associated feature of the disease. Musculoskeletal ultrasound and radiographs in these patients may show an absence of traditional power Doppler activity or joint damage early on, though chronic cases exhibit severe erosive progressive disease [6].

Skeletal Muscle Involvement (IgG4-Related Myositis): Skeletal muscle involvement often presents as atypical **inflammatory pseudotumors** or soft tissue masses. Clinical reports have identified primary infiltration in various muscle groups, including the **psoas, iliacus, rectus femoris, gluteus medius, and scalene muscles**. In pediatric populations, the **biceps muscle** has been documented as a newly recognized site for the condition. These muscular lesions are typically identified via CT or MRI as infiltrative masses that may involve adjacent structures such as the cavernous sinus or orbital apex [4,12].

Soft Tissue and Fascial Involvement: IgG4-RD frequently manifests in the **subcutaneous layer** of the limbs as irregular, infiltrative soft tissue masses. Radiological studies using MRI highlight a characteristic **"fascial tail sign,"** where thick enhancing fascia extends from the mass, suggesting spread along the fascial plane. These lesions may also involve the skin, presenting as thickening or pigmented macular pruritic eruptions [18].

Radiological and Histopathological Findings in MSK Sites: On MRI, MSK lesions typically show **heterogeneous signal intensity**, with focal areas of **T2-weighted hypointensity** reflecting internal fibrotic components. FDG-PET/CT imaging often demonstrates high metabolic uptake in affected muscles and bones, with maximum SUV values comparable to those seen in the kidneys or salivary glands. Histopathological analysis of these musculoskeletal sites confirms the diagnosis through **dense lymphoplasmacytic infiltrates** and **fibrotic bands**. Immunohistochemistry typically reveals a high concentration of IgG4+ plasma cells (e.g., 150–200 cells/hpf) and an **IgG4+/IgG+ ratio exceeding 40%**.

Table 1. Musculoskeletal and Systemic Manifestations of IgG4-Related Disease

Affected Musculoskeletal Structure	Clinical Presentation	Imaging Results	Histopathological and Laboratory Results	Associated Systemic Involvement	Treatment and Outcomes
Scalene muscles (paravertebral soft tissue)	Mass lesions (pseudotumors), typically longitudinal paraspinal formations; may present as a 5.7 cm x 3.2 cm x 6.2 cm mass. Symptoms may include blepharoptosis, diplopia, and limited ocular movement.	Contrast-enhanced CT or MRI demonstrating soft-tissue longitudinal paravertebral structures, typically right-sided, or asymmetrical infiltration of the lower left scalene muscle.	Lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Serum IgG4: 633 mg/dL. IHC: IgG4+ cells >10/hpf and IgG4+/IgG ratio >40% to 53%.	Primary manifestation or associated with pancreatitis, Mikulicz disease, bilateral dacryoadenitis, orbital disease, or pulmonary embolism.	Responsive to glucocorticoids (e.g., tapering oral prednisone), rituximab, and mycophenolate mofetil; leads to complete remission.
Skeletal muscle (Biceps, thigh, forearm)	Inflammatory pseudotumors, muscle masses, swelling, or soft tissue tumors; may mimic musculoskeletal infection.	Not in source	IgG4-positive plasma cell infiltration in the muscle tissue.	Pediatric manifestation; can be isolated or systemic.	Responds to immunosuppressive therapy, glucocorticoids, or surgical excision.
Small joints (Hands, wrists, knees, MCP, MTP, tarsometatarsal)	Progressive symmetrical polyarthritis or synovitis, joint pain, stiffness, dactylitis, and swan-neck deformities.	X-rays range from no erosions to widespread extensive erosive arthritis; ultrasound may	Serum IgG4: 3.0–3.8 g/L; ESR: 60 mm/hr; CRP: 200 mg/L. Biopsy: >30–40% IgG4+ ratio and lymphoplasmacytic fibroinflammatory changes. RF/ACPA	Secondary to or synchronous with sialadenitis, dacryoadenitis, hypercalcemia, lymphadenopathy, thyroid enlargement, and	Tapering oral prednisone (40 mg daily) and methotrexate (15 mg weekly). Symptoms may relapse upon steroid reduction; rituximab considered

		show absence of power Doppler activity.	negative.	hypothyroidism.	for refractory cases.
Psoas, iliac, rectus femoris, and gluteus medius muscles	Masses mimicking recurrence of lymphoma; associated with unintentional weight loss (30 lbs) and decreased appetite.	PET-CT revealed FDG-avid masses in psoas and iliac muscles; SUV 12 in rectus femoris and SUV 7.9 in gluteus medius.	Serum IgG: 2030 mg/dL; Serum IgG4: 1022 mg/dL. Biopsy: Fibrosis with sparse lymphocytic infiltrate, hemosiderin, and polyclonal increased IgG.	History of follicular lymphoma and DLBCL; pancytopenia.	Recommendation for steroid treatment; Bortezomib noted as successful in related literature.
Extraocular muscles	Orbital myositis, diplopia, and proptosis.	MRI shows contrast enhancement and enlargement of extraocular muscles (e.g., right superior rectus).	Histological confirmation of IgG4+ plasma cell-rich infiltrate.	Often associated with dacryoadenitis or Mikulicz disease.	Highly responsive to glucocorticoids.
Bone (Vertebral bone marrow)	Multiple vertebral lesions, fatigue, exhaustion, and weight loss.	MRI: multiple hypodense bone lesions; F-FDG-PET/CT: FDG-avid bone lesions along the spinal cord.	Bone marrow biopsy: ~25% plasma cells in fibrotic lesion; high IgG4+ cell count.	Constitutional symptoms.	Prednisolone starting at 40 mg/day; results in improvement of symptoms and laboratory markers (hemoglobin, ESR).
Mandible (Jaw bone)	Locally destructive mandibular pseudotumor or swelling.	CT/MRI: inflammatory pseudotumor with bony destruction.	IgG4-positive plasma cell infiltration and fibrosis.	Can occur in isolation or with other head and neck manifestations.	Glucocorticoid response noted.
Subcutaneous layer (Upper arm)	Irregular infiltrative soft tissue mass (1.3–2.9 cm) with skin color changes; no pain or tenderness.	US and MRI: infiltrative mass with internal focal hypointensity (fibrosis), fascial tail sign, and vascularity.	Serum IgG4: 2220 mg/L. Biopsy: 150–200 IgG4+ cells/HPF, IgG4/IgG ratio 30%–40%, dense inflammatory infiltrates, and fibrotic bands.	Primary subcutaneous involvement; no other sites detected on systemic CT imaging.	Tumor excision performed; followed by outpatient monitoring without steroids or immunosuppressants.

Conclusion

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic fibroinflammatory condition that serves as a significant clinical mimic of other rheumatic and neoplastic disorders. Though predominantly associated with glandular tissues, the musculoskeletal (MSK) spectrum is increasingly recognized and includes **progressive symmetrical polyarthritis**, **dactylitis**, and **extensive erosive synovitis** that can result in anatomical deformities like **swan-neck fingers**. Furthermore, **IgG4-related myositis** can manifest as inflammatory pseudotumors in various muscle groups, including the **psoas, scalene, and biceps**. Diagnosis requires a high degree of clinical suspicion and a multidisciplinary approach, with **histopathological confirmation** of the characteristic triad—dense lymphoplasmacytic infiltrate, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis—alongside an **IgG4+/IgG+ plasma cell ratio exceeding 40%**. While **glucocorticoids** remain the first-line treatment, the high rate of relapse requires the use

of steroid-sparing agents such as **methotrexate** or B-cell depletion therapy with **rituximab**. Early recognition and prompt initiation of therapy are vital to prevent irreversible fibrosis and permanent organ dysfunction in patients with MSK involvement [3, 9, 13, 18].

References

1. Chen LY, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. haematologica. 2019 Jan 31;104(3):444.
2. Schmidt J, Pisarczyk K, Leff R, Palaniswamy K, Park E, and Long L. AB1279 POOR QUALITY OF LIFE AND REDUCED WORK PRODUCTIVITY IN EUROPEAN PATIENTS WITH DERMATOMYOSITIS AND POLYMYOSITIS: FINDINGS FROM A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW, *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 81, p. 1747, Jun. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1056.
3. Артемьев И. Atypical presentation of IgG4-related disease. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2019;14(4):347-9.
4. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. Терапевтический архив. 2020;92(5):104-9.
5. Tranah E, Khan A, Bhadauria N, Mukerjee D. AB0769 EROSIVE SYNOVITIS, DACTYLITIS, HYPERCALCAEMIA, LYMPHADENOPATHY, ELEVATED SERUM ACE & HYPOTHYROIDISM–AN UNUSUAL PRESENTATION OF IGG4-RELATED DISEASE. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021 Jun 1;80:1411.
6. Bashir F, Bashir M, Rafiq M, Jafer A, and Honarmand S. Symmetrical polyarthritis in IgG4-related sialadenitis: a diagnostic challenge with seronegative rheumatoid arthritis, *BMC Rheumatol.*, vol. 9, no. 1, p. 20, Feb. 2025, doi: 10.1186/s41927-025-00471-5.
7. Bertolini M *et al.* Are there atypical sites of IgG4 related disease in head and neck region? Personal experience and literature review, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 282, no. 7, pp. 3395–3404, Jul. 2025, doi: 10.1007/s00405-024-09188-6.
8. Katz G and Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification, *Annu. Rev. Med.*, vol. 73, pp. 545–562, Jan. 2022, doi: 10.1146/annurev-med-050219-034449.
9. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, and Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know, *Haematologica*, vol. 104, no. 3, pp. 444–455, Mar. 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.205526.
10. Khan MW, Hadley T, Kesler M, and Gul Z. Immunoglobulin G4-related disease: a rare disease with an unusual presentation, *Clin. Case Rep.*, vol. 4, no. 7, pp. 657–660, Jul. 2016, doi: 10.1002/ccr3.583.
11. Lees JS, Church N, Langdale-Brown B, Bellamy C, Gibson P, Watson S. IgG4-related disease: a novel, important but easily missed condition. The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2013 Jan 1;43(2):126-33.
12. Moreira, Danilo & de Oliveira, Vinicius Faustino & Fonseca, Juliana & Rossi, Karoline & Vasconcelos, Suzana & Fecury, Amanda & Dendasck, Carla & Dias, Cláudio Alberto & de Oliveira, Euzébio & de Araujo, Maria. (2024). Spectrum of manifestations of IgG4-related disease: a literature review. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 03. 107-121. 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/health/igg4-related-disease.
13. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2014 Jan 24;9(1):315-47.
14. El-Saadany H *et al.* Discriminative features of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) and associated autoimmune rheumatic diseases (ARDs) in a nationwide observational cohort: study from the Egyptian College of Rheumatology, *Clin. Rheumatol.*, vol. 44, no. 2, pp. 747–756, Feb. 2025, doi: 10.1007/s10067-024-07274-y.
15. Arias-Intriago M, Gomolin T, Jaramillo F, Cruz-Enríquez AC, Lara-Arteaga AL, Tello-De-la-Torre A, Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS. IgG4-related disease: current and future insights into pathological diagnosis. International journal of molecular sciences. 2025 Jun 1;26(11):5325.
16. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, van Laar J. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatric Rheumatology. 2016 Mar 25;14(1):18.
17. Majid Z, Asif J, Khan S, Mubarak M, Masood I. IgG4-related disease; a newly recognized entity with expanding spectrum. Immunopathologia Persa. 2017 Apr 10;3(2):e13.
18. Park JH, Lee SJ, Choo HJ. Unusual manifestation of immunoglobulin G4-related disease involving the upper arm: A case report. Journal of the Korean Society of Radiology. 2023 Mar 6;84(3):719.

UDC 616-094

THE CREATION OF GUT-BRAIN AXIS DATABASE FOR THE MANAGEMENT OF NERVOUS SYSTEM DISORDERS

Ajay.R.Sharma, Annie Malik, Sandeep Kushwaha, Deepti, Ansuman, Jency
Samara State Medical University, Samara, Russia
Department of Fundamental disciplines
Scientific supervisor: Associate Professor A.A. Kabanova

Summary
This study details the construction of a database mapping the gut microbiota–brain axis, based on a systematic review of 135 articles. It highlights the significant roles of key bacterial genera—*Faecalibacterium*, *Akkermansia*, and *Bifidobacterium* —in various neurological disorders, detailing their neuroprotective mechanisms such as butyrate production, immune modulation, and enhancement of intestinal barrier function. As a comprehensive resource, this database will advance both clinical practice and pharmaceutical research by facilitating the discovery of new connections between the gut microbiota and neurological conditions. Its utility in modeling microbiota composition may contribute to the development of adjunctive therapies for nervous system disorders. Moreover, it holds potential for identifying novel targets to guide the design of innovative probiotics and pharmaceutical interventions. Future research will involve expanding the literature search to up to 1,500 articles to capture a broader spectrum of information.

Key words: enteric microbiota, gut-brain axis, central nervous system,neurodegenerative diseases

Introduction

The exploration of gut-brain communication has mapped a complex physiological pathway responsible for maintaining intestinal balance and modulating affective behavior, incentive salience, and complex cognition [1]. The gut microbiota influences brain health via three primary mechanisms: (1) immune activation triggered by lipopolysaccharides (LPS), which can promote central nervous system inflammation during dysbiosis or heightened intestinal permeability; (2) molecular interactions between bacterial proteins and human antigens that disrupt adaptive immunity; and (3) the generation of neurotoxic metabolites, such as ammonia and D-lactic acid [2]. Bacteria could produce short chain fatty-acids which also could be neurotoxic. The gut microbiota is now recognized as a key contributor to the development of neuroinflammation and the pathogenesis of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease [3]. Despite of large number of articles on this topic there is still less number of publications, which described the link between different bacteria species and certain pathological syndromes. Analyzing the published information provide the ability of composing the data base which could be used by scientists to control gut microbiota in various diseases.

Materials and methods

To construct a high-quality dataset, we systematically extracted data from PubMed and Web of Science, employing terms including “gut”, “brain”, “nervous system disease”, “microbiota”, “gut flora,” “intestinal bacteria,” “neurotransmitter,” “serotonin,” “dopamine,” and 'microbiome' for the years 2006–2026. This process yielded 135 articles, from which relevant interaction data were subsequently extracted manually. To ensure the precision and trustworthiness of the dataset, each extracted association was rigorously validated by manually reviewing the relevant literature. We have normalized synonyms and abbreviations, according to NCBI classification system. Furthermore, microbe-disease associations were curated, with data reliability evaluated according to the experimental methodologies and sample sizes detailed in the source publications. To enhance the overall credibility of the dataset, we assessed the consistency of findings across independent studies, subsequently excluding any associations characterized by significant uncertainty or contradictory evidence. To maintain uniformity, we standardized microbe nomenclature with the NCBI Taxonomy Database.

Results and discussion.

Data base material consists from 135 validated research articles, involving 30 gut bacteria geniuses and 20 brain disorders. We structured each brain disease record to contain key fields: disease name,

supporting references, experimental data, and related gut microorganisms. For each reference, we record the title, author, journal, and abstract.

During the analyzes of gathered data it has been found that a great amount of diseases (15 items in data base) connected with *Faecalibacterium* genius. According to reports from the Meta-analysis of the Human Intestinal Tract project, *Faecalibacterium prausnitzii* is considered one of the most abundant anaerobic bacteria in the human gut microbiota, constituting approximately 5% of the fecal microbial community [4]. It was known that *Faecalibacterium prausnitzii* is a major producer of butyrate in the gut. Butyrate plays an important role for gut wellbeing [5]. According to our research *F. prausnitzii* connected with depression, chronic fatigue, diabetic distal symmetric polyneuropathy (DSPN), Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) [6-9]. It these investigations suggests that restoring *Faecalibacterium prausnitzii* levels may represent a promising therapeutic strategy for neurodegenerative and psychiatric disorders. By producing butyrate, *F. prausnitzii* exerts neuroprotective effects: it promotes anti-inflammatory signaling, mitigates microglial overactivation, and enhances synaptic plasticity [10].

Another promising microorganism for the treatment of nervous system diseases is *Akkermansia muciniphila (17 items in data base)*. *Akkermansia muciniphila* significantly influences the host. It's therapeutic roles and mechanism connected with bacteria metabolism key components (the outer membrane protein *Amuc 1100*, extracellular vesicles *AmEVs*, and short-chain fatty acids *SCFAs*). *A.muciniphila* involves in disorders including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), depression, cerebral palsy (CP), epilepsy (EP), autism spectrum disorder (ASD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Through actions including intestinal barrier enhancement, lipid metabolism regulation, SCFA production, neuroactive substance secretion, and neuroinflammation inhibition, it confers protective effects that suggest new therapeutic strategies for neurological disorders [11 - 13].

Bifidobacterium species has also involved in gut bacteria – brain axis. We have found that one of the *Bifidobacterium* strain (*B. breve* HNXY26M4) attenuated cognitive deficits, suppressed neuroinflammation, and ameliorated synaptic dysfunction in mice. Supplementation with this probiotic restored the composition of the gut microbiota and short-chain fatty acid (SCFA) profile, while also enhancing intestinal barrier function. Acetate and butyrate, whose levels are modulated by *B. breve* HNXY26M4, may cross the blood-brain barrier to exert neuroprotective effects, mitigating the brain deficits and inflammation [14]. It has been also observed that *B. longum CECT 30763, B. longum 1714* improved alleviates depressive- and anxiety-like behaviors in a social defeat mouse model via modulation of the immune and dopaminergic systems [15, 16]. *Bifidobacterium spp.* administration also restored normal dopamine release, metabolism, and signaling by the end of the study, potentially contributing to the observed reversal of behavioral changes [15].

Conclusions

The gut microbiota (GM) plays a key role in host physiology and pathology, influencing distant organs through hormone synthesis and systemic regulation. Notably, it engages in bidirectional communication with the central nervous system (CNS) via a network of chemical, neural, immune, and endocrine signaling routes. Our work will result in a comprehensive database of the gut microbiota–brain axis. For future research, we plan to expand our literature search to include up to 1,500 articles, thereby encompassing a wider range of bacterial species and associated diseases. All information will be systematically organized to support the development of a database interface. Particular attention will be given to promising bacterial genera, such as *Akkermansia* spp. and *Faecalibacterium* spp.

The future database will be a valuable resource for both clinical practice and pharmaceutical research, as it will facilitate the discovery of new links between the gut microbiota and neurological diseases. By facilitating the modeling of gut microbiota composition, it may contribute to the development of adjunctive treatments for nervous system disorders. Additionally, the database could aid in identifying new targets for the design of innovative probiotics and drugs.

References

1. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis : interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015;28(2):203–209.

2. Singh A., Bansal J., Bharti A., Joshi M. et al. Integrative role of diet and gut microbiome dynamics for the interventive therapeutics of Spinocerebellar ataxia type 3: The current update. Neuroscience. 2025, 581 (16): 223-232. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.06.024

3. Ayten S., Bilici S. Modulation of Gut Microbiota Through Dietary Intervention in Neuroinflammation and Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Curr Nutr Rep. 2024; 13(2):82-96. doi: 10.1007/s13668-024-00539-7.

4. Parsaei M., Sarafraz N., Moaddab S.Y., Levlabadlo H.E. The importance of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health and diseases. New Microbes New Infect. 2021; 24(43):100928. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100928.

5. Lopez-Sile M., Duncan S.H., Garcia-Gil L., Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. The ISME Journal. 2017; 1-12. doi:10.1038/ismej.2016.176.

6. Hao Z.,Wang W., Guo R., Liu H. Faecalibacterium prausnitzii (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. Psychoneuroendocrinology. 2019; 104:132-142. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025.

7. Yang J., Yang X., Wu G., Huang F. et al. Gut microbiota modulate distal symmetric polyneuropathy in patients with diabetes. Cell Metab. 2023; 35 (9): 1548-1562. doi: 10.1016/j.cmet.2023.06.010.

8. Nicolas G.R., Chang P.V. Deciphering the Chemical Lexicon of Host-Gut Microbiota Interactions. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(6):430-445. doi: 10.1016/j.tips.2019.04.006.

9. Halverson T., Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. Ann Med. 2020 Dec;52(8):423-443.doi: 10.1080/07853890.2020.1808239

10. Ueda A., Shinkai S., Shiroma H., Taniguchi Y. et al. Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. Cell Rep Med. 2021;2(9):100398. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100398

11. Ullah H., Arbab S., Tian Y., Liu C. et al. The gut microbiota–brain axis in neurological disorder. Front Neuroscience. 2023; 17: https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1225875.

12. Foster J. A.. Rinaman L., Cryan J. F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. Neurobiol. Stress. 2017; 7, 124–136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001

13. Geerlings S. Y., Kostopoulos I.de Vos W. M. Belzer C. Akkermansia muciniphila in the human gastrointestinal tract: when, where, and how? Microorganisms. 2018; 6:75. doi: 10.3390/microorganisms6030075

14. Zhu G., Zhao J., Wang G., Chen W. Bifidobacterium breve HNXY26M4 Attenuates Cognitive Deficits and Neuroinflammation by Regulating the Gut–Brain Axis in APP/PS1 Mice. Agricultural food chemistry. 2023; 71 (11):4646-4655. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c00652.

15. Tamayo M., Agusti A., Molina-Mendoza G.V., Rossini V. et al. *Bifidobacterium longum* CECT 30763 improves depressive- and anxiety-like behavior in a social defeat mouse model through the immune and dopaminergic systems. Brain, behavior and immunity. 2025; 125:35-37.

16. Wang H., Braun C., Murphy E.F., Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress. Am J Gastroenterol. 2019; 114(7):1152–1162. doi: 10.14309/ajg.0000000000000203.

UDC 616-006.699

THE LINK BETWEEN CHRONIC LIVER DISEASE (HBV, HCV, AND NAFLD) AND LIVER CANCER

T.J. Shaikh
Department of Fundamental Disciplines of the International Institute
Samara State Medical University, Samara, Russia
Scientific supervisors: Senior Lecturer **S.S. Yashin**, Assistant **N.S. Rybakov**

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the predominant primary malignancy of the liver and remains a major contributor to cancer-related mortality worldwide. A defining pathological characteristic of HCC is its close association with chronic liver disease (CLD), as malignant transformation rarely arises in histologically normal hepatic tissue. The principal etiological drivers of CLD include chronic infection with hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and the increasingly prevalent non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Although these conditions differ in origin—viral versus metabolic—they converge upon common biological pathways characterized by sustained hepatocellular injury, chronic inflammation, oxidative stress, progressive fibrotic remodeling, and accumulation of genetic and epigenetic alterations.

This comprehensive review analyzes the epidemiology, molecular mechanisms, and clinical implications of hepatocarcinogenesis in the context of chronic liver disease. Special emphasis is placed on the evolving role of NAFLD-related HCC, which frequently develops in non-cirrhotic livers and challenges traditional surveillance paradigms. Advances in molecular biology, biomarker discovery, and risk stratification models are discussed in relation to improving early detection and prevention strategies. A deeper understanding of the mechanistic links between chronic hepatic injury and malignant transformation is essential for reducing the global burden of liver cancer [1–9].

Summary

Chronic liver disease (CLD) caused by hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the primary underlying condition for hepatocellular carcinoma (HCC). Persistent liver injury leads to chronic inflammation, oxidative stress, fibrosis, and progressive genetic alterations that promote malignant transformation. HBV has direct oncogenic potential through viral DNA integration, whereas HCV induces cancer mainly through long-term inflammatory damage and cirrhosis. NAFLD, driven by metabolic dysfunction, is an increasingly important cause of HCC and may occur without cirrhosis. Effective prevention, early surveillance, and risk stratification are essential to reduce global liver cancer morbidity and mortality.

Key words: Hepatocellular carcinoma; chronic liver disease; hepatitis B virus; hepatitis C virus; non-alcoholic fatty liver disease; hepatocarcinogenesis; liver cancer

Introduction

Liver cancer constitutes a significant global health problem due to its high incidence, aggressive biological behavior, and poor long-term survival rates. Hepatocellular carcinoma accounts for approximately 75–85% [1] of all primary liver cancers and ranks among the top causes of cancer-related death globally [2,3]. Unlike many other malignancies that may arise through isolated oncogenic mutations, HCC develops through a prolonged multistep process driven by chronic inflammation, progressive fibrosis, and structural disruption of liver architecture.

Chronic liver disease serves as the fundamental predisposing condition for hepatocellular carcinoma. Repeated cycles of hepatocyte injury and compensatory regeneration create a setting in which DNA replication errors accumulate. Although regenerative proliferation initially restores hepatic function, sustained cell turnover over years or decades increases the probability of oncogenic mutations and epigenetic dysregulation [4].

The most important causes of chronic liver disease worldwide are chronic hepatitis B virus infection, chronic hepatitis C virus infection, and non-alcoholic fatty liver disease. Viral hepatitis induces carcinogenesis through persistent immune activation and virus-specific molecular mechanisms. In contrast,

NAFLD arises from metabolic dysfunction associated with obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus [5,6]. Despite distinct etiologies, these conditions converge on overlapping pathogenic pathways that ultimately favor malignant transformation.

An important clinical distinction concerns the necessity of cirrhosis. HCV-related HCC almost invariably develops in cirrhotic livers, whereas HBV- and NAFLD-associated HCC may occur even in the absence of advanced fibrosis [3,5]. This difference has major implications for screening strategies and risk assessment models.

Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma

Worldwide Incidence and Mortality

Hepatocellular carcinoma is currently the sixth most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer-related mortality worldwide [3]. The high mortality rate reflects both the aggressive nature of the disease and its frequent diagnosis at advanced stages.

Geographic distribution varies significantly and closely mirrors the regional prevalence of chronic liver disease etiologies.

HBV-Endemic Regions

In East Asia and sub-Saharan Africa, chronic HBV infection remains the dominant cause of HCC. [1] Vertical transmission during childbirth is common, leading to prolonged viral persistence. Consequently, hepatocellular carcinoma may develop at a relatively young age in these populations [3,7].

Despite widespread vaccination programs, millions of individuals remain chronically infected, maintaining a substantial disease burden.

HCV-Prevalent Regions

In parts of Europe, North America, Egypt, and Japan, chronic HCV infection has historically represented a major cause of cirrhosis and HCC. [1] The natural course of untreated HCV involves gradual progression from chronic hepatitis to fibrosis and eventually cirrhosis over 20–30 years [8].

The introduction of direct-acting antivirals has significantly reduced viral persistence; however, patients with established cirrhosis continue to face elevated cancer risk even after viral clearance [9].

The Expanding Impact of NAFLD

NAFLD has emerged as one of the fastest-growing causes of chronic liver disease worldwide. It is estimated that approximately 25% of the global population has some degree of hepatic steatosis [5]. The subset of patients who develop non-alcoholic steatohepatitis (NASH) exhibit inflammation and fibrosis, substantially increasing the risk of progression to HCC [6].

Unlike viral hepatitis, NAFLD-related HCC can develop without cirrhosis, complicating surveillance strategies and risk prediction models [5].

Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Liver Disease

Hepatocarcinogenesis is a complex multistep process driven by sustained injury, genetic instability, and microenvironmental alterations.

Chronic Inflammation as a Central Driver

Persistent inflammation is a unifying mechanism linking chronic liver disease to cancer. Continuous infiltration of immune cells leads to prolonged secretion of pro-inflammatory cytokines, including TNF-α, IL-6, and TGF-β [1,6]. These mediators promote hepatocyte proliferation while inhibiting apoptosis.

Repeated cycles of injury and regeneration increase the likelihood of replication-associated DNA errors. Over decades, cumulative mutations affect genes regulating cell cycle control, apoptosis, and DNA repair [4].

Chronic inflammation also induces epigenetic modifications such as DNA methylation and histone alteration, further contributing to malignant transformation.

Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction

Oxidative stress represents another fundamental mechanism in hepatocarcinogenesis. Reactive oxygen species generated during chronic inflammation, viral infection, and lipid metabolism cause direct DNA damage and promote mutagenesis [7].

In NAFLD, excessive free fatty acids lead to mitochondrial dysfunction and increased ROS production. Lipid peroxidation products further amplify inflammatory signaling and cellular injury [5,6].

Persistent oxidative damage results in genomic instability and activation of oncogenic pathways.

Fibrosis, Cirrhosis, and Tumor Microenvironment

Fibrosis develops as a reparative response to chronic liver injury. Activation of hepatic stellate cells leads to deposition of extracellular matrix proteins, progressively disrupting normal liver architecture [2].

Cirrhosis is characterized by:

- Regenerative nodules
- Abnormal vascular remodeling
- Hypoxic microenvironments
- Increased angiogenic signaling

These conditions create a microenvironment conducive to clonal expansion of mutated hepatocytes and tumor formation [3].

Molecular and Genetic Alterations

HCC is associated with recurrent mutations in genes regulating cell proliferation and survival.

Frequently Mutated Genes

- **TERT**: activation enables replicative immortality
- **TP53**: mutation impairs tumor suppression
- **CTNNB1**: dysregulation activates Wnt/β-catenin signaling

These alterations are observed across different etiologies [2,9].

Dysregulated Signaling Pathways

Several intracellular pathways become overactive:

- Wnt/β-catenin pathway
- PI3K/AKT/mTOR pathway
- MAPK signaling
- NF-κB pathway

These pathways integrate inflammatory, metabolic, and growth factor signals, promoting malignant transformation [3,6].

Etiology-Specific Carcinogenic Mechanisms

Hepatitis B Virus

HBV exhibits direct oncogenic properties. Integration of viral DNA into the host genome disrupts gene regulation and promotes oncogene activation, particularly near the TERT locus [7].

The HBx protein interferes with tumor suppressor pathways, including p53 signaling, enhancing cell survival and proliferation [7].

Because of these direct effects, HBV-related HCC may develop even without cirrhosis.

Hepatitis C Virus

HCV does not integrate into host DNA. Carcinogenesis occurs primarily through chronic immune-mediated injury and fibrosis [8].

Viral proteins also alter lipid metabolism and increase oxidative stress, accelerating genetic instability [6].

Even after viral eradication, patients with advanced fibrosis remain at risk for HCC [9].

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NAFLD reflects systemic metabolic dysfunction. Insulin resistance promotes activation of growth-promoting pathways such as IGF-1 and PI3K/AKT [5].

Adipokines and inflammatory mediators derived from visceral adipose tissue contribute to chronic hepatic inflammation [6].

Genetic polymorphisms in PNPLA3 and TM6SF2 increase susceptibility to fibrosis and malignancy.

Importantly, NAFLD-related HCC can develop without cirrhosis, suggesting alternative oncogenic mechanisms independent of advanced fibrosis [5].

Table 1. Comparative Overview of Major Etiologies

Feature	HBV	HCV	NAFLD
Direct oncogenic effect	Yes	No	No
Requires cirrhosis	Not always	Usually	Not always
Main mechanism	DNA integration	Chronic inflammation	Metabolic dysfunction

Prevention	Vaccination	Antiviral therapy	Lifestyle intervention
Global trend	Stable/declining	Declining	Rapidly increasing

Risk Stratification and Surveillance

Early detection significantly improves prognosis [1,2]. Current surveillance strategies include ultrasound every six months for high-risk individuals.

High-risk groups:

- Cirrhosis (any etiology)
- Chronic HBV infection
- Advanced fibrosis
- Diabetes and metabolic syndrome

Emerging tools such as circulating tumor DNA, microRNA profiling, and artificial intelligence-assisted imaging may enhance early diagnosis [9].

Prevention Strategies

Primary Prevention

- Universal HBV vaccination
- Prevention of viral transmission
- Obesity prevention
- Alcohol moderation

Secondary Prevention

- Early antiviral therapy
- Glycemic control
- Weight reduction
- Management of metabolic syndrome

Given the global rise in obesity, addressing metabolic risk factors is increasingly important [5].

Therapeutic Advances and Future Perspectives

Recent advances in systemic therapy, including immune checkpoint inhibitors and targeted therapies, have improved outcomes for advanced HCC [1,2].

Future research directions include:

- Personalized molecular profiling
- Identification of high-risk NAFLD patients
- Development of novel biomarkers
- Targeting inflammatory and metabolic pathways

Understanding the interaction between chronic liver injury and immune regulation will be critical for future therapeutic strategies [6, 9].

Conclusion

Chronic liver disease caused by HBV, HCV, and NAFLD represents the central foundation for hepatocellular carcinoma development. Although each etiology exhibits distinct characteristics, all converge on shared pathogenic pathways involving chronic inflammation, oxidative stress, fibrosis, and genetic instability.

HBV possesses direct oncogenic potential through viral DNA integration. HCV promotes cancer indirectly through chronic inflammatory injury. NAFLD reflects the rapidly expanding impact of metabolic dysfunction and increasingly contributes to liver cancer worldwide.

Strengthening preventive measures, refining risk stratification, and advancing early detection strategies are essential for reducing liver cancer mortality. Continued research into molecular mechanisms and personalized medicine approaches offers promising opportunities to improve clinical outcomes [1–9].

References

1. Yashin S.S., Fedorina T.A., Melikdzhanyan M.V., Serdobolskaya Yu.V., Zakhardyaev Yu.V., Dushkin A.A Hepatocellular carcinoma: review and clinical case. Vestnik of Smolensk State Medical Academy. DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.19

2. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Nat Rev Clin Oncol. 2018.

3. Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017.
4. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Nat Genet. 2002.
5. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021.
6. Anstee QM, Reeves HL, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019.
7. Arzumanyan A, Reis HMGPV, Feitelson MA. Nat Rev Cancer. 2013.
8. D'Souza S, Lau KCK, Coffin CS, Patel TR. World J Gastroenterol. 2020.
9. Zaki MYW, Fathi AM, Samir S, et al. Cancers (Basel). 2022.

УДК 616-006.04

BREAST CANCER IN INDIA: ONCOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT (CLINICAL CASE)

Shahid Hassan
Samara State Medical University, Russia, Samara
Department of Fundamental Disciplines
Scientific supervisor: Associate Professor **L.N. Slatova**

Abstract

Breast cancer is the leading cases of cancer related in among women in India . Early detection and understanding about it make your critical move towards the disease. A case of a 48 years old Indian female with grade III Triple Negative Invasive Ductal carcinoma which manifested as a painless lump are described. The patient underwent chemotherapy followed by a modified radical mastectomy. This case highlights the aggressive clinical course of Triple Negative Breast Cancer in a targeted multidisciplinary management. To present a detailed clinical case of an aggressive breast cancer subtype in an Indian woman underscore the importance of early diagnosis and personalised treatment modalities .

Key words: tumor, breast cancer, BRCA mutation, cancer biology.

Introduction

Globally, the Breast Cancer is the most frequently diagnosis of malignant tumour and the leading cause of cancer death among females [1]. In India, recently breast cancer is leading as the most common cancer in women, mainly in urban area. The common risk factors for breast cancer among Indian women include genetic predisposition (such as BRSA1 and BARSA2 mutation), and also lack of breastfeeding, late menopause, shifting lifestyle, dietary changes, including increasing obesity, delayed first childbirth (nulliparity) and sedentary habits. The most common age of breast cancer diagnosis in India is said to be a decade younger than in western population [2]. It shows a unique public health concern.

If we are talking about it in pathomorphologically, breast carcinoma is the main adenocarcinoma derived from the terminal duct lobular unit. They are mainly classified into non-invasive and invasive carcinomas with invasive ductal carcinoma (IDC) of no special type being the most prominent. Metastasis primarily occurs via the lymphatic system to the axillary, internal mammary, and supraclavicular nodes, followed by hematogeneous spread to the bones, lungs, liver, brain. Immunohistochemical (IHC) analysis reveals 4 categories of these tumour into a prognostic subtype according to expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Ki-67 level, indicating cell division [3, 4].

This widespread of breast cancer in the female population heavily affected life expectancy and cause significant and disability. This makes actual a timely diagnosis, with full-fledged treatment, for increasing patient's improvement and survival in quality of life [5, 6].

Case presentation.

Complaints.

A 48-year-old female presented to oncology outpatient department with a primary compliment of self-discovered painless palpable mass in the right breast, which is increasing in a size over the past three month. She reported no family history of breast or ovarian malignancy. In physical examination, it revealed a hard regular known tender mass measuring approximately 4.5×3.0 cm in the upper outer quadrant of the right breast. The overly skin exhibited nearly orange colour changes, but no nipple retraction or discharge was noted. Palpation of the right axilla revealed a firm mobile lymph node, measuring roughly 1.5 cm.

Diagnostics.

Bilateral mammography demonstrated a 4.8×3.2 cm high density, speculated radiopaque mass with multiple microcalcifications in the right upper outer quadrant classified as BI-RADS 5 (highly suggestive of malignancy).

Ultrasonography confirmed a hypo-echoic lesion with irregular margins and posterior acoustic shadowing.

Positron emission tomography–computed tomography of whole body revealed sold increase fluoro-D-glucose optic in the primary right breast lesion and a single right axillary lymph node. No evidence of

distant visceral or osseous metastasis. Clinical staging: cT2N1M0 (Stage IIB).

An ultrasound guided for needle biopsy at the breast mass and fine-needle aspiration cytology of the accelerating node were performed for pathology and immunochemistry.

Histopathologigal sections showed infiltrative cords and sheets of highly pleomorphic ductal epithelial cells with hyper-chromatic nuclei, prominent nucleoli, and brisk mitotic activity, infiltrative a fibrous stroma. Tumor was diagnosed as invasive ductal carcinoma (no special type).

Immunochemical panel: Estrogen receptor (ER) Negative; HER2/neu-score Negative. Ki-67 proliferation index was remarkably high at 85%.

Final diagnosis: triple-negative breast cancer (TNBC).

Treatment.

Given this aggressive tumor case biology and nodal involvement neoadjuvant chemotherapy were recommended. The patient received 4 cycle of dose - dense doxorubicin and cyclophosphamide, followed by 4 cycle of paclitaxel. Post- neoadjuvant chemotherapy imaging showed significant partial response. She subsequently underwent a right modified radical mesectomy with axillary lymph node dissection.

Discussion.

Demographics.

In our case, the patient was diagnosis at the age of 48.

But in general practice in common cases (especially in western statistics), in the median age of diagnosis in much later, typically around 62 years of age. However, our case perfectly reflects the epidemiological shift in India, where a significant proportion of breast cancer occurs in premenopausal women under 50 [1-3].

India demonstrates heterogeneity in the prevalence of different types of tumors and the availability of cancer care in different regions. Breast cancer is usually diagnosed as a local form [7]. In our case, the patient also underwent timely diagnosis without the development of distant metastases.

Clinical manifestation.

In our case, the patient presented with a painless, palpable hard mass in upper outer quadrant alongside early skin changes (peau d'orange). But in general practice in common cases, while in a painless lump is indeed the most frequent initial symptoms (accounting for over 70% of percentage), patients may also present with nipple discharge mastalgia, or skin tethering.

To visualise this, here is the statistics contribution of common presenting complaints in breast cancer (Figure 1) [7, 8].

Pathological subtype.

In our case, the IHC profile revealed Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) which lacks ER, PR, and HER2.

But in the general practice in common cases, typically see luminal a (hormone receptor positive) tumour, which make up about 60 to 70% of all breast cancer and carry a more course. TNBC accounts for only 10 to 15% of cases globally, though its Incident is notably higher in Indian and African decent populations and it is characterised by a high rate and poor overall prognosis [6]. Having a higher incidence of TNBC may translate into a higher proportion of the aggressive disease that is clinically difficult to target, which contributes to higher mortality rates in India [8].

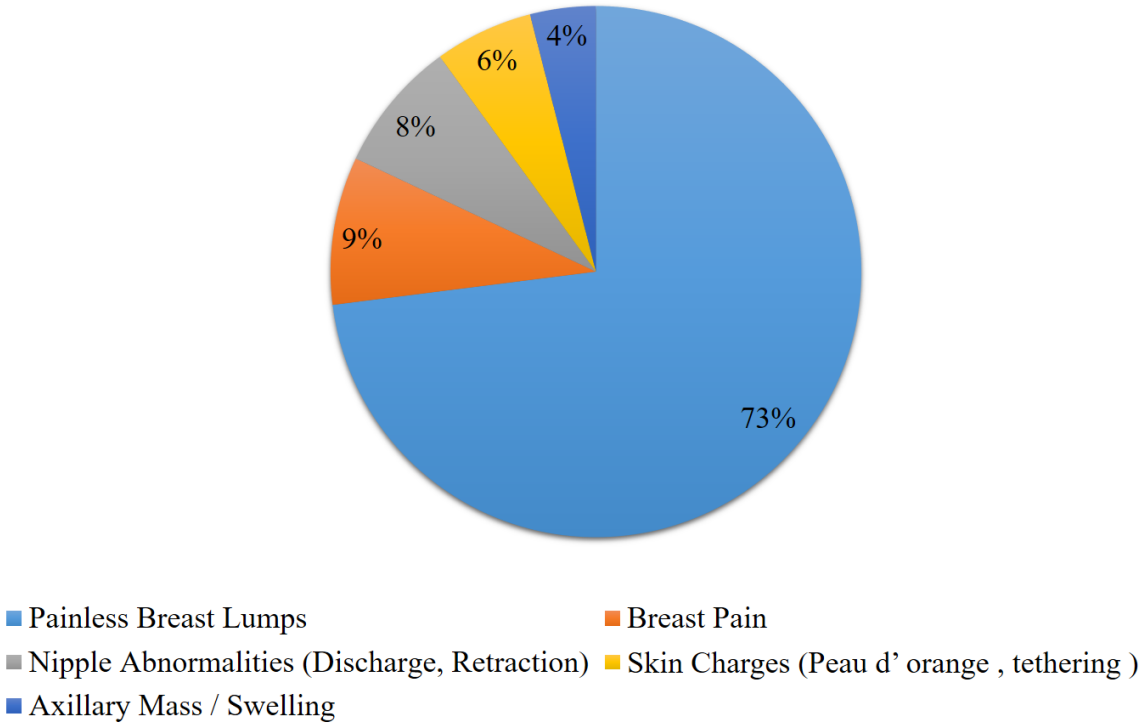


Figure 1 Common presenting complaints in breast cancer

Treatment strategy.

In our case, we initiated treatment with neoadjuvant chemotherapy to down stage the tumour prior to a surgery due to the high KI 67 index and TNBC status.

But in the general practice in common cases involving early-stage hormone, positive tumour upfront surgery, such as breast followed by adjuvant endocrine therapy is the standard first step [9].

Conclusions.

The case highlights the clinical and Pathological of Triple Negative Invasive Ductal Carcinoma in a premenopausal Indian woman.

Case underscores the critical need for comprehensive IHC profiling and the utility of newadjuvant systemic therapy, in a managing aggressive fast-growing subtypes. Recognising the highly proliferative tumour early is essential for the altering the nature of history of the disease and improvement survival outcomes in demographically vulnerable populations.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

2. Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, Das P, Sudarshan K. L., et al. (2020). Cancer Statistics, 2020: Report From National Cancer Registry Programme, India. JCO Glob Oncol. 2020;6:1063-1075. doi:10.1200/GO.20.00122.

3. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(6):691-722. doi:10.6004/jnccn.2022.0030.

4. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010;12(4):207. doi:10.1186/bcr2607.

5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

6. Slatov D, Slatova L. Precariat as a Challenge to the Development of Regional Human Resources: Economic and Medical Aspects. Smart Innovation, Systems and Technologies. 2019;139:42-49. doi: 10.1007/978-3-030-18553-4_6.

7. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363(20):1938-1948. doi:10.1056/NEJMra1001389.

8. Kulkarni A, Kelkar DA, Parikh N, Shashidhara LS, Koppiker CB, et al. Meta-Analysis of Prevalence of Triple-Negative Breast Cancer and Its Clinical Features at Incidence in Indian Patients With Breast Cancer. JCO Glob Oncol. 2020;6:1052-1062. doi:10.1200/GO.20.00054.

9. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549.

UDC: 616-099

CHALLENGES IN INTERPRETING POST MORTEM TOXICOLOGY RESULTS

N.K. Nida, V.P. Heli

3rd Year Student of International Institute of Samara State Medical University, Samara, Russia

Department Of Fundamental Disciplines

Scientific supervisor: Professor **E.P. Shatunova**

Abstract

Post- mortem is poisonous a vital component of forensic investigations, offer insight potential substances participation in death. However, interpreting post-mortem toxicology presenting the results numerous challenges it can be complicated cause of death determinations. Factors such as post-mortem drug redistribution, degradation processes and the influence of pre- existing medical conditions can be confusing the relationship found out between substances and the cause of death. In addition, analytical limitations can be false positive or negative, and the lack of standardized interpretation protocols more intricate diagnosis. This helps exploring the multifaceted challenges which are faced by forensic toxicologists interpreting post mortem toxicology. It results in the importance of contextual analysis, Appropriate sampling techniques, and a multidisciplinary approach to increase accuracy.

Keywords: toxicology, post-mortem, putrefaction, gas chromatography-mass spectrometry.

Introduction

Interpretation of post mortem analytical techniques– especially in toxicology is complex because the human body don't have a static environment, after conclusion, the primary challenge lying down the fact which often present post mortem changes. Pharmacological assumptions by becoming patients (clinical pharmacology) gets invalid.

1. Limitations of gas chromatography- mass spectrometry (GC-MS), thermally stable and relatively limited to forensic analysis. Small organic molecules, complex needs, time consuming sample preparation. Key barriers include: potential compound coelution, unstable or missing analysis large macromolecules, and in some cases, less sensitivity to complex, trace- level forensic matrices.

Major limitations of GC- MS forensic science:

- Try volatility and stability: connections must be volatile enough to pass through the column and quite stable to withstand high temperatures. molecules that are very large or polar tedious derivatization will be analyzed.
- Combination of compounds: If two compounds share the same retention time and production similar ions, they can co-elute with each other, resulting in potential inaccuracies identification and quantification.
- Preparation Requirements: Action is often necessary extensive extraction and cleanup procedures, increasing analysis time and cost.
- Limited detection of non-volatility: It is generally not suitable for this. Large biomolecules or heavy inorganic compounds, for which is more suitable. Liquid chromatography (LC- MS).
- Matrix effects: Extracted substances mixed into it forensic samples (e.g. blood, soil) can interfere with the results and cause false positive or negative results.
- Isomer differentiation: Similar mass spectra, esteem their optical isomers, may require specialized columns or additional analytical steps to separate them.
- False positive/ negative: Despite high sensitivity, can cause high concentrations of interfering substances. Incorrect results, especially in drug analysis.[1]

2. Effect of sample preparation results forensic sample preparation without any doubt the most important, time-consuming and error- prone step forensic analysis, which directly influence the accuracy, sensitivity, and reliability of legal evidence. It works as the essential bridge between raw evidence (e.g., blood, hair, tissue) and analytical instruments (e.g., GC- MS, LC- MS), with the primary goal to isolate target analytes from complex, perturbing arrays.

Effects on Analytical Results:

• Sensitivity and detection limits: Proper preparation, esteem extraction and concentration, allows the detection of trace- level substances. Insufficient preparation can lead to detection failure low- dose drugs or toxic, as a result false negatives.

• Accuracy and precision: Inefficient extraction or improper handling can cause analyte loss, leads to inaccurate quantitation of evidence, something that is significant legal proceedings.

• Elimination of matrix interference: forensic samples (e.g. post-mortem blood, tissue). High levels of fats, protein, and salts which, if not removed, can suppress signals. Mass spectrometry and interfere with chromatography, the yield false positives or unusable data.

• Dangers of contamination: Improper handling, non-sterile equipment, or poor environmental control during preparation can be introduced. External contaminants, leads to false- positive results.

• Degradation: For biological samples, inadequate preparation (For example not stabilizing the sample) can

guide the degradation of DNA or reduce metabolites the quality of genetic profiling or toxic results.

Impact of specific preparation techniques

• Cleaning Methods: similar techniques Solid Phase Extraction (SPE) or Supported Liquid Extraction (SLE) are very effective in removing interference, improving instrument longevity and data quality.

• Protein precipitation: a rapid, simple method, but is often left behind many contaminants, which can shorten the lifespan of analytical columns and production high" matrix effects".

• Microextraction methods: appears techniques favor SPME (Solid Phase Microextraction) or ionic liquids at the very least the use of solvents, less sample volume needs and provides high analyte enrichment, faster, allows more, it's a stainable analysis.

• Minimal strategy: For certain samples (e.g. using direct laser- based, non- destructive methods), minimization sample treatment reduces the risk of error and contamination accelerates the process.

Challenges and forensic importance

• Complex calculations: varied and often unknown nature of the matrix forensic makes things standardization difficult.

• Legal check: because there are results used for legal proceedings, that kind of sample preparation must be maintained in a strict chain of custody and be highly productive.

• Time Consumption: Preparations can retrieve in significant time; hence the correction this step is critical of performance in forensic laboratories.[2]

3. Post mortem changes– drug resistance and metabolism and effect of drug decomposition but drug stability post- mortem changes have a profound impact. The concentration, distribution etc. chemical structure of drugs to deceased body, to make toxicological interpretation is one of the most challenging aspects of all forensic science which is the primary, and most critical, phenomenon Post- Mortem Redistribution(PMR), where drug levels switch in blood and tissues and after death, often because of the spread high- concentration areas(reservoirs) prefer the liver, the lungs and heart in the surroundings blood vessels. post-mortem drug metabolism and transformation while active metabolic pathways discontinue at death, post- mortem drug transformation takes position by non-enzymatic, microbial or chemical processes.

• post-mortem hydrolysis: Enzymes sustain working, often leads to the hydrolysis of drugs.

• Microbial degradation/ transformation: Bacteria decaying the body (putrefaction) can metabolize drugs or even create them.

• PH changes: As tissue is broken down, a pH shift often occurs (usually more acidic), which can be further activated chemical degradation or affected the stability of specific drugs.

• Drug resistance/ stability: While many drugs are stable, others are not. cocaine, heroin, benzodiazepines, and some antidepressants (e.g., are sensitive to citalopram). Microbial degradation, while others favor it amitriptyline and digoxin can persist for years

Effect of drug decomposition but stability leads to decay of the body the breakdown of drugs, often causing them to disappear or change. Inactive metabolites.

• Stability Over time: Drugs is in the blood less stable compared to other tissues. In rotting corpse, the ability to find out certain drugs is considerably smaller. However, some drugs (e.g., can be found in diazepam, nordiazepam). Tissue samples (esteem liver or brain) even years after death(removed)

• New formation: During decomposition process, bacteria can produce new compounds (e.g., GABA, alcohol) which can be confused with substances previously taken before death.

• Effect on interpretation: Because drugs can be broken down (reduce concentration) or redistributed. (increasing concentration), poisonous results Rarely reflects" real- time" concentrations but the time of death. Must be used by a forensic toxicologist. Peripheral blood (e.g., (femoral) to minimize, but not eliminate, these effects.[3]

4. Treatment vs toxic levels post mortem (PM) forensic toxicology.

The difference between therapeutic, poisonous and deadly drug levels is complicated by post- mortem redistribution (PMR), tolerance, and the cessation of metabolism. While reference tables exist post-mortem drug concentrations often vary significantly. In vivo (living) therapeutic ranges.

The key Considerations Post- Mortem Interpretation

• Post- Mortem Redistribution (PMR): After death, can transfer drugs high- concentration organs (lungs, Liver, heart). Peripheral blood (femoral vein), producing falsely elevated concentrations that mimic toxicity.

• Ideal sampling sites: Peripheral blood (e.g., femoral vein) is usually preferred to reduce excess central blood (heart blood). The effect of PMR.

• Tolerance: Chronic users can become tolerant as drug concentrations will affect their system and it will become will become fatal.

•Overlap: Therapeutic and toxic ranges often overlap, critical that concentrations interpreted side by side autopsy findings, scene survey, and medical history.

Generally, used Samples

• Blood: Preferred for quantity

•Urine: used for identification drugs, but less useful to decide fatal levels.

• Liver/ brain/ bile: used to find out substances and estimate, for sample, in cases where blood is not available.

Challenges interpreting toxicology is entirely based on established therapeutic/ toxic tables considered unreliable; a holistic approach must, including review of the scene and autopsy findings.[4]

5. Guidelines to interpreting results contextual interpretation: The results should be interpreted by the context of the case, including the circumstances of death or disorder, and not just based on numbers.

Reference ranges: An interpreter must use published data to therapeutic, poisonous, or lethal concentrations, but here the characteristics guidelines and absolute values should be maintained.

Considerations: Results may vary based on specimen. The specimen, appreciate femoral blood (preferred for post mortem) vs heart blood, which is subject postmortem redistribution.

Drug interactions: interpretation should be considered, the potential synergistic effects of multiple drugs, although individual concentrations inside is in therapeutic range.

Limitations: The interpretation limitations should be acknowledged, e.g. metabolic changes or the lack of definitive toxicological data to new compounds.

Expert Testimony: In a given interpretation, a toxicologist should form the scientific data on the basis of their opinions, clearly the difference between facts and interpretations, and avoid speculation and should expertise on that.[5]

6. Guidelines to reporting results components of a laboratory report: the thing which must be included in the report is the laboratory's name/ address, case number, submitter information, date of collection, description of evidence, techniques used, analytes discovered, and the reporting limit or limit of detection.

7. Result conditions: positively results (standard): reported for illustration" detected"," identified", “present”, "confirmed" or" positive".

• positively results: numerical values should be added units (e.g.,mg/l) and if necessary, the uncertainty of measurement.

• Negative/ none found: clearly state analytes that were tested but were not detected or were below the limit.

8. Key standards and organizations.

• ANSI/ ASB Standard 053: standard to report content forensic toxicology.

• ANSI/ ASB Best Practice Recommendation 037: guidelines for opinions and testimony forensic toxicology.

• SWGTOX (Scientific working group on toxicology): gives guidelines for validation and reporting.

Conculsion

It can be challenge to interpret post-mortem toxicology analyses because of the changes in drug levels caused by redistribution, metabolism, and decompositions occurring after death. Also, the interpretation is complicated by whether the sample is unstable; whether it was contaminated when collected, or by storage conditions (matrix); and the limitations of the method used to analyze the sample have compared to those methods available as standards. Also, there will be a lack of standard techniques to compare to when interpreting results. There may be additional difficulties associated with potential contamination/adulteration of samples. Drug metabolism can differ substantially among patients, and the prior use of medications can affect the metabolism of a subsequent drug also. Therefore, to mitigate these issues, it is imperative that a validated method be used for analysis; the context of the investigation be described; a qualified expert provide opinions; and care be used in interpreting results; therefore, a collective effort must rest on arriving at a valid conclusion.

References

1. J Anal Toxicol. 2024 Jun 8;48(6):405–412. Doi: 10.1093/jat/bkae052

2. Cannaert A, Sparkes E, Pike E, et al. Analytical challenges in the detection of new psychoactive substances (NPS): sensitivity, limits of detection and quantification.

3. Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution-A toxicological nightmare. Forensic Sci Int. 2005

4. Pelissier-Alicot AL, Gaulier JM, Champsaur P, Marquet P. Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: a review. J Anal Toxicol. 2024

5. Prouty RW, Anderson WH. The forensic science implications of postmortem drug concentrations in adipose tissue. Forensic Sci Int. 2001

UDC 616.98:616-002.2

FATAL SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH PREDOMINANT HEPATIC AND CARDIAC INVOLVEMENT: AN AUTOPSY CASE STUDY

M.M.A.F. Elkasas, A.A.Y. Abdelsamea
Samara State Medical University, Samara, Russia
International Institute
Scientific supervisors: Professor **T.A. Fedorina**, Senior Lecturer **S.S.Yashin**

Summary

We present a fatal autopsy case of systemic multiorgan amyloidosis, most likely AL (light-chain) type, with predominant hepatic and cardiac involvement that remained undiagnosed during life. A 76-year-old woman was admitted with abdominal pain, massive ascites, renal dysfunction and progressive cardiovascular instability. Laboratory findings revealed hypoproteinaemia, coagulopathy and impaired renal function. Despite supportive treatment, the patient developed sudden cardiac arrest. Autopsy demonstrated extensive Congo red–positive amyloid deposition in the liver, heart, kidneys, lungs and spleen, with characteristic apple-green birefringence under polarized light. Massive sinusoidal hepatic infiltration and restrictive cardiac amyloidosis were identified as major contributors to multiorgan failure and death. The case highlights the diagnostic difficulty of systemic amyloidosis and the importance of timely tissue biopsy in patients with unexplained multiorgan dysfunction.

Keywords: systemic amyloidosis, hepatic amyloidosis, cardiac amyloidosis

Introduction.

Amyloidosis is a heterogeneous group of disorders characterised by extracellular deposition of misfolded protein fibrils and progressive dysfunction of affected organs. The systemic AL (light-chain) type is most frequent in clinical practice and typically involves the kidneys, heart, liver and gastrointestinal tract. The clinical manifestations are diverse and non-specific, which often leads to a considerable diagnostic delay. [1, 3]

Renal involvement with edema and nephrotic-range proteinuria, together with cardiac failure, are considered the most common presentations of systemic amyloidosis. [1] Hepatic amyloid deposition is frequent but usually clinically silent; acute hepatic failure or portal hypertension due to amyloidosis is rare and has been described mainly in single case reports. [2]

We report a fatal case of systemic multiorgan amyloidosis in which the liver was grossly almost unremarkable despite massive sinusoidal deposition of amyloid. The diagnosis of systemic multiorgan amyloidosis with predominant cardiac and hepatic involvement was established only at autopsy; in view of the previous clinical suspicion, primary AL amyloidosis was considered the most likely underlying disease.

Materials and methods.

Clinical information was obtained retrospectively from the medical records of a patient hospitalized in Samara Pirogov clinical hospital N1 in Samara, Russia. A complete autopsy was performed within 24 hours after death in the Department of Pathology. Standard macroscopic examination of all thoracic and abdominal organs was followed by tissue sampling. Formalin-fixed paraffin-embedded sections from heart, liver, kidneys, spleen, lungs and other organs were stained with haematoxylin–eosin (H&E) and Congo red, the latter examined under polarised light to document apple-green birefringence. Photomicrographs were taken with a light microscope using ×100–400 magnifications.

Results and discussion.

Clinical course. A 76-year-old woman with a history of long-standing arterial hypertension, treated with a fixed-dose combination of indapamide 2.5 mg, amlodipine 10 mg and perindopril 10 mg, was admitted to hospital because of acute abdominal pain and pronounced weakness. According to her relatives, she had "been ill for a long time", but no definite diagnosis other than hypertension had been established.

On admission her condition was of moderate severity with signs of encephalopathy. The Glasgow Coma Scale score was 13 points. Pulse rate was 106 beats per minute and blood pressure 100/60 mmHg. She refused food intake. According to relatives' report, there had been several episodes of vomiting in the form of "coffee grounds" before admission.

Radiography of the abdominal cavity showed no signs of perforation or acute intestinal obstruction. Chest X-ray revealed moderate congestion in the pulmonary circulation and small bilateral pleural effusions. Ultrasound examination demonstrated free fluid in the abdominal cavity up to approximately 4000 ml. The pelvicalyceal systems of both kidneys were not dilated, and several simple cortical kidney cysts were noted.

Laboratory investigations showed marked leukocytosis with neutrophilia (white blood cells 19.9×10^9/L, 92.3% neutrophils, 4.3% lymphocytes) and haemoglobin 155 g/L. Biochemistry revealed severe hypoproteinaemia (total protein 25 g/L), moderately increased total bilirubin (71.6 µmol/L), markedly elevated urea (43.7 mmol/L) and creatinine (265 µmol/L), mildly elevated aminotransferases (AST 81.2 U/L, ALT 45.9 U/L) and increased serum amylase (196 U/L). Hypokalaemia was present (3.05 mmol/L). Coagulation testing showed a reduced prothrombin index of 41%. Urinalysis was positive for protein.

Despite supportive therapy the patient's condition deteriorated rapidly. She was admitted on 03.10.2025 and on 05.10.2025 suffered sudden cardiac arrest; resuscitation was unsuccessful. Diffuse systemic amyloidosis was considered among the possible causes of multiorgan failure, but no diagnostic biopsy was obtained during life. According to relatives, AL-amyloidosis had been suspected during previous hospitalisations, but the diagnosis had not been histologically confirmed.

Autopsy findings. At autopsy there were up to 5 litres of clear yellow ascitic fluid and bilateral hydrothorax with about 300 ml of serous fluid in each pleural cavity. The liver and spleen were dense, with brittle edges and a greasy sheen on cut surface (Figure 1). The kidneys were also dense, without a clearly appreciable greasy sheen, and contained small cortical cysts up to 1 cm in diameter. The stomach showed small acute erosions with epithelialisation and no ongoing bleeding. The heart weighed 450 g; the left ventricular wall measured 1.7 cm and the right ventricular wall 0.3 cm. No other significant macroscopic changes were identified.



Figure 1. Gross appearance of the liver at autopsy (macroscopic specimen). Mildly enlarged, firm, and homogeneous cut surface without nodularity.

Microscopically, the liver showed extensive deposition of amorphous eosinophilic material in the space of Disse and along sinusoids, portal tracts and vessel walls, compressing hepatic cords and causing atrophy of hepatocytes (Figure 2). Congo red staining demonstrated intense positivity of these deposits with orange birefringence, consistent with amyloid (Figure 3). Similar vascular and sinusoidal amyloid deposition was observed in the heart, spleen, kidneys and lungs. In the kidneys, amyloid accumulated predominantly in glomerular mesangium and capillary walls with associated glomerulosclerosis (Figure 4). In the lungs, deposits were present in alveolar septa and small vessel walls (Figure 5); in the spleen, both red and white pulp were involved.

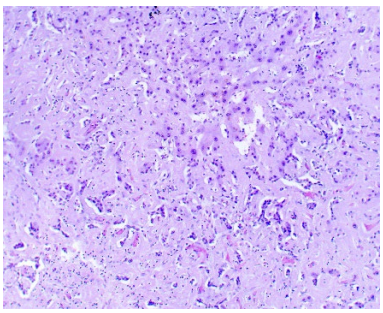


Figure 2. Liver histology. H&E staining shows extensive sinusoidal and portal deposition of amorphous eosinophilic material compressing hepatic cords and causing atrophy of hepatocytes. (H&E stain, ×200).

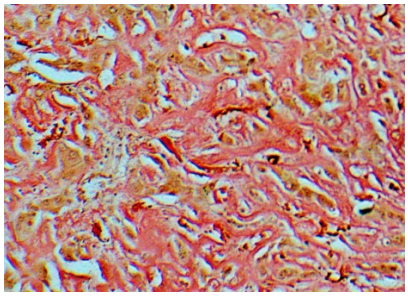


Figure 3. Liver histology. Congo red stain demonstrating intense positivity of these deposits, onsistent with amyloid. (Congo red stain, ×200).

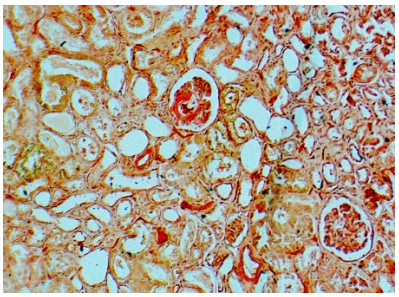


Figure 4. Renal amyloidosis. Kidney showing glomerular and vascular amyloid deposition. (Congo red stain, ×200).

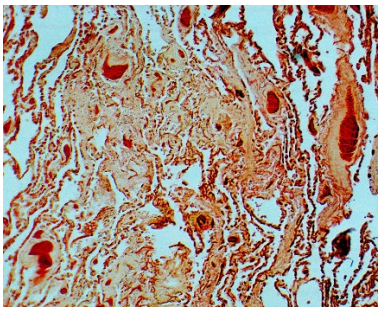


Figure 5. Pulmonary involvement by amyloidosis. Lung with amyloid deposition in alveolar septa and small vessel walls. (Congo red stain, ×200).

Congo red–positive deposits in multiple organs established the diagnosis of systemic amyloidosis. Immunohistochemical typing and bone marrow examination were not available in this case, so the exact fibril type could not be definitively confirmed. In view of the previous clinical suspicion of AL-amyloidosis, primary systemic AL amyloidosis was considered the most likely underlying disease.

The immediate cause of death was considered acute decompensation of restrictive cardiac amyloidosis with circulatory collapse on the background of severe hepatic, renal and pulmonary involvement by amyloid and coagulopathy.

This case illustrates several well-recognised but easily overlooked features of systemic AL amyloidosis. In the clinical series by Palma et al., the majority of patients with systemic amyloidosis presented with oedema and nephrotic-range proteinuria, and renal and cardiac involvement were each documented in approximately 70% of cases. [1] In our patient, renal dysfunction with proteinuria and evidence of cardiac involvement were also present; however, the dominant clinical picture was that of massive ascites and suspected liver disease.

Hepatic involvement in amyloidosis is common at autopsy but rarely leads to overt liver failure or pronounced portal hypertension. Hung et al. described systemic amyloidosis manifesting as hepatic failure with jaundice, coagulopathy, ascites and gastrointestinal bleeding. [2] In their patient, the diagnosis was established ante mortem by liver and rectal biopsies. Our case shares the features of ascites, coagulopathy and gastrointestinal bleeding, yet the liver was grossly almost unremarkable, underscoring that even massive sinusoidal deposition of amyloid may not produce the classical “enlarged, waxy liver” or cirrhotic-appearing morphology. Without biopsy, such cases are easily misclassified as cryptogenic or congestive hepatopathy.

Cardiac involvement is the key prognostic factor in AL amyloidosis and a major cause of sudden death.[1,5] Current guidelines on cardiac amyloidosis emphasise the importance of recognising characteristic imaging findings (increased ventricular wall thickness with low ECG voltages, abnormal myocardial strain pattern, late gadolinium enhancement on cardiac MRI) and integrating them with serum free light-chain analysis and tissue biopsy to achieve an early diagnosis.[5] In our patient, the cardiological assessment was limited by haemodynamic instability and lack of advanced imaging, and the opportunity for minimally invasive tissue confirmation (e.g. abdominal fat pad, minor salivary gland or rectal biopsy) was missed.[4] Thus, potentially treatable AL amyloidosis remained undiagnosed until autopsy.

Ledesma and Castelli reported a case of primary systemic AL (kappa) amyloidosis where the diagnosis was also reached only at autopsy and amyloid deposits were found in virtually all major organs. [3] Their report and ours jointly highlight that, even in the era of sophisticated imaging and biomarkers, autopsy remains indispensable to uncover missed diagnoses and to provide feedback to clinicians. In both cases, widespread vascular and interstitial amyloid deposits were present, yet clinical manifestations were dominated by a subset of organs (mesenteric ischemia in their case, liver/ascites and cardiac failure in ours).

When suspicion is high, accessible tissue sites (abdominal fat, minor salivary glands, rectum, or involved organs) should be biopsied and the amyloid deposits accurately typed. [4] Earlier application of such an approach in our patient might have allowed confirmation of AL amyloidosis during life and at least consideration of disease-modifying therapy.

Conclusion.

Systemic AL amyloidosis remains a diagnostic challenge because of its protean manifestations. Our case demonstrates that massive hepatic and cardiac amyloid infiltration can underlie a clinical picture of rapidly progressive ascites, gastrointestinal bleeding and sudden cardiovascular collapse, while gross liver morphology appears nearly normal. The findings underline the need for a high index of suspicion for amyloidosis in patients with unexplained multiorgan dysfunction and for early use of targeted tissue biopsies.

References

1. Palma CL, Grünholz D, Osorio G. Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis. Rev Med Chile. 2005;133:655–661.

2. Hung HH, Huang DF, Tzeng CH, et al. Systemic amyloidosis manifesting as a rare cause of hepatic failure. J Chin Med Assoc. 2010;73(3):161–165.

3. Ledesma FL, Castelli JB. Autopsy findings in a patient with primary systemic AL (kappa light chain) amyloidosis. Autops Case Rep. 2021;11:e2021273.

4. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. Amyloid. 2022;29(1):8–13.

5. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Circ J. 2020;84(9):1610–1671.

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР
С.О. Анисимов, А.С. Евграфова *4*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАСХОЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗОВ
С.М. Архипова *12*

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ СТРОМЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В.А. Бурцев, О.В. Югина *18*

АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ ПОДТИПОВ
В.В. Быкова *25*

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ДАННЫМ РПАБ МЗ КР ЗА 2024-2025 ГГ.
А.А. Варывдина, Ш. Тыныбек *33*

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ КГМУ
Е.А. Есипова, В.Т. Дудка *36*

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С.А. Ибрагимова *40*

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА
А.В. Ивашов, Т.В. Шувалова, О.В. Ульянова *46*

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК ПРОВЕДЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЭКСПЕРТИЗ
Д.В. Исаев *52*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ОТРАВЛЕНИИ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА И ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ
А.В. Ишкубатова, Г.С. Осипова *57*

ТРУДНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Д.А. Кашкина, Ю.А Кашкина *61*

БОЛЕЗНЬ ЭРДГЕЙМА-ЧЕСТЕРА: ДИАГНОСТИКА РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОЛИСИСТЕМНОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ
А. Д. Коробова, М.А. Плешивцев, Т.А. Федорина, Ю.Р. Юнусова *67*

ТЕРАТОМА ЯИЧНИКА
Т.В. Ларина, К.А. Комарова, В.Е. Дикамов *75*

ВЛИЯНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ПОГРЕШНОСТЕЙ НА ОЦЕНКИ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ МЕТОДОМ HENSSGE
Г.В. Недугов *81*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ В ЭНДОМЕТРИЙ
А.К. Орлова, С.В. Полетаева, А.В. Селезнева, Ю.Г. Баканова *89*

МОРФОГЕНЕЗ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА В АСПЕКТЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
Г.С. Осипова, А.В. Ишкубатова, Т.В. Болдырев *94*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ
Ю.В. Сердобольская, Ю.Р. Юнусова, Т.В. Сушкова *99*

РАК РЕКТОСИГМОИДНОГО ОТДЕЛА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ С ПРОРАСТАНИЕМ В МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Т.А. Сургутанова, П.А. Журавлев *103*

МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ ГРИППА А, НА ПРИМЕРЕ АУТОПСИЙНОГО СЛУЧАЯ
Д.Р. Сычёва, Г.С. Полынько *111*

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА С ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫМ СВИЩОМ В СТРУКТУРЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Л.В. Троц, Ю.В. Зотова, Ю.Р. Юнусова, С.С. Яшин *116*

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ
У.Н. Туманова, Т.В. Лукъянова, А.И. Щеголев *121*

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ГАСТРОПАТИИ
С.С. Яшин, Т.А. Федорина *127*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ
Д.А. Барсова *133*

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ MASLD
Р.Д. Боровков *138*

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
М.А. Варавко, А.С. Емельянова *144*

ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ, МЕХАНИЗМАХ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ В ЦЕНТРАХ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ
Ф.И. Висмонт, С.А. Жадан, Т.А. Кулеш *149*

ИССЛЕДОВАНИЕ АРИТМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РАССТРОЙСТВ ПРОВОДИМОСТИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ, ВЫЗДОРОВЕВШИХ ПОСЛЕ COVID-19 С ВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ
Н.Д. Галькаева, С.М. Попова, Л.В. Овчинникова *156*

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
О.Н. Емельянова, Н.В. Исакова *160*

КАФЕДРА ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИВАНОВСКОГО ГМУ: СКВОЗЬ ПРИЗМУ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАТОЛОГИЙ.
Н.Е. Журавлева, Г.Н. Кашманова *165*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТРЫМ РИНОФАРИНГИТОМ
С.И. Кайдалов *172*

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (ВПГ I/II ТИПА) НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ
Г.А. Ковтунов, П.Ю. Митякина *176*

БЕЗ НИКОТИНА — БЕЗ РИСКА? ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ И ОСЬ «КИШЕЧНИК–ПЕЧЕНЬ–МОЗГ
Д.А. Колесников *180*

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ АКНЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
Е.Г. Косова, А.Ю. Матвеева *186*

СОВРЕМЕННАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.А. Мясникова, А.А. Мингалева *194*

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИКОЗА
Т.А. Печникова, Е.Л. Баженов, Н.А. Кирьянов *201*

РОЛЬ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) В МАНИФЕСТАЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА
С.М. Попова, Н.Д. Галькаева *207*

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ
Д.К. Принц, О.Е. Холупко *211*

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОТРОПОВ И ВАЗОПРЕССОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ШОКА (КАРДИОГЕННЫЙ, СЕПТИЧЕСКИЙ, ДИСТРИБУТИВНЫЙ)
А.С. Рожков, А.В. Земскова *215*

РОЛЬ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP27 КАК МАРКЕРА РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
О.А. Рожкова, С.В. Панкратьев *222*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ИММУННОГО ОТВЕТА
М.И. Сердцев, Т.М. Маниковская, Е.В. Егорова, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.Н. Цыбиков *228*

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКНЕ, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА
В.С. Судобина *233*

HELICOBACTER PYLORI - ВЕДУЩИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
П.М. Трифонова, А.М. Трифонова *238*

PD-L1 КАК ПРЕДИКТОР ИММУНОТЕРАПИИ: ОГРАНИЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ
А.Ф. Хабирова *245*

О ЗНАЧИМОСТИ ВОЗРАСТА И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС
С.Н. Чепелев, Ф.И. Висмонт, С.В. Губкин, Е.Н. Чепелева, М.С. Красная *248*

УЧАСТИЕ КЛЕТОК КУПФЕРА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА
Е.Н. Чепелева, Ф.И. Висмонт *256*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АМПУТАЦИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ ИПРА
К.А. Шибанова, Н.В. Шибанова *266*

ОКСИД АЗОТА У СОМАТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ
Э.Е. Щербаков *272*

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
А.А. Якубовская *276*

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ И ГЛАЗНЫМИ (ЗРИТЕЛЬНЫМИ) СИМПТОМАМИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ
А.А. Якубовская, Е.Н. Чепелева *279*

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ СНА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ
А.А. Якубовская, Е.Н. Чепелева *283*

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ФАРА
А.И. Яшина *288*

LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME IN A PATIENT WITH SECONDARY AMYLOIDOSIS (CLINICAL CASE)
Der Liza *294*

THE JAWBONE DEFECTS CLASSIFICATION
A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina *298*

PATHOLOGICAL CHANGES LEADING TO REDUCTION OF JAW BONE VOLUME
A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, B.Y. Shaik, I.R. Ukeybondre *305*

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM ON THE JAW BONE CONDITION
A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, Z. Gandhi *311*

THE INFLUENCE OF HYPERTENSION AND HYPOTENSION AND THEIR TREATMENT ON DENTAL IMPLANTS SURVIVAL AND BONE REGENRATION AFTER BONE GRAFTING
A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, S.S. Salunkhe *316*

SURGICAL AND REGENERATIVE METHODS FOR MANDIBULAR BONE VOLUME RESTORATION
A.M.K.F.A. Ibrahim, A.R. Rymzhina, R.K. Mattireddy, N. Sharma *323*

PRECISE PROBIOTICS: FROM STANDARDIZED THERAPY TO PERSONALIZED, MICROBIOME-BASED, AND GENETICALLY DETERMINED INTERVENTIONS
Mohammed Faisal Qaid, Mosbah Mohamed *327*

UNSTABLE CAROTID PLAQUES IN PATIENT WITH MYOCARDIAL INFARCTION
Nair Aryan Achuthanunni *331*

BEYOND PANCREAS AND GLANDS: THE CENTRAL ROLE OF MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS SPECTRUM OF IgG4-RELATED DISEASE
S.A. Nezami, A.D. Protasov., A R. Mustafina *335*

THE CREATION OF GUT-BRAIN AXIS DATABASE FOR THE MANAGEMENT OF NERVOUS SYSTEM DISORDERS
Ajay.R.Sharma, Annie Malik, Sandeep Kushwaha, Deepti, Ansuman, Jency *340*

THE LINK BETWEEN CHRONIC LIVER DISEASE (HBV, HCV, AND NAFLD) AND LIVER CANCER
T.J. Shaikh *343*

BREAST CANCER IN INDIA: ONCOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT (CLINICAL CASE)
Shahid Hassan *348*

CHALLENGES IN INTERPRETING POST MORTEM TOXICOLOGY RESULTS
N.K. Nida, V.P. Heli *352*

FATAL SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH PREDOMINANT HEPATIC AND CARDIAC INVOLVEMENT: AN AUTOPSY CASE STUDY
M.M.A.F. Elkasas, A.A.Y. Abdelsamea *355*

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ»

Сборник материалов

Самарский государственный медицинский университет
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Подписано в печать 30.04.2026
Тираж 30 экз.