

КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ, ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ
ПОЛИТИКИ КУЗБАССА
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР МИРОВОГО УРОВНЯ «КУЗБАСС»
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ КемГМУ
СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ КемГМУ
СТУДЕНЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КемГМУ

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ:

Научные литературные обзоры и статьи

Материалы Международной научно-практической
конференции молодых ученых и студентов
Кемерово, 20-21 апреля 2023 года

Кемерово
2023

УДК [61:57](082)

ББК 5+28я43

П 781

Проблемы медицины и биологии: Научные литературные обзоры и статьи: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Кемерово, 20-21 апреля 2023 г.) / отв. ред. Н.А. Шабалдин, Д. Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – 453 с.

Сборник содержит научные литературные обзоры и статьи молодых ученых и студентов по актуальным проблемам теоретической, клинической и профилактической медицины, общественного здоровья и биологии.

Редакционная коллегия выпуска:

д-р мед. наук **Т. В. Пьянзова**, д-р мед. наук **Д. Ю. Кувшинов**,
канд. мед. наук **Н.А. Шабалдин**, канд. филол. наук **Л. В. Гукина**,
канд. мед. наук **М. В. Летаева**, канд. хим. наук **А.В. Суховерская**,
канд. мед. наук **М.А. Шмакова**, канд. мед. наук **К.В. Марочко**,
асс. **А.В. Лебедева**, асс. **Н.Е. Попова**

ISBN 978-5-8151-0305-4

© Кемеровский государственный
медицинский университет, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СЕКЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ» ЛЕБЕДЕВА А.А., САФОНОВ Р.А. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ КАК НОВОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	8
ШИРОКОВА В.В., ЧЕРНИКОВ Д.Е. ПРОФИЛАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	14
СЕКЦИЯ «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ» ТАГИНА Е.Г., ЭШМАМАТОВ М.Ш. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	20
СЕКЦИЯ «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ» ДОЛМАТОВА В.Ю., ПОПОВА Е.С., ФИРСОВА Е.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ COVID-19 НА ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ.....	26
ГЕРАСИМОВ А.М., САФИУЛЛИН И.Ф. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОДАГРЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	31
ГОРЛОВА В.А., РОГАЛИС А.В. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА..	36
ЗАЙЦЕВА Т.В., ПЛОТНИКОВА Е.С., РАШОЯН А.Г. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ I ТИПА. ВОЗМОЖНА ЛИ СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА?.....	42
ЕПИФАНЦЕВА С.А., КОРОСТЕЛЕВА А.И., СИДЕЛЬЦЕВА А.Г. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ ПРИ COVID-19.....	49
МИХАЛЬЦОВА О.Ю., ЖУРИН Н.В. ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.....	57
НЕПУРИНА А.С., ИЛЬИНА А.С., КУЖАКОВА Е.И. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА. ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПРОВЕДЕНИЯ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	65
ТИУНОВА К.Р., ПУШТАРЕКОВА А.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЭРБ ПО ДАННЫМ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРИЕМА.....	71
ШАТАЛИНА П. И., АВЕРКИЕВА Ю.В. МИКРОБИОМА И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	76
ШИБАРЁВ А.В., МАНАХОВ С.Ю. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ, ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ. МОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ?.....	81
СЕКЦИЯ «ГИГИЕНА. ЭКОЛОГИЯ. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» БОРОДАНОВ М.А., БОРЩЕВА В.Ю., БАЗАРОВА В.Э., ЕРЕМИНА К.Е., ЩЕРБАКОВА А.П., ГОЛОВИЧ В.В., САЛО М.И, ПРОПОВЕДНИКОВА Ю.А.,	

ОРГАНОВА Е.С., КУДРИНА А.Д. ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В АДАПТАЦИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.....	86
ВИТОВСКИЙ А.А., ВОРОБЬЕВ И.В., ИВАЦИН П.Н., РУБАШКО А.В., СОЛНЦЕВА Е.О., СОЛОДОВНИКОВА А.О. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ОБУЧАЕМОСТИ ПУТЕМ ФОРМИРОВАНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО МЫШЛЕНИЯ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.....	94
ДАУТОВ Р.Г., СИЛИНСКИЙ А.А., ОЛЕНДЕР А.В., ПЕРВУШКИНА А.С., ДОЛИДОВИЧ Н.М., ИВАНИКА В.А. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА. РОЛЬ МОДЕРНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ.....	103
ЕПАНЧИНЦЕВА Т.С. ОРГАНИЗАЦИЯ РЕЖИМА ПИТАНИЯ СТУДЕНТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ.....	112
НИКШИНА Д.А., ЧЕРНОУСОВ И.А. ПРОФИЛАКТИКА, КАК ЧАСТЬ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА: ВИДЫ, МЕТОДЫ, ЗНАЧИМОСТЬ.....	117
СЕКЦИЯ «КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»	
БОГДАНОВА М.Д., ЛАВРОВ А.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	124
ДОНИК И.Е., МЕДВЕДЕВА А.М. НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.....	127
ЗАВЬЯЛОВА Е.Е., КЛИМЕНКОВА А.В., МУЛЕРОВА Е.З. РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ШИЗОФРЕНИИ.....	133
КАЗАКОВА А.Е., ФИНАЕВА Д.И., ГАЗДИЕВ Р.М. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	137
МЕДВЕДЕВА А.Д., ВАТУТИНА Д.Д., ТАРАСОВА Д.В. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI.....	140
МИЦКИХ А.А., БОЧКАРЕВА С.А. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА.....	145
ЧАХЛОВА В.Ю., ЮРЧЕНКО Д.М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРИНЦИПАХ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	148
ЧАХЛОВА В.Ю., ЮРЧЕНКО Д.М. РОЛЬ COVID-19 В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	154
ЧЕРЕПКОВСКАЯ М. В., ЗАВЫРЫЛИНА П. Н. МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ.....	160

СЕКЦИЯ «МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ»	
КИРИЛЛОВА Е.В.	
АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАННОСТИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА ТРЕН rs2276064 В ЛОКАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ РОССИИ.....	167
КОУРОВА Н.И., ШИРОКОВА В.В.	
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ.....	169
МИХАЙЛОВА А.М., ТОПОЕВА Д.В.	
ГИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ.....	172
НИКИТИНА С. М., ЗАЛЯЛИЕВ Д. А.	
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЬБИНИЗМА.....	180
РОМАНОВА Е.Л.	
АССОЦИАЦИИ ПСОРИАЗА И ЗАВИСИМОСТЕЙ.....	188
СЕКЦИЯ «НЕВРОЛОГИЯ, НЕЙРОХИРУРГИЯ. МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ»	
ОЛЕНДЕР А.В., ПЕРВУШКИНА А.С.	
СИНДРОМ ВСТРЯХНУТОГО РЕБЕНКА.....	193
ШАЙХИСЛАМОВА М.Х.	
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕСТРУКТИВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ УХОДОВ И БРОДЯЖНИЧЕСТВА.....	202
СЕКЦИЯ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ. ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ»	
АЛКАЕВА А.И.	
КЕРАТОКОНУС. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ.....	206
ЕЛИСТРАТОВА А.А.	
ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ОРГАН ЗРЕНИЯ.....	216
ЖУКОВА Е.Э.	
ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА.....	224
ЗАКИС Д.А.	
НЕКРОТИЧЕСКИЙ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ) НАРУЖНЫЙ ОТИТ: СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.....	234
КОНОНЕНКО П.Д.	
ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ.....	240
КОРЧАГИНА Н.Е.	
АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С КОСОГЛАЗИЕМ.....	250
КРУЖАЕВ А.А.	
СВОЙСТВО АКАНТАМЁБЫ И ЕЕ МЕСТО В ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ..	260
МАЗАНОВА С.Х., СЕДОВА Д.Ю.	
БЛЕФАРОХАЛАЗИС. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ВИДЫ БЛЕФАРОПЛАСТИКИ.....	262
ОРЛОВА Е.В.	
АНОФТАЛЬМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ.....	270
ПОМЕШКИНА Е.Е., РАДЧЕНКО Т.В., ТРЕТЬЯК Е.А.	
ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПРЕПАРАТА «ЛОНГИЗАДА» ПРИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ РОГОВИЦЫ.....	280

СИМАКОВА И.О., ЗАЙКА А.М., НИКОЛАЕВА А.А. КРОССЛИНКИНГ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ.....	286
СЕКЦИЯ «ПАЗАРИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ»	
ВАСЕНИНА Д.М., МАКЕЕВА О.А. ТРУДНО ДИАГНОСТИРУЕМУЕ ПАЗАРИТОЗЫ.....	291
КОВРИЖНИКОВА А.С. СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАЗАРИТАРНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	298
КОНЕВ В. А., САФИУЛЛИН И. Ф. ГЕЛЬМИНТОЗЫ ПЛОТОЯДНЫХ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМИ.....	305
СЕКЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ»	
КОУРОВА Н.И., ШИРОКОВА В.В. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ.....	309
МИХАЙЛОВА А.М., ТОПОЕВА Д.В. ГИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ.....	312
СЕЛИНА Е.И., ЧЕРНИКОВ Д.Е. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	320
ТИХОНОВА Е.К., СКИПИНА А.Е. ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	327
ШИРОКОВА В.В., СЕМЕЙКИНА П.В. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПЕДИАТРИИ.....	333
СЕКЦИЯ «МИКРОБИОЛОГИЯ. ФТИЗИАТРИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ»	
ГАЛИМОВА Н.И., МАРУЕВ М.Б. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕГЕТИРУЮЩЕЙ ПИОДЕРМИИ И БОЛЕЗНИ БОУЭНА.....	339
ЛОНШАКОВА Т.Н. ПЕЧЕНЬ И COVID 19:ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	344
САВЕЛЬЕВА Н.А. ВЛИЯНИЕ FUSOBACTERIUMNUCLEATUMНА РАЗВИТИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....	353
СОЛОДОВНИКОВА А. О., РУБАШКО А. В, ВИТОВСКИЙ А. А. ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА COVID 19.....	361
ТИУНОВА К. Р. ЛЕЧЕНИЕ АЛОПЕЦИИ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	368
СЕКЦИЯ «СТОМАТОЛОГИЯ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ»	
БУКРЕЕВА А.В. ПРОБЛЕМА ПАРАФУНКЦИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ.....	371
ЕПИНИНА А.С., КОБЗЕВА И.В., ДОВУДОВА Д.Ш. ЭПУЛИС: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.....	374

ЗАПОРОЖЕЦ Н.К., ГЛУМОВ М.А., ЖЕВЛАКОВ А.А. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ГАЛЬВАНОЗА ПОЛОСТИ РТА.....	378
КИНЧАРОВА И.Д., МАГАМАЕВА Э.Р. ВОССТАНОВЛЕНИЕ РОЗОВОЙ ЭСТЕТИКИ В СТОМАТОЛОГИИ.....	382
КИНЧАРОВА И.Д., МАГАМАЕВА Э.Р., БУКРЕЕВА А.В. ПЛЕОМОРФНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ.....	385
КРУЦ А.М., ОГЛЫ С.П., ТРЕТЬЯКОВА В.С., КИСЕЛЕВА Л.Р. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА	389
МИРЗАХОДЖАЕВА Н.Ф. КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	393
СИЗОВА А.С. АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА <i>AMELX</i> С РАЗВИТИЕМ КАРИЕСА ЭМАЛИ.....	401
ХАУСТОВА А.С., ВНУКОВ А.Е. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КАРИЕСА ЗУБОВ.....	405
СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»	
ДЕНИСОВА А.С., КОМАРОВА В.А., ЯЦЫНА Д.С. АДАПТАЦИЯ СТУДЕНТОВ К ОБУЧЕНИЮ В ВЫСШЕМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ.....	409
ЕВСЕЕВА Е. А., ВОЛКОВА М. С. ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ α – АМИЛАЗЫ СЛЮНЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СТРЕССА.....	416
КОВРИЖНИКОВА А.С., НИКШИНА Д.А., ЧЕРНОУСОВ И.А. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОСМИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ.....	418
ЛЕВИЦКАЯ В.Д., ЗОЛОТУХИНА А.А., НЕВЕРОВА Е.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНСЕКТОАКАРИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА (ЦИПЕРМЕТРИН) В ОТНОШЕНИИ АКАРИФОРМНЫХ КЛЕЩЕЙ <i>PSOROPTESBOVIS</i> (ACARI: PSOROPTIDAE).....	423
МИРЗОЕВА С.В., СЮЭ-ВЫЙ-ЧИН Е.Р. ФИЗИОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЛИЧНОСТИ.....	427
ПАНИНА П.Д., БУДЕРКИНА Т.О. ЭПИГЕНЕТИКА СТРЕССА.....	437
СЕКЦИЯ «ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»	
ПИРОЖКОВА А.Д. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» В КУЗБАССЕ ЗА 2021–2022 ГОДЫ.....	443

**СЕКЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ»**

ЛЕБЕДЕВА А.А., САФОНОВ Р.А.

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ КАК НОВОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Кафедра фармакологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.ф.н., доцент В.В. Халахин

LEBEDEVA A.A., SAFONOV R.A.

THE PLACE OF IMMUNOSTIMULANTS IN PEDIATRIC PRACTICE

Department of Pharmacology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Ph.D., Associate Professor V.V. Khalakhin

В настоящее время статистика по бронхо-легочным инфекциям у детей стремительно растет вверх и в большинстве случаев носит рецидивирующий характер, сопровождаясь дисфункцией иммунной системы. В связи с этим растет и тенденция к применению антибиотикотерапии в детской практике, что создает благоприятную среду для выработки антибиотикорезистентности отдельных видов микроорганизмов.

Известно, что у детей иммунная система высоко восприимчива к любым инфекциям, это обусловлено отсутствием иммунологической памяти от предыдущих контактов с патогенами. И основной целью применения иммуномодуляторов является повышение эффективности противоинфекционной защиты у детей.

Эта проблема обуславливает создание новых методов профилактики и лечения как острых, так и хронических бактериальных инфекций дыхательных путей. Одним из таких методов на сегодняшний день является применение иммуностимуляторов в педиатрической практике, которые применяются для предотвращения тяжелых респираторных заболеваний.

Материалы и методы

Изучение и анализ научной литературы, статей и монографий с последующим обобщением полученной информации. В качестве источников были использованы следующие интернет ресурсы: эл. библиотека «Киберленинка», справочник лекарственных препаратов «Видаль», информационный международный портал «PubMed», рубрикатор клинических рекомендаций и государственный реестр лекарственных средств РФ.

Обсуждение

Иммуномодуляторы – лекарственные вещества, обладающие иммуностимулирующей, которые в терапевтических дозах способны восстанавливать функции иммунной системы. В последние 10 лет применение их в педиатрической практике быстро растет, а научные обоснования их применения остаются неоднозначными. Это вероятно связано с недостаточным изучением механизмов действия и эффективности [1,2,3,4].

В реестре ЛС по запросу иммуномодуляторов можно найти такие препараты как Онкаспар (Дата регистрации: 04.02.2022) где активным веществом является Пэгаспаргаза. Оказывает противоопухолевое и иммуномодулирующее средство

Плериксафор Дж (Дата регистрации: 16.08.2022), активное вещество: плериксафор, представляет собой производное бицилина и является селективным обратимым антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора.

Тимоген (Дата регистрации: 13.02.2023). Активное вещество: альфа-глутамил-триптофан. Оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма. Стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения. Улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Усиливает экспрессию дифференцировочных рецепторов на лимфоцитах, нормализует количество Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями.

Циклоферон (Дата регистрации: 03.06.2022). Активное вещество: меглюмина акридонацетат

Цитовир-3 (Дата регистрации: 09.01.2023). Активное вещество альфа-глутамил-триптофан

Иммуномодуляторы используются для неспецифической регуляции иммунной системы.

В этой работе состоятельность применения иммуностимуляторов будет рассмотрены на основе популярного препарата Пидотимод и Кагоцел которые используются в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций.

Пидотимод (3-L-пироглутамил-L-тиазиолидин-4-карбоновая кислота) – это синтетическая дипептидная высокоочищенная молекула. Обладает высокой биодоступностью (43-45) при пероральном использовании; пик концентрации в плазме крови достигается через 1,5 часа после приема. Период полураспада – 4 часа, с мочой выводится 95% вещества [5].

Механизм действия Пидотимода заключается в стимулировании дендритных клеток к созреванию и высвобождению ими провоспалительных молекул, стимулируя пролиферацию и дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1, повышении экспрессии коstimуляторных молекул CD83 и CD86, повышении функции

естественных клеток-киллеров, подавлении апоптоза тимоцитов и способствовании фагоцитозу.

Также в литературе представлены исследования по оценке влияния Пидотимода на иммунную систему. Результаты показывают, что препарат способен подавлять главный регулятор воспалительной реакции, связанный с тяжелым рецидивирующим бронхиолитом у детей – моноцитарный хемотаксический белок-1.

Основываясь на статистических данных экспериментов, в которых одной группе болеющих детей давали плацебо, а другой Пидотимод, можно проследить тенденцию к улучшению качества лечения при использовании иммуностимулятора. Так гиперпирексия исчезала на 1,5 дня раньше, антибиотикотерапия прекращалась на 2,5 дня раньше, сокращалась длительность госпитализации, период возвращения до нормальной активности был на 2,2 дня короче [6].

Оценка состоятельности использования иммуномодуляторов будет рассмотрен на основе Пидотимода. При исследовании первого было представлено 29 контролируемых испытания с общим составом 4 344 педиатрических пациента. По данным исследования сделаны следующие ключевые выводы:

При приеме Пидотимода наблюдается сокращение таких симптомов, как лихорадка, интоксикация и кашель

Произошло увеличение сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) в крови

А также существенно снизилось количество рецидивов респираторных инфекций [7].

Сегодня в ряд иммуностимулирующих препаратов в лечении и профилактике ОРЗ ведущее место заняли индукторы эндогенного интерферона — поколение препаратов универсально широкого спектра действия (арбидол, амиксин, неовир, циклоферон и др.) [8].

Интерфероны - мультигенное семейство индуцибельных цитокинов, обладающих противовирусной, антипролиферативной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью.

На данный момент известно более 20 интерферонов, различных по структуре, биологическим свойствам и механизму действия. IFN подразделяют на три типа:

Тип I - вирусный интерферон, включает IFN-а (лейкоцитарный, синтезируется активированными моноцитами и В-лимфоцитами), IFN-б (фибробластный, синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками, макрофагами), IFN-ω, IFN-κ;

Тип II - иммунный, включает IFN-γ (синтезируется активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками);

Тип III - был обнаружен позже типа I и типа II, информация о нем свидетельствует о важности IFN типа III в некоторых видах вирусных

инфекций.

Регуляция иммунного ответа цитокинами, в том числе интерферонами, происходит по эстафетному принципу, воздействие цитокина на клетку вызывает образование ею других цитокинов - цитокиновый каскад.

Исходя из вышесказанного, отдельные интерфероны не обладают прямым противовирусным эффектом, они скорее белки-регуляторы, которые запускают регуляторные каскады по всем направлениям[9]. Действие этой системы направлено на распознавание и уничтожение любой генетически чужеродной информации: вирусов, бактерий, патогенных грибов, опухолевых клеток. Фактически — это мощнейший регулятор клеточной активности и апоптоза с цитостатическими эффектами.

Как видно Уровень интерферона в крови — это сложнейшая система, дающая сигнал к запуску процесса иммунного ответа, связующее звено врождённого и приобретённого иммунитета, но добавление интерферона в организм не означает, что иммунитет будет «сильнее».

И неконтролируемое применение препаратов интерферона имеет массу побочных эффектов, например, один из метаанализов, показывает, что сочетание рибавирина с интерфероном вызывает тяжёлую депрессию у 25% пациентов [10]. Кроме этого побочные эффекты включают такие неприятные вещи, как гематотоксичность, гриппоподобный синдром, повышение печёночных трансаминаз и обмороки. До 1% пациентов получают тяжёлые осложнения, которые могут угрожать жизни. Они связаны с аутоиммунным поражением щитовидной железы, почек, сердца и других органов. Может развиваться интерстициальный фиброз лёгких. Именно поэтому стоит назначить этот класс препаратов в редких случаях и только под пристальным контролем врача.

Одним из часто назначаемых индукторов интерферона в России является Анаферон (Дата регистрации: 11.12.2019). Действующим веществом Анаферона являются антитела к гамма-интерферону человека, полученные в кролике, в разведениях С12, С30 и С200. Нет достаточной научной базы, чтобы понять каким образом антитела к интерферону могут оказать помощь в профилактике или лечении гриппа и ОРВИ, но несложный расчет показывает, что одна молекула этого действующего вещества содержится в ста миллионах таблеток, что по своей сути является плацебо.

Другим отечественным индуктором интерферона является Кагоцел (Дата регистрации: 19.11.2007). Активное вещество представляет собой натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемых из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза. Кагоцел вызывает синтез эндогенных ИНФ- α , - β и - γ в близких по физиологическим титрах с пиком активности через 24-

48 часов с последующей циркуляцией более 5 дней.

Согласно исследованиям где участвовало 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых на момент поступления были клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции, симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5 дню терапии у 28 (93,4%) больных, продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем, 1,8, а интоксикации — 1,46 дней, $p < 0,05$. У получавших плацебо, симптомы интоксикации сохранялись до 5 дня терапии у 10% больных, при средней их продолжительности до 2,7, а лихорадки — до 3,5 дней ($p < 0,05$). При оценке препарата была использована база клинических исследований с общим составом 60 педиатрических пациента. По данным исследования сделаны следующие выводы:

При приеме Кагоцела наблюдается сокращение таких симптомов, как лихорадка и интоксикация.

Происходит увеличение ИНФ- α , - β и - γ в близких к физиологическим титрах.

Данные исследования показывают несостоятельность применения препарата наряду с антибиотикотерапией, так как доказательной базы очень мало, а по данным имеющихся исследований нельзя сделать вывод о побочных эффектах, о рецидивирующих инфекциях и о возможных имеющихся иммунодефицитных состояниях данных больных.

Тогда один вопрос, почему в нашей стране применение иммуномодуляторов растет с каждым годом, и как на это смотрит мировое сообщество[11].

Существует 4 сегмента рынка иммуностропных лекарственных препаратов:

- 1) иммуносупрессанты;
- 2) вакцины-иммуностимуляторы для активной антигенспецифической терапии;
- 3) иммуномодуляторы для пассивной (заместительной) терапии — терапевтические моноклональные антитела, эффекторные цитокины, внутривенные иммуноглобулины человека, компоненты комплемента и др.;
- 4) иммуномодуляторы для активной антигеннеспецифической терапии, более известные в мире как адьюванты

Первые 3 группы включают в основном зарубежные препараты, прошедшие международную регистрацию. Их рынок в России незначительно отличается от мирового. Основная причина — дороговизна препаратов. Совсем другая ситуация наблюдается в России на рынке иммуномодуляторов. Особое внимание привлекает изобилие препаратов данной группы и их преимущественно отечественное происхождение. Из 468 зарегистрированных в стране иммуностропных средств более 120 относятся к 4-й группе и 80% из них являются российскими разработками,

не представленными на рынке за рубежом [12]. А также настораживает то, что иммуномодуляторы 4-й группы в последние годы вышли по объемам продаж в России на 3-е место среди лекарственных препаратов второй линии, уступая только антибиотикам и витаминам.

За рубежом показанием для назначения иммуномодуляторов 4-й группы являются вторичные иммунодефициты. По определению международных иммунологических организаций, вторичные иммунодефициты — достаточно редкие патологические состояния (не входящие в МКБ-10), обусловленные ограниченным спектром этиологических факторов. Нельзя сказать, что вторичные иммунодефициты в России вышли на лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения, а значит спектр состояний для назначения этих препаратов в нашей стране значительно шире [13].

Связано это с тем, что у нас значительно сниженный по сравнению с европейскими странами и США объем доклинических и клинических исследований, необходимых для государственной регистрации лекарственных препаратов в России. Второй же причиной являются рекламные компании, которые не включают в инструкцию точных молекулярных механизмов действия, не разбивают препараты на группы по точкам их приложения в иммунной системе и создается впечатление, что «все помогает от всего».

Выводы

Совокупность имеющихся данных различных источников и исследований позволяет сделать вывод о несостоятельности применения иммуномодуляторов в борьбе с антибиотикорезистентностью. А также о назначении их для профилактики и лечения инфекционных заболеваний в педиатрической практике.

Применение иммуностимулятора совместно с антибиотикотерапией несколько сокращает сроки применения антибиотиков, но не отменяет их полностью.

Еще одним пунктом является отсутствие включения иммуностимулирующих препаратов в клинические рекомендации, что говорит о их незначительном вкладе в процесс выздоровления либо его отсутствии. Сокращение времени симптомов интоксикации и лихорадки так же довольно низкие, из чего следует, что главным звеном лечения ОРВИ иммуномодуляторы являться не могут.

Литература / References

1. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Торус Пресс, 2014
2. Косимов З.О., Халилов А.Н. Иммунологические препараты // Экономика и социум. 2022. №12(103)Ч1. С.662-665.
3. Ирбутаева Л.Т., Шарипов Р.Х., Расулов А.С., Расулова Н.А.,

Ахмедова М.М. Продуктивность применения иммунокорректирующей терапии в лечении и профилактике часто болеющих детей // Медицинские науки. 2020.С.76-84

4. Ирбутаева Л.Т. Иммунокорректирующая терапия в оптимизации процесса лечения и профилактики заболеваний у часто болеющих детей // Молодой ученый. 2020.№ 7(297). С.296-297.

6. Морозова С.В., Селезнева Л.В. Возможности применения иммуномодуляторов мультинаправленного действия при острых и рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей // Медицинский совет. 2021.№4(89-85). С.89-94

7. Туйчиев Г. У. Новый иммуномодулятор имунорикс: патологическое обоснование применения имунорикса при ОРВИ у часто болеющих детей // Экономика и социум 2021. №1(80)Ч.2. С.516-52

8. Мизерницкий Ю.Л. Современные интерферонотерапевты при острых респираторных вирусных инфекциях у детей//Медицинский совет. 2015. № 14 С.81-83

9. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. Otolaryngol Pol. 2018;72(5):1-8.

10. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(3):198-209.

11. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory Tract Infections and the Role of Biologically Active Polysaccharides in Their Management and Prevention. Nutrients. 2017 Jul 20;9(7):779.

12. Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagotsel v terapii gripa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii: analiz i sistematizatsiia dannykh po rezul'tatam doklinicheskikh i klinicheskikh issledovaniĭ [Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials]. Ter Arkh. 2017;89(8):113-119.

13. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность // Горячие точки иммунологии. 2020. №2 С. 101-106.

ШИРОКОВА В.В., ЧЕРНИКОВ Д.Е.

**ПРОФИЛАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Кафедра фармакологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель - к.фарм.н., доцент В.В. Халахин

SHIROKOVA V.V., CHERNIKOV D.E.
**PREVENTION OF GASTROENTEROLOGICAL LESIONS IN
CARDIAC PATIENTS**

*Department of Pharmacology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: PhD, Associate Professor, V.V. Halahin

Введение

С каждым годом, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжает расти и остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира. Наиболее часто, в кардиологии, среди препаратов применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), прием которой приводит, к повреждениям слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желудочно-кишечным кровотечениям (ЖКК). Опасность желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), возрастает в 3–5 раз. До 40–50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений бывают обусловлены приемом НПВП. В статье представлен анализ современных препаратов и оценка их эффективности в профилактике поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, у кардиологических больных.

Материалы и методы

Произведен обзор современной научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций. Проанализированы разные препараты и их эффективность профилактического лечения.

Результаты

С каждым годом растет количество людей с сердечно - сосудистыми заболеваниями. По данным Росстата известно, что в формировании числа общей смертности в Российской Федерации более 57% от этого числа приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы [3]. В основе преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве случаев лежит атеросклероз и атеротромбоз, которые в зависимости от своего местоположения приводят к различным патологиям, также в медицинском сообществе ударными темпами развиваются эндоваскулярная и кардиохирургия, которые несмотря на свою гуманную цель, ведут к нарушению целостности эндотелия естественного сосудистого русла. Именно поэтому крайне важны первичная и вторичная анти тромботическая профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. При проведении клинических исследований известно 2105 случаев острого кровотечения и перфораций за пять лет у пациентов, поступающих в мадридские клиники, в том числе принимающих защищенные формы АСК, и сравнив их с 11 500 контрольных случаев при приеме обычной формы АСК. В первой группе 287 (13,6%) человек длительно принимали

АСК в кишечнорастворимой оболочке, во второй группе — 837 (7,3%) человек получали простые формы АСК [3]. При длительной терапии кишечнорастворимыми формами АСК тяжелые осложнения в ЖКТ в данном исследовании наблюдались даже чаще, чем при терапии обычной АСК. Очевидно, что применение кишечнорастворимых форм АСК не решает полностью проблему ее побочных действий. Это во многом может быть также связано с системными эффектами АСК, такими как индукция апоптоза клеток, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов, защищающих слизистую ЖКТ.

Пациенты продолжительное время принимающие АСК, часто подвергались развитию эрозивного эзофагита - 22%, язв пищевода - 0,9%, эрозий желудка и/или ДПК - 63,1%, язв желудка и/или ДПК - 40%. При этом риск гастродуоденальных кровотечений достигает 8% [5].

Обсуждение

Из огромного числа фармакологических препаратов в настоящее время для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний используют антиагреганты и статины, которые способны снижать риск развития ССЗ заболеваний и осложнений. Однако при применении этих препаратов возникают осложнения в виде эрозивно-язвенных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечных кровотечений.

Механизмы развития гастроэнтерологических поражений многообразны. Установлено, что АСК, НПВП и ингибиторы циклооксигеназы подавляют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который имеет два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Подавление активности изомера ЦОГ-1 препятствует образованию простагландинов в слизистой оболочке желудка, а также ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов ведет к нарушению их функции, что способствует высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. В то время как ингибирование активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов [3].

В качестве основного антиагреганта при различных сердечно-сосудистых заболеваниях долгое время применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). Однако длительное применение данного препарата, вызывает различные поражения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, как с проявлением признаков диспепсии так и без [8,9]. Опасность монотерапии АСК заключается в повышении риска осложнений в виде желудочно-кишечных кровотечений и перфораций у пациентов. Для повышения безопасности длительного применения АСК, были созданы так называемые защищенные формы АСК, к которым относятся кишечнорастворимую и буферные формы. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин Кардио), благодаря которой устойчива к воздействию кислой среды в желудке, поэтому всасывание начинается в кишечнике. Буферная форма (Кардиомагнил) представляет

собой сочетание ацетилсалициловой кислоты и антацида, который обладает гастропротективным действием. Механизм действия буферных форм на примере Кардиомагния: благодаря гидроксиду магния происходит инактивация соляной кислоты в желудке, т.к. кислота и щелочь образуют вместе буферную смесь, а буферные смеси являются рН-постоянными. При этой постоянной рН, АСК почти сразу всасывается и не обладает местным раздражающим действием, что позволяет снизить вероятность поражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Кроме того, гидроксид магния обладает обволакивающим действием, нейтрализует лизолейцин и желчные кислоты, которые оказывают неблагоприятное действие на слизистую ЖКТ. Безусловно, есть пациенты, у которых развитие гастропатий, индуцированных приемом ацетилсалициловой кислоты, изначально повышено – это люди страдающие язвенной болезнью, пожилые люди и люди, принимающие НПВС или кортикостероиды. Такие осложнения связаны с механизмом действия АСК. Пациенты продолжительное время принимающие АСК, часто подвергались развитию эрозивного эзофагита - 22%, язв пищевода - 0,9%, эрозий желудка и/или ДПК - 63,1%, язв желудка и/или ДПК - 40% [2]. При этом риск гастродуоденальных кровотечений достигает 8%. Также, основываясь на результатах клинических исследований видно, что у больных, получающих аспирин в течение 3 месяцев, абсолютный риск развития желудочного кровотечения и перфорации язв составляет 2%, в то время как у пациентов, принимавших аспирин в течение года и более - 5%. Поэтому, основываясь на клинических рекомендациях, для профилактики ЖКК целесообразно назначать АСК совместно с ингибиторами протонной помпы (ИПП). К ИПП относятся омепразол, пантопразол, рабепразол, декслансопразол и эзомепразол. Такая схема использования АСК позволяет сохранить необходимый эффект от ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта и предотвратить ее ulcerогенное действие. Так ИПП могут рассматриваться, как препарат для профилактики поражений верхних отделов ЖКТ и ЖКК у кардиологических больных (ацетилсалициловая кислота+ИПП). Вариант использование иного антиагреганта в виде клопидогрела, который является пролекарством, не позволяет полностью исключить желудочно-кишечное кровотечение у больных, которые уже имеют эрозивно-язвенные изменения или ранее переносили ЖКК [6]. Стоит отметить, что у пациентов с гастроэнтерологическими осложнениями в анамнезе, применение (АСК+ИПП) оказалось безопаснее в сравнении с монотерапией клопидогрелом. Статистика показывает, что количество повторных кровотечений на фоне приема (АСК+ИПП) составляет 0,7%, а при приеме клопидогрела 8,6%. Это было показано в мета-анализе 2 небольших исследований, включавших 490 больных, перенесших ЖКК на фоне приема низких доз АСК. Риск повторных кровотечений на фоне терапии

ИПП оказался намного ниже, чем на фоне терапии клопидогрелом. Схема назначения клопидогрела в комбинации с ИПП нежелательна, в настоящее время признана не оправданной, в связи с нежелательным воздействием ИПП на клопидогрел в виде уменьшения его антиагрегантного эффекта, через подавление ингибитором протонной помпы, изофермента CYP2C19 цитохром P450, который активирует клопидогрел. Такое взаимодействие клопидогрела с ИПП подтверждено ретроспективным исследованием за 2018 год, в котором у 16 690 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших терапию клопидогрелом (9862 больных) и клопидогрелом в сочетании с ИПП (6828 больных) оценили частоту сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после оперативного вмешательства. У больных, получавших только клопидогрел, частота сердечно – сосудистых событий составила 17,9%, в то время как у больных, получавших клопидогрел и ИПП – 25% [3,7]. Так в современное время факт необходимости применения ИПП для профилактики поражения ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений у больных с высоким риском кровотечений не ставится под сомнение, при выборе подходящего препарата. Однако применение ИПП не является абсолютным способом профилактики повреждений ЖКТ. Так например, при приеме антикоагулянтов, исходной анемии у больных, употребление никотина, наличие в анамнезе хронического гастрита, несмотря на профилактическую терапию, сохраняется вероятность гастроэнтерологических осложнений, а также ИПП способны снижать эффективность некоторых препаратов. Более безопасный и эффективный препарат для профилактики повреждения ЖКТ у кардиологических пациентов, относительно недавно появившийся препарат под название ребамипид, который обладает гастропротекторным свойством. Он повышает содержание простагландина E2 (PGE2) в слизистой оболочке желудка и повышает содержание PGE2 и PGI2 в содержимом желудочного сока, что обуславливает улучшение кровотока, снижение проницаемости слизистой оболочки, повышение секреции желудочной слизи, усиление экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов в нормальной и поврежденной СО желудка и кишечника. Препарат эффективен для применения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и другими препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Помимо вышеперечисленных препаратов, в соответствии с клиническими рекомендациями, применяется мизопропрост. Мизопропрост, аналог простагландина E1, представляет собой рацемат четырех стереоизомеров. При введении он быстро деэтерифицируется до своей активной формы, мизопропровой кислоты. Синтетический аналог простагландина E1. Оказывает цитопротекторное действие, связанное с увеличением образования слизи в желудке и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка. Оказывая непосредственное влияние на

париетальные клетки желудка, мизопростол подавляет базальную, ночную и стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию. Обладает желудочно-кишечной защитной и утеротонической активностью. Несмотря на оказываемый эффект, в сравнении с ребамипидом, мизопростол оказывает более выраженные побочные эффекты. А также частота поражений ЖКТ при терапии мизопростолом больше почти в 2 раза. Согласно клиническими рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации для профилактики связанных с НПВП-гастропатий в настоящее время применяются следующие методы: назначать минимально эффективные дозы препаратов (АСК не более 75 мг/сут.); назначение наименее ulcerогенных неселективных НПВП в минимальной эффективной суточной дозе; применение буферных форм ацетилсалициловой кислоты, например Кардиомагнила; комбинация неселективных НПВП с ИПП, комбинация неселективных НПВП с мизопростолом; применение селективных ингибиторов ЦОГ-2; при высоком риске развития осложнений используется комбинация селективных ингибиторов ЦОГ-2 с ИППН или мизопростолом, комбинация АСК, или НПВП с ребамипидом [4,7].

Выводы

Наиболее востребованными препаратами, для предотвращения гастроэнтерологических осложнений, являются ингибиторы протонной помпы. Но в настоящее время, препарат ребамипид — современный гастро- и энтеро-протектор, не уступает по эффективности ингибиторам протонной помпы. Его защитные свойства распространяются на все отделы ЖКТ. А также по сравнению с другими препаратами, ребамипид оказывает наименьшее побочное действие на организм.

Список литературы

1. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Кудрявцева Н. А. Профилактика гастроэнтерологических осложнений при лечении больных кардиологического профиля. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. (6). С. 120-125
2. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Боровков Н.Н., Иванченко Е.Ю., Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции //Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 25-29.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по

диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2016.

4. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. Российский кардиологический журнал. – 2021. 26(6). С. 44-65

5. Минушкина Л.О. Основные подходы к профилактике поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у кардиологических больных ООО "Русский Медицинский Журнал" // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 9. – С. 12-16.

6. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные межлекарственными взаимодействиями: акцент на желудочно-кишечные кровотечения. Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. 7(2). 65-71.

7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. – 2020.

8. Iwamoto, Junichi et al. "Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy." *World journal of gastroenterology* vol. 19,11 (2013): 1673-82.

9. Vaduganathan, Muthiah et al. "Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 67,14 (2016): 1661-71.

СЕКЦИЯ «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ»

ТАГИНА Е.Г., ЭШМАМАТОВ М.Ш.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЫ МАТКИ УЖЕНЦИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра морфологии и судебной медицины

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

TAGINA E.G., ESHMAMATOV M.SH.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF UTERINE MYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Department of Morphology and Forensic Medicine

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Yu.A. Gorbaneva

Миома матки – это часто встречающаяся доброкачественная,

моноклональная, хорошо отграниченная капсулированная опухоль женской репродуктивной системы с высокой распространенностью во всем мире. По имеющимся данным, ее частота составляет 20-44% среди женщин репродуктивного возраста и 0,5-6% среди беременных женщин. В современных условиях в связи с тенденцией к поздней реализации женщинами репродуктивной функции частота сочетания миомы матки и беременности возрастает.

Данная патология чаще всего встречается у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, однако в 3,3-7,8% случаев миома матки диагностируется у женщин моложе 30 лет [9, 3].

По локализации патологического процесса выделяют миому тела матки, которая встречается в 95% случаев и миому шейки матки - в 5% случаев.

По отношению к миометрию различаются следующие варианты роста миоматозных узлов:

-субсерозная (подбрюшинная) - узел располагается под поверхностью серозной оболочки и рост происходит по направлению к брюшной полости;

-интрамуральная (интерстициальная, межмышечная) - опухоль располагается в толще миометрия;

-субмукозная (подслизистая) – разрастание миомы внутри эндометриальной полости.

В течение долгого времени миома матки являлась одной из главных причин гистерэктомии во всем мире [9, 12]. В России данная патология составляла 50-70% случаев всех гистерэктомий [9]. Данная манипуляция отрицательно сказывалась на психическом состоянии пациенток. В связи с этим в современной гинекологической практике разработаны методы органосохраняющих и менее травматичных оперативных вмешательств [5, 14, 15].

Материалы и методы

Общенаучный метод, анализ научных публикаций из электронных баз данных PubMed, eLIBRARU, КиберЛенинка за последние 10 лет.

Результаты

Изучению морфологии миомы матки было посвящено большое количество исследований, что подтвердило моноклональное происхождение миоматозных узлов, то есть опухоль растет из одной клетки-предшественницы. У одной женщины могут встречаться миомы с различными вариантами мутаций, но однотипными в пределах одного узла [8].

Основой миоматозных узлов являются пучки гладкомышечных клеток, которые располагаются хаотично и ограничены сосудисто-соединительнотканной капсулой. В морфогенезе миомы матки выделяются 3 последовательные стадии: 1) образование зачатка (активной зоны) в

миометрии в виде периваскулярных клеточных муфт с усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток с активированным клеточным метаболизмом; 2) рост опухоли без признаков дифференцировки; 3) рост опухоли с дифференцировкой, созреванием и постепенным фиброзированием [4, 8].

Гистологически миома матки может быть “простой”, представляющей вариант классической миомы без пролиферации опухолевых миоцитов, и “пролиферирующей”, характеризующейся высокой пролиферативной активностью и наличием очагов пролиферации клеток.

На кафедре патологической анатомии “Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова” (2019 г.) были проведены морфологические исследования удаленных препаратов матки у больных с миомой.

Простая миома матки представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с отчетливыми границами, которые чаще являются единичными. Микроскопическая картина миомы характеризуется переплетающимися короткими пучками гладкомышечных клеток с прослойками зрелой соединительной ткани, содержащей большое количество коллагеновых волокон. От окружающего миометрия узел отделяется псевдокапсулой, которая представлена прилежащим сохранным миометрием. В состав псевдокапсулы входят артерии, артериолы, капилляры, венулы, вены и прослойки разрыхленной соединительной ткани. Миоциты гипертрофированы, имеют вытянутую веретенообразную форму. Ядра миоцитов вытянуты с тупыми концами. Фигуры митоза и клеточная атипия отсутствуют.

Строма хорошо развита и представлена компонентами экстрацеллюлярного матрикса с большим количеством коллагеновых волокон, окрашиваемых по Ван-Гизону в красный цвет; фиброцитами и фибробластами, а также имеется небольшое количество сосудов синусоидного типа, часто со склерозированными стенками. В ткани опухоли наблюдаются вторичные изменения в виде отека, очагов некроза, гиалиновой дистрофии и воспалительной инфильтрации.

Следовательно, рост простых миом матки осуществляется за счет гипертрофии миоцитов, вторичных изменений и стромообразования. Строма считается зрелой, поскольку в образовавшейся соединительной ткани большое количество клеток фибробластического типа и коллагеновых волокон.

Клеточные миомы матки пролиферативного типа макроскопически имеют вид узлов из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами, которые чаще являются множественными. Микроскопически миомы представлены плотно расположенными плохо контурируемыми пучками гипертрофированных миоцитов округлой

формы с крупными гиперхромными ядрами вытянутой формы. От окружающего миометрия клеточные миомы отделены выраженной псевдокапсулой. Признаки атипизма клеток и фигуры митозов отсутствуют. Спецификой данного типа является большая плотность круглых гипертрофированных миоцитов. Участки с наибольшим числом клеток отслеживаются вокруг сосудов в виде периваскулярных муфт.

Строма клеточных миом менее развита по сравнению с простыми. Она состоит из тонких фиброзных септ и сосудов капиллярного и синусоидного типа. Коллагеновые волокна при окраске по Ван-Гизону распределяются неравномерно в виде тонких пучков. Вторичные изменения встречаются редко в виде небольших очагов некроза, гиалиноза, миксоматоза.

Митотически активная миома матки пролиферативного типа макроскопически представляется узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с отчетливыми границами, которые чаще являются множественными. Данный тип характеризуется наличием гипертрофированных миоцитов и незрелой сосудистой стромы. В отличие от простой и клеточной миом наблюдаются фигуры митоза. Митотическая активность наблюдается в виде отдельных очагов пролиферации, которые локализуются вокруг сосудов синусоидного типа, так называемых зон роста.

Строма слабо развита, в ней преобладают сосуды капиллярного и синусоидного типа. Коллагеновые волокна и клетки фибробластического ряда формируют редкие и тонкие пучки в ткани опухоли. Вторичные изменения встречаются очень редко.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что морфологические варианты миомы матки имеют различия не только в паренхиматозном, но и в стромальном компоненте [7].

Обсуждение

На современном этапе имеется большое число концепций причин формирования миомы матки. Согласно сведениям современных исследований, одним из механизмов развития патологического процесса считаются эпигенетические изменения генов. Под воздействием неблагоприятных факторов (ишемия, влияние активных радикалов кислорода в условиях оксидативного стресса, влияние цитокинов и др.) происходят хромосомные абберации, которые вызывают пролиферацию мышечной клетки, а также мутации генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку миоцитов [3]. Рост опухоли связан как с высокой пролиферацией, так и с низким индексом апоптоза клеток, что контролируется иммунной системой организма, поэтому формирование миоматозного узла сочетается с изменениями иммунных механизмов. [14]. В ряде исследований были получены данные, показывающие, что в миоматозных тканях присутствует повышенная экспрессия ингибитора

апоптоза - протоонкогена Bcl-2 и регулятора клеточной пролиферации – Ki-67 [2]. Кроме того, подтверждена зависимость роста миомы матки от половых гормонов, о чем свидетельствует увеличение распространенности патологии у девочек после менархе, увеличение ее размеров в период беременности и регрессия миоматозных очагов в менопаузальный период.

Эстроген и прогестерон оказывают комплексное действие на ткани-мишени через специфические рецепторы. Исследование миоматозной ткани показало наличие клеточных популяций, которые обладают свойствами стволовых клеток-предшественников и проявляют пролиферативную активность в присутствии половых гормонов. Вместе с тем было выявлено, что количество рецепторов половых гормонов в миоматозной ткани намного выше, чем в нормальной миометрии [10, 13].

Действие эстрогена на рост миомы может быть прямым или опосредованным путем влияния на факторы роста. Прогестерон действует только опосредованно через эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста I (IGF I), а также рецепторы эстрогена. К тому же, действие прогестерона направлено на ингибирование апоптоза в миоматозных узлах [2, 13].

Еще одной причиной развития миомы матки является ангиогенез. Активаторами ангиогенеза являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР-А), основной фактор роста фибробластов (ФРФ-2) и ангиогенин, регуляция которых осуществляется по половым гормонам [3].

Условиями для развития миомы матки могут являться: возраст 40-50 лет; повреждения миометрия при инвазивных манипуляциях (медицинские аборты); воспалительные заболевания половой системы; гинекологические заболевания, сопровождающиеся гормональным дисбалансом (эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, патология эндометрия, позднее наступление менархе, обильные менструации и др.); эндокринные нарушения (сахарный диабет, патология щитовидной железы, ожирение); соматические заболевания (чаще всего сердечно-сосудистые); нереализованная репродуктивная функция; стресс и др. [8, 3, 16].

Также существует множество теорий патогенеза миомы матки, из которых наиболее распространенными считаются:

1. При повреждающем действии экзо- и эндогенных факторов возникает нарушение локального кровообращения и ишемия, которые приводят к дистрофическим изменениям вегетативной нервной системы и микроциркуляторного русла матки. Миогенные элементы в денервированных участках сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать и образуют миоматозный зачаток [1].

2. Мезенхимальная теория говорит о том, что низкодифференцированные клетки, которые после этого пролиферируют и преобразуются в гладкомышечные клетки матки, во время

внутриутробного развития имеют риск воздействия различных факторов, поступающих из организма матери (половых гормонов, факторов роста). В итоге эти измененные клетки становятся предшественниками миомы матки. Клетки-предшественники сохраняются в миометрии и активируются после менархе. В последующем их рост продолжается под действием половых гормонов [4, 6].

Выводы

Таким образом, миома матки представляет собой доброкачественную, моноклональную опухоль, развивающуюся из гладкомышечных клеток. Проведенный анализ источников литературы показал, что миома матки является полиэтиологичным заболеванием и может развиваться по различным патогенетическим механизмам. Изучение морфологических особенностей и вариантов роста опухоли дает основание для лечения миомы матки не оперативными вмешательствами, а применением медикаментозных средств, способствующих ингибированию процессов пролиферации, неоангиогенеза, экспрессии факторов роста и стимулированию апоптоза в ткани миомы.

Литература / References:

1. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация // Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015. – 95 с.
2. Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза // МиД. 2019.
3. Гетажеев, К. В. Миома матки. Патогенетические основы и профилактика // Молодой ученый. 2019. № 27 (265). - С. 60-61.
4. Клыкова О.В. Клинико-иммунологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения в репродуктивном возрасте // Автореф. дис. .. канд. мед. наук. Самара, 2019.
5. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение // Информационный бюллетень - Москва: Ред. журн. StatusPraesens, 2014. - 22, [1] с.
6. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология // Клинические рекомендации // 4 е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.
7. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л., Киселев В.И., Агеев М.Б. Клинико-морфологические параллели различных вариантов роста миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(3):29-36.
8. Слабожанкина Е.А., Кира Е.Ф., Политова А.К. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // Медицинский вестник Башкортостана. Том 16, № 3 (93), 2021.
9. Ящук А.Г., Мусин И.И., Гумерова И.А. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки // Российский вестник акушера-

гинеколога. 2019;19(3):49-56.

10. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment // Fertil Steril. 2014 Sep. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171950/>.

11. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Saccardi C, Borgato S, Litta P. Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for "large" uterine fibroids: comparison of clinical efficacy // Arch Gynecol Obstet. 2017 Dec. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956149/>.

12. Gu Y, Zhu L, Liu A, Ma J, Lang J. Analysis of hysterectomies for patients with uterine leiomyomas in China in 2010.// Int J Gynaecol Obstet. 2015 Apr. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579750/>.

13. Manta L, Suciú N, Toader O, Purcărea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. J Med Life. 2016 Jan-Mar. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974911/>.

14. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, Cristóbal I, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids.// Int J Womens Health. 2017 Sep. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919823/>.

15. Paul PG, Paul G, Radhika KT, Bulusu S, Shintre H. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas.// J Minim Invasive Gynecol. 2017 Sep-Oct. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232038/>.

16. Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim YJ, Lee JG, Jeong DW, Kim SC, Kim IJ, Yi YH. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case-control study.// Medicine (Baltimore). 2016 Nov. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861360/>.

СЕКЦИЯ «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ»

ДОЛМАТОВА В.Ю., ПОПОВА Е.С., ФИРСОВА Е.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ COVID-19 НА ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.м.н. Н.В. Шатрова*

**DOLMATOVA V.U., POPOVA E.S., FIRSOVA E.V.
RESEARCH OF THE EFFECT OF COVID-19 ON LIVER DAMAGE**
*Department of Propaedeutics of Internal Diseases
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: MD, PhD, N.V. Shatrova*

Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Во время клинического проявления заболевания, связанного с COVID-19, было отмечено, что повреждение печени наблюдаются у немалой части пациентов. Было предположено, что различия в течение коронавирусной инфекции непосредственно связаны со степенью поражения печени. Различные нарушения функции печени способны к скорому восстановлению при легкой или бессимптомной форме COVID-19. При развитии этого варианта течения болезни изменения ферментов печени носят временный обратимый характер, а значительно чаще существенные нарушения функций печени наблюдаются у пациентов с тяжелым течением болезни.

Материалы и методы

В качестве материала для исследования использованы истории болезни 22 пациентов гастроэнтерологического отделения, из них 55 % - мужчин, 45 % - женщин в возрасте от 23 до 86 лет (в среднем 55 лет). Выделены 2 группы: основная - 8 пациентов с верифицированным COVID-19 и контрольная - 14 пациентов без COVID-19. Были проведены анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, изучение и обобщение полученных сведений.

Результаты и их обсуждение

Исследователи выяснили, что коронавирусная инфекция поражает печень человека напрямую, так как патологоанатомические исследования у пациентов с COVID-19 доказали присутствие вируса в тканях печени.

В соответствии с работами ученых, вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина с помощью взаимодействия своего S-белка и мембранного белка ACE2 человека. Рецептор ACE2 часто встречается в клетках поджелудочной железы, сердца, эпителия почек, кишки, в эндотелиях кровеносных сосудов и т. д., именно из-за этого заражение COVID-19 вызывает системное повреждение организма человека.

По результатам различных исследований было выявлено, что в эпителиальных клетках, которые выстилают желчные протоки находится вирус SARS-CoV-2 связывается с ACE2. Это приводит к дисфункции холангиоцитов. По этой причине клетки печени подвергаются разрушению. Барьерная и транспортная функции желчных кислот холангиоцитов снижается под влиянием коронавируса, что приводит к

воспалению печени и появлению тромбов в сосудах органа [2].

Однако кроме прямого поражения печени вирусом SARS-CoV-2, ее повреждение происходит за счет интенсивной иммунной реакции организма, в результате которой происходит мощный выброс цитокинов («цитокиновый шторм») (очень активные специфические белки, которые продуцируются иммунными клетками, чаще всего лимфоцитами в ответ на инфекцию, проникающую в организм).

Высокий уровень цитокинов способствует развитию системного воспаления: чем больше клеток, тем больше выделяемых цитокинов, следовательно, и больше новых прибывших иммунных клеток. Из-за этого может развиваться реактивный гепатит (вторичное диффузное неспецифичное воспаление тканей печени).

Кроме этого на фоне легочной недостаточности развивается гипоксия, которая также способствует повреждению печени. Она возникает при пневмонии и является причиной ишемического повреждения печени у пациентов с коронавирусом. Снижение количества, содержащегося кислорода при гипоксических состояниях может привести к гибели клеток печени.

Вместе с этим, осложнение на печень после коронавирусной инфекции вызывают лекарственные препараты: различные антибиотики, жаропонижающие, противовоспалительные, гормональные, противовирусные, и препараты других групп, применяемые при лечении COVID-19. Немало медикаментозных препаратов, которые рекомендуют при лечении коронавируса, обладают токсическим действием на печень, тем самым вызывая ее повреждение.

Также ученые считают, что хронические заболевания печени (хронический вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, цирроз, неалкогольное ожирение печени и др.) ухудшают прогноз течения COVID-19. Так, например, пациентам с хроническим гепатитом В при инфицировании коронавирусной инфекцией может потребоваться больше времени, чтобы вывести вирус из организма. У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени, значительно увеличивается риск поражения печени после коронавируса.

У всех исследуемых нами пациентов в качестве основного диагноза верифицирован цирроз печени, далее по встречаемости – гепатит – 9 человек (41 %), панкреатит – 6 человек (27 %), алкогольная интоксикация – 3 человека (14 %). Наиболее частые осложнения – портальная гипертензия – 11 человек (50 %), асцит – 9 человек (41 %), энцефалопатия – 13 человек (59 %) и отек головного мозга – 6 человек (27 %).

Далее сравнивались данные по исходу и состоянию пациента при выписке с наличием COVID-19 и не имеющих данное заболевание. При коронавирусной инфекции летальный исход наблюдался у 6 пациентов (27 %), легкая степень тяжести – 1 (5 %), удовлетворительное состояние –

7 пациентов (32 %); при отсутствии COVID-19: летальный исход – у 1 пациента (5 %), легкая степень тяжести – 5 (23%), удовлетворительное состояние – 2 пациентов (9 %).

Анализ показал, что коронавирусная инфекция способствовала летальному исходу таких пациентов либо приводила к более тяжелому состоянию перед выпиской, а случае отсутствия COVID-19 в анамнезе течение болезни чаще протекало в легкой степени.

Также мы изучили изменения биохимических показателей, например в опубликованных статьях, анализирующих состояние печени у китайских пациентов с COVID-19 из Уханя, было показано, что у 14-53% из них регистрировались изменения биохимических показателей, в 2-11% случаев инфекция развивалась на фоне хронического заболевания печени (ХЗП). Повышение активности АЛТ/АСТ, как правило, не превышало 1,5-2 норм от верхней границы нормы и сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина [3].

При сравнительной характеристике биохимических показателей выявлены различия у пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией и не имеющих её. Можно отметить, что показатели альбумина были на 19% ниже у людей перенесших COVID-19. Показатели АСаТ были на 112% больше, АЛаТ на 96% больше, ГГТ на 185 % больше. Общий белок в норме. Общего билирубина на 364% больше, прямого билирубина на 538% больше, непрямого билирубина на 122% больше.

В исследовании Cholankeril G. с соавторами (2020), выполненном в Калифорнии, анализируемую группу составили 116 пациентов с COVID-19; преобладали мужчины (53,4%) среднего возраста (50 лет), половина из которых — европеоиды (50,9%). В 2 случаях ранее диагностированы ХЗП. По результатам исследования доля повреждения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания. Но в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции — уровень альбумина снижался до 30,9-26,3 г/л [3].

По итогу систематического обзора с мета-анализом было выявлено, что повышение биохимических показателей печени во время первого посещения или заболевания является важным показателем тяжести заболевания. Низкий уровень сывороточного альбумина указывает на то, что это серьезное заболевание. Тяжесть повышенных маркеров ферментов печени определяет исход COVID-19. Частота повреждения печени достигает 58-78% в случаях смерти от COVID-19. К тому же, существует много факторов для ухудшения прогноза повреждения печени, которые могут быть связаны с возрастом (> 60 лет), основными заболеваниями (гипертония, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, основные

заболевания печени и т.д.) и другими сопутствующими факторами [4]. Поэтому пациентам с тяжелой формой COVID-19 требуется более углубленное наблюдение или индивидуальное лечение, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями или другими осложнениями.

Выводы

Изученные результаты ранее проведенных исследований показывают, что у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) нередко повышается уровень печеночных ферментов, тогда как в других исследованиях показано, что хронические болезни печени выступают факторами риска тяжелой инфекции и повышения смертности. Также эти закономерности прослеживаются и в нашем исследовании. При наблюдении реальной клинической практики нами было установлено, что коронавирусная инфекция способствовала летальному исходу пациентов с хроническими заболеваниями печени или приводила к более тяжелому течению болезни. По результатам наших исследований, 1/3 часть госпитализированных пациентов с COVID-19 имеют повышение уровня печёночных ферментов, снижение альбумина и общего белка.

В настоящее время еще не до конца понятно, относятся ли изменения клинко-биохимических показателей печени у пациентов с COVID-19 к диагностированным ранее заболеваниям печени или же они отражают повреждение печени непосредственно при COVID-19. В последнее время частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, согласно данным различных исследований, варьируется от 14 до 53 %. Особое внимание следует уделять пациентам с COVID-19, относящимся к группам риска, таким как перенесшие трансплантацию печени, получающие иммуносупрессанты, а также больным, страдающим циррозом печени, хроническими гепатитами, гепатоцеллюлярной карциномой, либо при проведении противовирусной терапии.

Пациенты с хроническими заболеваниями печени могут быть более предрасположены к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию, возникающие при тяжелой пневмонии и цитокиновом шторме. Неалкогольная жировая болезнь печени, при метаболическом синдроме (сахарный диабет, ожирение), хронические гепатиты, цирроз печени, возникающий при хронических вирусных гепатитах В, С и D – все эти заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19. Не исключено также, что пациенты с ХЗП являются более восприимчивыми к инфицированию SARS-CoV-2, что приводит к еще более тяжелым повреждениям печени.

Литература

1. Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия) // Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19) Версия

16 (18.08.2022).

2. Е.В. Абакушина. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2. // Гены и клетки. 2020. том XV. № 3 С. 14-20.

3. Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин, И.Г. Федоров. Covid-19 и поражение печени // Архив внутренней медицины. 2020. № 3. С. 188-197.

4. Yu, D., Du, Q., Yan, S. et al. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology* 18, 121 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01593-1>.

ГЕРАСИМОВ А.М., САФИУЛЛИН И.Ф.
**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОДАГРЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово*
Научный руководитель – к.м.н., доцент М.В. Летаева

GERASIMOV A. M., SAFIULLIN I. F.
**RELATIONSHIP BETWEEN GOUT AND CARDIOVASCULAR
DISEASE**

*Department of Propaedeutics of internal diseases
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisors: PhD M.V. Letaeva

Гиперурикемия наиболее часто сочетается с нарушениями липидного обмена, модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек. В настоящее время актуальны дальнейшие исследования для изучения связи между подагрой, гиперурикемией и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также для установления более полной картины распространенности широкого спектра коморбидных состояний [1].

Материалы и методы

Целью настоящей работы был анализ публикаций, посвященных проблеме взаимосвязи подагры, гиперурикемии и ССЗ, представленных на электронных ресурсах. Представлены данные 36 статей с электронного ресурса PubMed и NCBI.

Результаты и обсуждение

На настоящий момент не вызывает сомнений, что подтверждается результатами крупных популяционных исследований, что подагра – независимый фактор риска развития, ассоциированных с атеросклерозом,

ССЗ и их исходов. В исследовании Куо С.Ф. и соавт., основанном на проспективном анализе Британской научно-исследовательской базы данных Datalink, включившем 39 111 пациентов с подагрой, наблюдаемых как до дебюта заболевания, так и после, и аналогичное число лиц с отсутствием подагры, продемонстрированы более частые, в сравнении с популяционным контролем, сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические заболевания легких, остеоартрит, депрессия – уже при асимптоматической гиперурикемии (до дебюта подагры). Пациенты с более длительным стажем заболевания подагрой имели и большее количество коморбидных патологий, и, что существенно, новые сопутствующие состояния развивались значительно чаще и быстрее [2].

Гиперурикемия и атеросклероз. Метаанализ, включающий 15 исследований, продемонстрировал статистически значимое повышение толщины интима-медиа сонной артерии в группе с гиперурикемией над показателями контрольной группы. Гиперурикемия способствует развитию мультифокального атеросклероза с поражением коронарных, сонных и почечных артерий [1]. Проведенные исследования показывают, что большинство пациентов с подагрой подвергаются высокому сердечно-сосудистому риску, что подтверждается исследованием, выполненное с участием 237 пациентов с подагрой в Испании. Была обнаружена высокая распространенность субклинического атеросклероза и очень высокий сердечно-сосудистый риск (67,9%) [3]. Повышение концентрации уратов в сыворотке крови приводит к повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (мужчины: отношение шансов 1,16 на 0,06 ммоль/л увеличение [увеличение на 1 мг/дл], 1,01–1,33; женщины: отношение шансов на 1,22 на 0,06 ммоль/л увеличения [увеличение на 1 мг/дл], 1,06–1,39) [4].

Гиперурикемия и ИБС. В мета-анализе, включающем 29 когортных исследований, установлено, что гиперурикемия ассоциировалась с повышенным риском заболеваемости ИБС (скорректированный относительный риск, 1,13; 95% доверительный интервал, 1,05–1,21). Другой мета-анализ, включающий 14 исследований с участием 341 пациента с гиперурикемией, был связан с повышенным риском смертности от ИБС (относительный риск, 1,14; 95 % доверительный интервал, 1,06–1,23). На каждое увеличение на 1 мг/дл сывороточной мочевой кислоты смертность от ИБС увеличивалась на 20%. Согласно анализу гендерных подгрупп, гиперурикемия повышала риск смертности от ИБС у женщин (относительный риск, 1,47; 95 % доверительный интервал, 1,21-1,73) по сравнению с мужчинами (относительный риск, 1,10; 95 % доверительный интервал, 1,00-1,19) [4].

Гиперурикемия и сердечная недостаточность. Японское многоцентровое наблюдательное исследование (n = 1869) показало, что

более половины пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, имели гиперурикемию со средним уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови $7,3 \pm 2,4$ мг/дл. В исследовании Framingham Offspring ($n = 4912$) заболеваемость сердечной недостаточностью была в шесть раз выше среди лиц с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови в более высоком квантиле ($>6,3$ мг/дл), чем в самом низком квантиле ($<3,4$ мг/дл) [скорректированный относительный риск 2,1, 95% доверительный интервал 1,04–4,22]. Мета-анализ показал, что на каждый 1 мг/дл повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови вероятность развития сердечной недостаточности увеличивалась на 19% (относительный риск 1,19, 95% доверительный интервал 1,17–1,21), а риск смертности у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивался на 4% (относительный риск 1,04, 95% доверительный интервал 1,02–1,06). В многоцентровом ретроспективном обсервационном исследовании в Японии ($n = 1124$) пациенты с острым инфарктом миокарда и с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови ($>6,7$ мг / дл) имели более высокую смертность [5,6].

Гиперурикемия и инсульт. Мета-анализ 16 исследований показал, что гиперурикемия была связана с более высоким риском инсульта (относительный риск, 1,41; 95% доверительный интервал, 1,05–1,76) и смертностью (относительный риск, 1,36; 95% доверительный интервал, 1,03–1,69). Анализ подгрупп исследований с поправкой на факторы риска такие, как возраст, АГ, сахарный диабет и холестерин, показал, что гиперурикемия была в значительной степени связана с частотой инсульта (относительный риск, 1,47; 95% доверительный интервал, 1,19–1,76) и смертностью (относительный риск, 1,26; 95% доверительный интервал, 1,12–1,39). Другой мета-анализ, включающий 15 исследований, показал, что наличие гиперурикемии было связано со значительно большим риском инсульта (относительный риск, 1,22; 95% доверительный интервал, 1,02–1,46) и смертности (относительный риск, 1,33; 95% доверительный интервал, 1,24–1,43) [4]. Более поздний анализ когорты США, показал, что гиперурикемия была связана с инсультом (относительный риск 1,42, 95% доверительный интервал 1,12–1,80), но эта связь в значительной степени опосредована эффектом резистентной к лечению гипертензии (полная коррективная относительного риска 1,17, 95% доверительный интервал 0,87–1,56) [7].

Гиперурикемия и АГ. Несколько клинических исследований показали значительную связь сывороточной мочевой кислоты с риском возникновения АГ. Мета-анализ 25 обсервационных исследований с участием 97 824 участников показал, что риск развития АГ увеличивается на 13% на каждый 1 мг/дл повышения уровня мочевой кислоты. В исследовании 1720 пациентов с эссенциальной гипертензией наблюдались в течение средней продолжительности 4 года и были разделены на 4

группы в соответствии с квартилями мочевого кислоты сыворотки (4,5 мг/дл, 5,2 мг/дл и 6,2 мг/дл у мужчин и 3,2 мг/дл, 3,9 мг/дл и 4,6 мг/дл у женщин). В этом исследовании смертельные сердечно-сосудистые события наблюдались в 0,41, 0,33, 0,38 и 1,23 на 100 человеко-лет в 4 группах, предполагая, что повышенный уровень мочевого кислоты был маркером риска для последующих сердечно-сосудистых исходов у пациентов с гипертонической болезнью [6]. В недавнем ретроспективном обсервационном исследовании в Гумме, Япония, 12029 участников были включены для оценки связи между уровнем мочевого кислоты и риском АГ в соответствии с возрастом и полом. Результаты показали, что у мужчин ≤ 50 лет наблюдалась значительная связь между уровнем мочевого кислоты и заболеваемостью АГ, но не у мужчин ≥ 50 лет. У женщин, напротив, ≥ 40 лет наблюдалась значительная связь между уровнем мочевого кислоты и заболеваемостью АГ, но не у женщин ≤ 40 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень мочевого кислоты является самостоятельным показателем гипертензии среди мужчин ≤ 50 лет и женщин ≥ 40 лет [8].

Гиперурикемия и нарушения ритма сердца. Крупномасштабная японская когорта населения ($n = 285\ 882$) показала значительную связь мочевого кислоты с фибрилляцией предсердий у обоих полов. Мета-анализ, включающий 6 перекрестных исследований и 3 когортных исследования, подтвердил увеличение риска фибрилляции предсердий среди людей с высоким уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови (определяемой как >7 мг / дл или самый высокий уровень квартиля, о котором сообщалось в исследовании) по сравнению с теми, у кого были нормальные уровни мочевого кислоты в сыворотке относительный риск 1,67, 95% доверительный интервал [1,23–2,27] [6].

Выводы

Связь гиперурикемии и сердечно-сосудистых заболеваний все еще недостаточно изучена, поэтому сопоставление информации и выявление закономерностей очень важно в настоящее время. В данной работе были сопоставлены данные, полученные разными авторами в разных популяциях, благодаря чему появляется возможность всестороннего изучения. Это позволит снизить количество летальных исходов, облегчить течение заболевания и предоставить информацию для дальнейшего изучения.

Литература:

1. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Логинова Т.К., Лазаренко Г.Н. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. Клиницист 2022;16(3):58–64. DOI: 10.17650/1818.8338.2022.16.3-K648.
2. Елисеев М.С., Новикова А.М. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения

уратснижающих препаратов. Медицинский совет. 2019;12:93-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>.

3. Hidekatsu Yanai, Hiroki Adachi, Mariko Hakoshima, and Hisayuki Katsuyama Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease Int J Mol Sci. 2021 Sep; 22(17): 9221.

4. Romy Hansildaar, Daisy Vedder, Milad Baniaamam, Anne-Kathrin Tausche, Martijn Gerritsen, and Michael T Nurmohamed, Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout Lancet Rheumatol. 2021 Jan; 3(1): e58–e70.

5. Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, Chiswell K, Roe MT, Hess CN. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. J Am Heart Assoc. 2018;7.

6. Yuichi Saito, (MD) Atsushi Tanaka, (MD) Koichi Node, (MD, FJCC) Yoshio Kobayashi, (MD, FJCC) Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review REVIEW| VOLUME 78, ISSUE 1, P51-57, JULY 2021.

7. C. NS, G. AL, C. M, C. LD, L. EB, J. SE, et al. Association between uric acid and stroke in the regards case-cohort study Proceedings of the 2019 international stroke conference, Los Angeles, CA (2019).

8. Ohyama Y, Imai K, Obokata M, et al. Impact of uric acid on incident hypertension: sex-specific analysis in different age groups. Int J Cardiol Hypertens. 2019;2:100009.

ГОРЛОВА В.А., РОГАЛИС А.В.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н. Н.В. Фомина

GORLOVA V.A., ROGALIS A.V.

MODERN METHODS OF THE TREATMENT OF GOUTY ARTHRITIS

Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology

Kemerovo State Medical University

Scientific adviser – MD N.V. Fomina

Резюме: В статье представлен анализ результатов научных исследований, посвященных современным методам лечения подагрического артрита, с учетом того, что это хроническое, системное, тофусное заболевание.

Ключевые слова: Подагрический артрит, подагра, гиперурикемия,

терапия, лечение.

Resume: the article presents an analysis of the results of scientific research on modern methods of treatment of gouty arthritis, taking into account the fact that it is a chronic, systemic, tofus disease.

Keywords: Gouty arthritis, gout, hyperuricemia, therapy, treatment.

Актуальность проблемы подагрического артрита обусловлена, во-первых, социальной значимостью данного явления, а во-вторых, даже несмотря на то, что подагра относится к давно изученным заболеваниям, диагноз верифицируется лишь через несколько лет после дебюта заболевания. Что связано с быстротечностью возникновения классического острого подагрического артрита и бесследным (в начале) исчезновением всех его признаков[1]. В настоящее время существует необходимость установления наиболее эффективных современных методов лечения и профилактики заболевания. Так как существуют методы, основанные только на купировании острых приступов и снижении концентрации мочевой кислоты, но не влияющие на патогенетическую основу нарушения синтеза и метаболизма уратов, нам необходимо обратиться к исследованию данного вопроса.

Подагра – заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением концентрации мочевой кислоты (МК) в крови (гиперурикемия) и отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях, почках и других органах [2].

Подагра является наиболее частой причиной артрита [3], в связи с отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и мягких тканях. Для формирования кристаллов МУН необходима персистирующая гиперурикемия. При повышении сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) происходит насыщение тканей МУН, его кристаллизация и, соответственно, возникновение подагры [4]. Для пациентов с подагрой рекомендуется достигать сывороточный уровень МК менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), поскольку такой уровень МК приводит к более быстрому уменьшению кристаллических отложений МУН [5-8].

В настоящее время заболеваемость подагрой выросла во многих странах мира, что связано с увеличением частоты сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией. Дополнительными причинами считается прием тиазидных и петлевых диуретиков, аспирин в низкой дозе или их комбинация. Частота встречаемости подагры в мире колеблется от 0,1 до 10%, а заболеваемость составляет от 0,3 до 6 случаев на 1000 человеко-лет [9]. В Европе и США подагра диагностирована, по различным данным, у 1-2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет – 6% [10]. Более низкая заболеваемость подагрой в России (0,3%) объясняется поздней диагностикой [11]. Мужчины страдают подагрой значительно чаще, чем женщины. У женщин частота выявления подагры возрастает в

период менопаузы, что связано со снижением уровня эстрогенов. В настоящее время подагра значительно «помолодела», увеличилась заболеваемость среди женщин. «Королевская болезнь» из болезни избранных постепенно превращается в заболевание, которое потенциально может поразить каждого [10].

Основные цели терапии подагры заключаются в купировании приступа, предотвращении его рецидивов и осложнений, связанных с ГУ. Одним из принципов лечения является диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, ограничение продуктов, богатых пуринами животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков, уменьшение массы тела при необходимости, регулярные физические упражнения [12].

В Американском журнале клинического питания были приведены исследования Physicians' Health Study II, по результатам которых прием витамина С при высоком уровне мочевой кислоты в крови может снизить вероятность развития заболевания. В ходе исследования более 14 000 участников-врачей (средний возраст 64 года, у 6,5% подагра отмечалась уже на момент начала исследования) ежедневно получали 500 мг витамина С.

Согласно результатам, прием витамина С снизил вероятность развития подагры на 12% ($p = 0,04$), эффект был более значим в группе пациентов с ИМТ < 25 кг/м² ($p = 0,01$).

Ранее предполагалось, что витамин С способен снижать уровень мочевой кислоты в крови у пациентов без подагры, что сформировало теоретическую базу о его пользе в профилактике подагры. Результаты же данного исследования подтверждены непосредственно клиническими данными [13].

Обзор существующих актуальных международных клинических рекомендаций сводится к единому подходу. На сегодняшний день основное патогенетическое лечение подагры – уратснижающая терапия (УСТ).

Важно вовремя начать терапию, своевременно корректировать ее во избежание формирования новых отложений МУН и с целью разжижения уже сформировавшихся при тофусной форме подагры [14]. Препаратом первой линии, согласно действующим рекомендациям, является ингибитор ксантиноксидазы (КО) – аллопуринол, нарушающий превращение гипоксантина в МК. На практике применение аллопуринола не всегда позволяет добиваться целевых значений МК, т.к. для этого необходимо периодически титровать дозу препарата. Так же важным недостатком является вероятность развития токсических реакций при назначении высоких доз, и у пациентов с поражением почек [15]. В случае неэффективности и наличия противопоказаний к назначению аллопуринола, а также у пациентов с поражением почек, препаратом

выбора является фебуксостат – непуриновый (селективный ингибитор КО). Фебуксостат взаимодействует не только с редуцированной, но и с окисленной формой КО, что позволяет длительно блокировать активность фермента и обеспечивать выраженное снижение уровня МК. Еще одним преимуществом фебуксостата является его селективность – отсутствие влияния на другие ферменты пуринового обмена. Фебуксостат применяют в дозировках 80-120 мг/сут за один прием. Доза препарата не требует коррекции даже при наличии почечной недостаточности [15]. Однако, в опубликованном в 2020 г. метаанализе 10 исследований, включавших 13 249 участников, было показано, что применение фебуксостата приводит к более высоким показателям сердечно-сосудистой и общей смертности у больных [16]. Хотя влияние на систолическое и диастолическое АД у фебуксостата и аллопуринола практически одинаковое, фебуксостат уступает аллопуринолу по влиянию на общую смертность [17].

Терапия во время острого приступа подагрического артрита основывается на назначении препаратов первой линии купирования приступа. Основным препаратом является колхицин. По результатам исследования AGREE низкая доза препарата (1.8 мг), принятая пациентом в первые 12 часов от начала приступа, по эффективности будет равна высокой дозе, а по безопасности будет сравнима с плацебо. Схема купирования обострения: в первые часы рекомендуется принять 1,2 мг колхицина, затем через час – 0,6 мг; со следующего дня – продолжение противовоспалительной терапии (0,6 мг/сут колхицина) вплоть до ремиссии [18].

Особое место в лечении суставного синдрома занимает селективный блокатор ЦОГ-2 – мелоксикам. Его преимуществом является высокая противовоспалительная активность и низкий уровень вероятности развития побочных эффектов [19-23].

Купировать приступ подагры можно так же преднизолоном внутрь 30-35 мг/сут в течение 5 дней или внутрисуставными инъекциями глюкокортикостероидов, особенно в случае моноартрита или при противопоказаниях к приему пероральных препаратов [24].

При изучении современных подходов к лечению подагрического артрита, был проведен анализ статьи Китайской Ассоциации Ревматологов, в которой представлено, что активация NACHT, LRR и PYD доменов, содержащих белок NLRP3 инфламмосомы, приводит к усилению воспалительных реакций подагрического артрита, вызванного кристаллами мононатрия. Исследования показали, что тетрагидропальматин – основной активный компонент традиционной китайской лекарственной травы *Corydalis yanhusuo* ослабляет боль и отек в модели острой подагры, вызванной моноуратами натрия, за счет подавления активации инфламмосомы NLRP3 и последующего образования каспазы-1. Кроме

того, стало ясно, что тетрагидропальматин ослабляет МУН-индуцированную генерацию активных форм кислорода, предшествующую активации инфламмосомы NLRP3, что подчеркивает его эффективность при подагрическом артрите [25].

Галловая кислота является активной фенольной кислотой, широко распространенной в растениях и обладающей противовоспалительным эффектом. Однако, как галловая кислота влияет на инфламмосому NLRP3, остается неясным.

Ученые из Китайской Ассоциации Ревматологов провели ряд исследований, которые доказали, что галловая кислота снижает высвобождение лактатдегидрогеназы и пироптоз в макрофагах, стимулированных кристаллами липополисахарида и мононатрийурата. Так же галловая кислота блокировала активацию инфламмосомы NLRP3 и ингибировала последующую активацию каспазы-1 и секрецию IL-1 β , что смягчает МУН-индуцированный отек суставов. Кроме того, галловая кислота может приостановить миграцию макрофагов и нейтрофилов в синовиит сустава. Данные результаты позволяют судить, что галловая кислота обладает терапевтическим потенциалом для лечения подагрического артрита [26].

Исследователи из Мексиканского Фонда университетской больницы и научно-исследовательского института здоровья имени Хименеса Диаса выделили регенеративные и иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани (ASC). Данные исследований показали, что однократная парентеральная доза ASC приводит к значительному снижению воспаления, вследствие ингибирования активации инфламмосомы NALP3. Следовательно, этот терапевтический подход может быть рассмотрен в качестве фармакологической альтернативы у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые исключают традиционное лечение [27].

Выводы

В результате анализа исследований современных методов лечения подагрического артрита, выявлено, что на данный момент существует стандартная схема профилактики и купирования приступов. Но множество современных методов лечения все еще находятся на этапе доклинических испытаний. В связи с этим необходимо продолжить углубленное изучение данной проблемы.

Литература /references

1. Насонова В.А. Ранняя диагностика и лечение подагры - научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научн.-практ. ревматология. 2004. №1. С.5-8.
2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса,

В.И. Мазурова. - М., 2010.С.256.

3. Roddy E., Choi H. Epidemiology of gout // *Rheum Dis Clin North Am.* 2014. 40: P. 155-175.

4. Mandal A. K., Mount D. B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // *Annu Rev Physiol.* 2015. 77: P. 323-334.

5. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2006. 65: P. 1312-1324.

6. Khanna D., Fitzgerald J., Khanna P., Bae S., Singh M., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* 2012. 64: P. 1431-1446.

7. Sivera F., Andrés M., Carmona L., Kydd A., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3 e initiative // *Ann Rheum Dis.* 2014. 73: P. 328-333.

8. Pascual E., Andrés M., Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? // *Ann Rheum Dis.* 2013. 72: P. 635-637.

9. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вестник ВГМУ. 2017. 16(6): С. 7-22.

10. Светлова М.С. Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена. Медицинский совет. 2020. (4): С.136-142.

11. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008. 4: С. 4-13. / Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Ras-prostranennost' revmaticheskikh zabolevaniiv populiatsii akh vzroslogon aseleniia Rossii i SShA. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2008. 4: P. 4-13. [in Russian]

12. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Современные рекомендации по лечению подагры: фокус на уратснижающую терапию. Трудный пациент. 2020. С. 18(3). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10016>.

13. Stephen P Juraschek, J Michael Gaziano, Robert J Glynn, Natalya Gomelskaya, Vadim Y Bubes, Julie E Buring, Robert H Shmerling, Howard D Sesso, Effects of vitamin C supplementation on gout risk: results from the Physicians' Health Study II trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 116, Issue 3, 2022. P. 812-819. ISSN 0002-9165, doi:10.1093/ajcn.nqac140.

14. Громова М.А., Цурко В.В. Новые рекомендации Американской

коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020).
Комментарии к некоторым позициям. РМЖ Медицинское обозрение. 2021.
5(2): С. 89-95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.

15. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.
Современные рекомендации по лечению подагры: фокус на
уратснижающую терапию. Трудный пациент. 2020. 18(3). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10016>.

16. White W. B., Saag K. G., Becker M. A. et al. Cardiovascular safety
of Febuxostat or Allopurinol in patients with gout // *New England J. Med.* 2018.
11 (1): P. 22-26.

17. Barrientos-Regala M., Pestano N. S., Punzalan F. E. R. et al. The
association of Febuxostat compared with Allopurinol on blood pressure and
major adverse cardiac events among adult patients with hyperuricemia: a meta-
analysis // *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2020. 76 (4): P. 461-471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675751/>.

18. Dasgeb B., Kornreich D., McGuinn K. et al. Colchicine: an ancient
drug with novel applications. *Br J Dermatol.* 2018. 178(2): P. 350-356. DOI:
10.1111/bjd.15896.

19. Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network meta-analysis
comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the
prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine (Baltimore).*
2015. 94(40): P. 15-92. DOI: 10.1097/md.0000000000001592.

20. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-
inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested
case-control study. *BMJ.* 2016. 354: I. 48-57. DOI: 10.1136/bmj.i4857.

21. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.
Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs
meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013.
22(6): P. 559-570. DOI: 10.1002/pds.3437.

22. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on
the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review.
Inflammopharmacology. 2015. 23(1): P. 1-16. DOI: 10.1007/s10787-014-0225-
9.

23. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin
nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke.*
2016. 47(2): P. 356-364. DOI: 10.1161/strokeaha.115.011678.

24. Fitzgerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College
of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res*
(Hoboken). 2020. 72(6):P. 744-760. DOI: 10.1002/acr.24180

25. Ван И, Чжу В, Лу Д, Чжан С, Ван Й. Тетрагидропальматин
ослабляет вызванный кристаллами MSU подагрический артрит путем
ингибирования ROS-опосредованной активации NLRP3 инфламмосомы.
Int Immunopharmacol. 2021 ноябрь. 100: P. 108-107. doi: 10.1016 /

j.intimp.2021.108107. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34482265.

26. Лин У, Ло Т, Вэн А, Хуан Х, Яо У, Фу З, Ли У, Лю А, Ли Х, Чен Д, Пан Х. Галловая кислота облегчает подагрический артрит, ингибируя активацию инфламмосомы NLRP3 и пироптоз за счет усиления передачи сигналов Nrf2. Фронт Иммунол. 2020 7 декабря. 11: Р. 580-593. doi: 10.3389 / fimmu.2020.580593. PMID: 33365024; PMCID: PMC7750458.

27. Medina JP, Perez-Baos S, Naredo E, Lopez-Reyes A, Herrero-Beaumont G, Largo R. Парентеральная инъекция мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека, ослабляет воспаление при острой модели подагрического артрита [аннотация]. Артрит Ревматол. 2018. 70 (дополнение 9).

**ЗАЙЦЕВА Т.В., ПЛОТНИКОВА Е.С., РАШОЯН А.Г.
МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ I ТИПА.
ВОЗМОЖНА ЛИ СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА?**

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.В. Квиткова

**ZAITSEVA T.V., PLOTNIKOVA E.S., RASHOYAN A.G.
MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE I.
IS TIMELY DIAGNOSIS POSSIBLE?**

*Department of faculty therapy, professional diseases and endocrinology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, Professor L.V. Kvitkova

Введение

Согласно литературным данным, МЭН-1 встречается с частотой от 1,5 до 3 %, что составляет около 15-30 случаев на 100 000 населения [9, с .62]. Причиной развития синдрома является мутация в гене- супрессоре опухолей, расположенном на 11-й хромосоме. Ген кодирует белок менин, регулирующий пролиферацию клеток [8, с. 10]. Манифестация МЭН-1 чаще наблюдается в возрасте 20-25 лет в виде первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) вследствие гиперплазии трех или четырех паращитовидных желез (ПЩЖ) или аденомы (рака) одной или нескольких ПЩЖ. Для ПГПТ характерно более мягкое течение, но более высокая частота рецидивов после паратиреоидэктомии - до 50% [4, с. 662-664].

В 30-80% случаев у пациентов с МЭН-1 встречаются энтеропанкреатические опухоли, особенность которых - мультицентрический рост и манифестация в возрасте старше 40 лет [1]. При МЭН-1 в патологический процесс вовлекается и гипофиз с развитием

пролактиномы (60%), соматотропиномы (25%), реже-кортикотропиномы (5%) [6, с. 3]. У пациентов с МЭН-1 также могут выявляться опухоли тимуса, проявляющиеся агрессивным ростом, а также карциноид бронхов, сопровождающийся секрецией соматостатина, серотонина, кортикотропина и гормона роста [5, с. 433].

Актуальность проблемы заключается в несвоевременной диагностике и запоздалой терапии МЭН-1, необратимых изменениях внутренних органов вследствие недостаточной осведомленности практических врачей о данной патологии. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования - Провести анализ литературных данных о распространенности, клинических проявлениях, особенностях диагностики и лечения МЭН-1 и разбор клинического случая пациента с МЭН-1.

Материалы и методы

Анализ литературных источников, посвященных МЭН-1, и разбор клинического случая пациента эндокринного отделения ГАУЗ КОКБ, страдающего МЭН-1. При написании систематического литературного обзора был проведен анализ современных отечественных и зарубежных источников научной литературы, посвященных клинике, диагностике и лечению множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Поиск литературы осуществлялся в сети «Интернет» с использованием таких баз данных, как eLibrary, PubMed, Cyberleninka, Medscape, Cochrane Library и Google Scholar, в библиотечном фонде Кузбасской научной медицинской библиотеки. А также приведен клинический случай МЭН-1 пациента эндокринологического отделения ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева.

Результаты

Синдром МЭН 1-го типа (МЭН-1) – синдром Вермера – представляет собой наследственный синдром, характеризующийся опухолями ПЩЖ, островково-клеточными опухолями поджелудочной железы и опухолями гипофиза. Возможно также появление дуоденальных гастрином, карциноидных опухолей, доброкачественных аденом надпочечников и липом [6, с. 2].

Носителем МЭН-1 является человек с повышенным риском развития данного синдрома. О возможности возникновения заболевания у носителя можно говорить в том случае, если у него/нее присутствует хотя бы один компонент МЭН-1, но в то же время может не быть никаких признаков болезни вплоть до преклонного возраста. Считают, что у такого пациента отсутствует синдром МЭН-1, хотя вероятность его проявлений сохраняется бесконечно долго [2, с. 270-273].

Сама мутация («первый толчок») присутствует во всех клетках организма, но первоначально протекает латентно, до тех пор, пока сохранена вторая аллель гена. В последующем постнатально в одной из клеток происходит утрата части или всей хромосомы 11 с неповрежденной

аллелью, и клетка приобретает потенциал к опухолевому росту («второй толчок»). Таким образом, собственно мутация по существу является врожденной и рецессивной, но заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуя множественные опухолевые очаги первоначально в одном органе. О наследственном синдроме МЭН-1 можно говорить тогда, когда у пациента с данным заболеванием есть хотя бы один родственник 1-й линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН-1. Родственники 1-й линии родства пациентов с МЭН-1 имеют 50% риск развития заболевания, поэтому обнаружение синдрома МЭН-1 у пациента играет важную роль для членов его семьи [5, с. 450].

Клинические особенности заболевания характеризуется значительной вариабельностью и определяется локализацией, стадией, синхронностью или метасинхронностью (с интервалом в несколько лет) развития опухоли, степенью выраженности многообразных эндокринных и метаболических нарушений. Одним из наиболее ранних проявлений синдрома МЭН-1 является первичный гиперпаратиреоз (95%), однако он протекает малосимптомно. Более яркая клиническая картина наблюдается при аденомах гипофиза (54%). Чаще встречаются пролактиномы, клиника которых проявляется аменореей, галактореей, бесплодием у женщин и гипогонадизмом, импотенцией, отсутствием либидо у мужчин. Реже встречается соматотропинома, сопровождающаяся акромегалией: локальным разрастанием костей (чаще всего нижней челюсти, черепа, мягких тканей (увеличением кистей и стоп, грубыми чертами лица), увеличением размеров внутренних органов [7, с. 707-709].

Сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза наблюдается только в 30% наблюдений, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [3, с. 35]. Клинические проявления чаще манифестируют в возрасте до 40 лет.

Учитывая высокую пенетрантность заболевания и риск злокачественной прогрессии неоплазий, важное значение имеет своевременная диагностика с выделением симптомов, характерных для МЭН-1. Процедура диагностики заболевания складывается из сбора анамнеза, физикального обследования, лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования.

Лабораторные исследования:

- Гиперпаратиреоз: концентрация ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, содержание паратиреоидного гормона в крови.
- Нейроэндокринные опухоли: концентрация гастрина и инсулина в

крови натошак, содержание хромогранина А и панкреатического полипептида в крови.

- Опухоли гипофиза: содержание пролактина – для диагностики пролактиномы; ИФР-1, СТГ-для диагностики соматотопиномы.

Инструментальные исследования:

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) околощитовидных желез, сканирование околощитовидных желез с изотопом технеции (^{99m}Tc), сканирование всего тела с In -диэтилентриаминпентаацетатом-октреотидом, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография – МРТ (при необходимости с внутривенным контрастированием). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эндоскопическое УЗИ поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ангиография поджелудочной железы.

Диагностика МЭН-1 должна опираться на данные молекулярных генетических исследований, биологию опухоли, патогистологические, биохимические показатели и локализацию опухоли. Программа исследования биологии опухоли включает изучение факторов роста (таких, как тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, ИФР-1, ТФР) и факторов пролиферации (определение ядерного антигена К-67) для вычисления индекса пролиферации. Этот индекс коррелирует с агрессивностью, ростом опухоли и выживаемостью больных. Программа биологии опухоли также должна включать определение экспрессии ангиогенных факторов, базового фактора роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов.

Основной целью лечения больных с МЭН-1 является удаление новообразований и последующая коррекция гормонального дисбаланса. Лечение каждого типа эндокринной опухоли обычно аналогично лечению опухолей, не связанных с МЭН-1, но результаты менее успешны из-за множественности опухолей, более частого метастатического поражения, крупных и агрессивных опухолей и устойчивости к лечению. Основным методом остается хирургическое лечение, однако показания и объем оперативного вмешательства зависят от гормональной активности, размера и локализации опухоли. Целью хирургической тактики лечения является предотвращение роста опухоли и снижения риска метастазирования при максимально возможном сохранении функции желез и качества жизни пациента.

Ниже приводится пример несвоевременной диагностики МЭН-1, неадекватной его коррекции. У пациентки К., 67 лет, с 1977 г. после беременности и родов длительно сохранялась лакторея, по поводу чего принимала бромокриптин, в последующем прекратила его прием в связи с исчезновением препарата в аптечной сети. С 1980 г. появилось нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, через 3-4 года - аменорея и

усиленный рост волос в паховых областях и по задней поверхности бедер. В 1983 г. выявлен гипотиреоз на фоне АИТ, гипертрофического варианта, с целью компенсации принимала эутирокс 25 мкг/сут, 1 год назад эутирокс отменен. В 1990г. увеличился размер стоп, кистей, носа, нижней челюсти, повысилась АД. В 2000 г. выявлена битемпоральная гемианопсия, на МРТ головного мозга - аденома гипофиза 0,9x0,5 см с интраинфраселлярным ростом в левой половине. Было рекомендовано оперативное вмешательство транскраниальным путем. Пациентка отказалась от операции. С 2012 года начала прием октреотида по поводу аденомы гипофиза, акромегалии. В 2016 г. в ЭНЦ произведена трансфеноидальная трансназальная аденомэктомия. Через 4 мес после операции возобновлено введение октреотида 20 мг, с сентября 2018 года - 40 мг 1 раз в 28 дней. С января 2021 года перестала вводить октреотид (непостоянно выдавали в поликлинике, затем "не захотела ставить инъекции"). МРТ головного мозга от 08.2020 - микроаденома гипофиза 0,6*0,3*0,3 см (без динамики роста от 2019г.). МРТ гипофиза с контрастом в ГАУЗ КОКБ от 15.11.2022: микроаденома гипофиза 5 мм, картина послеоперационного пустого турецкого седла.

В настоящий момент октреотид не получает, так как участвует в клиническом исследовании и для лечения акромегалии принимает препарат периферического действия.

Объективно: рост 172 см, масса тела- 87 кг, ИМТ-29,3 кг/м², состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, влажные, отеков нет, лимфатические узлы не увеличены, стопы и кисти рук увеличены, дыхание везикулярное, 14 в 1 минуту, границы сердца расширены влево (по левой средне-ключичной линии), тоны ритмичные, шумов нет, пульс 72 уд в 1 минуту, удовлетворительных качеств, АД-140/ 85 мм рт ст. Язык увеличен, влажный, чистый, живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка, почки не пальпируются, симптом поколачивания, пузырьные симптомы отрицательные, лактозеи нет, щитовидная железа увеличена (симптом толстой шеи), б/б, эластичная.

Результаты исследования: БАК:натрий – 143 ммоль/л., калий - 3,6 ммоль/л., хлориды – 102 ммоль/л., бикарбонат - 31 ммоль/л., креатинин – 84 мкмоль/л., мочевины - 3,93 ммоль/л., глюкоза - 6,3 ммоль/л., общ. бел - 72 г/л., альбумин- 40 г/л., кальций – 2,9 ммоль/л., ионизированный кальций- 1, 4 ммоль/л, фосфор -1,16 ммоль/л., мочевая кислота -535 мкмоль/л., билирубин общ- 9,4 мкмоль/л., билирубин прям - 1,7 мкмоль/л, билирубин непрямо - 7,7 мкмоль/л, АЛТ – 12 ЕД/л, АСТ – 13 ЕД/л, ЩФ -48 ЕД/л, ГГТ -20 ЕД/л, КК- 65 ЕД/л , ОХС -5,8 ммоль/л. ОАК: лейкоц - 5,7* 10⁹/л., эритроц - 4,25* 10¹² /л., гемоглобин – 122 г/л., гематокрит 0,3%, тромбоц -248*10⁹/л. ОАМ - цвет светло-желт, прозрачн, уд.вес 1010, рН 5,5, глюкоза отриц, кетоны отриц, белок отр .ИФР - 1 – 228 нг/мл. Паратгормон

-90 пг/мл. ТТГ-1.9 мЕд/л. Св.Т4 -16,1 пмоль/л. Пролактин-225 мЕд/л. СКФ - 58мл/мин/1,73 м². Скорость экскреции альбумина за 24 часа-290 мг. ФЛГ - б/п. УЗИ почек - в верхней чашечке правой почки выявлен конкремент, в левой почке объемных образований не обнаружено. УЗИ щитовидной железы; Правая доля: объем - 26.7см³, Левая доля: объем-28.5см³, суммарный объем ЩЖ - 55.2 см³. Объемных образований не выявлено. УЗИ паращитовидных желез: выявлено объемное образование паращитовидной железы 3*4 мм, подтвержденное результатом сканирования с технецием -99. Рентгенограмма левой стопы: структура костей не изменена, продольный свод стопы утолщен, видны субпериостальные наслоения.

Таким образом, по данным клинических и лабораторно-инструментальных обследований был подтвержден диагноз: Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа: Аденома гипофиза (трансфеноидальная трансназальная аденомэктомия в 2016г), продолженный рост. Акромегалия. Аденома паращитовидных желез. Гиперпаратиреоз, почечная форма. МКБ ХБП,3А, А2. АГ II, ГЛЖ, достигнутая 2ст. Диффузный зоб Iст (ВОЗ, 2001г), эутиреоз

Обсуждение

МЭН-1 –редкая патология: 15-30 случаев на 100 000 населения, причина которой - мутация в гене-супрессоре опухолей, располагающемся на 11-й хромосоме. Синдром МЭН-1 чаще манифестирует первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) в молодом возрасте (20-25 лет). В последующем может присоединиться клиника энтеропанкреатических опухолей, вырабатывающих разные гормоны. Их первичная манифестация наступает обычно позднее: после 40 лет. МЭН-1, как правило, включает и опухоли гипофиза: пролактиному, соматотропиному, значительно реже – кортикотропиному. Последовательность вовлечения в патологический процесс желез внутренней секреции может быть различной. МЭН-1 может также сочетаться с опухолями бронхов и тимуса. Заболевание зачастую оказывается своевременно нераспознанным, при выявлении одной локализации опухоли поиск других опухолей, как правило, не проводится. Это в значительной мере обусловлено недостаточной осведомленностью практических врачей о клинике, диагностике данной патологии. Запоздалая диагностика МЭН-1 - причина необратимых изменений всех органов и систем, инвалидизации, и, в крайнем случае - смерти.

При выявлении опухоли в одной из перечисленных желез следует проводить обследование других желез, а при отсутствии в них изменений – проводить динамическое наблюдение за ними. Основной целью лечения больных с множественными эндокринными неоплазиями 1 типа является удаление новообразований и последующая коррекция гормонального дисбаланса.

Выводы

1. МЭН-1-редко встречающаяся патология: 15-30 случаев на 100 000 населения.

2. Причиной развития синдрома - мутация в гене-супрессоре опухолей, расположенном на 11-й хромосоме, кодирующий белок менин, регулирующий пролиферацию клеток.

3. Для МЭН-1 характерна следующая локализация опухолей: паращитовидные железы, гипофиз, энтеропанкреатическая область, бронхи, тимус.

4. При выявлении опухоли в одной из желез, вовлекаемых в патологический процесс при МЭН-1, необходимо проводить обследование других желез, характерных для данного заболевания, а при отсутствии в них изменений – проводить динамическое наблюдение за ними.

5. При осведомленности врачей о составных компонентах синдрома МЭН-1 своевременная диагностика заболевания не только возможна, но и должна быть обязательно осуществлена.

Литература / References

1. Pieterman CRC, van Leeuwaarde RS, van den Broek MFM, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. [Updated 2021 Dec 22]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481897/>

2. Полиэндокринопатии и паранеопластические синдромы : избранные главы 39-43 из "Williams Textbook of Endocrinology", 13th edition / Ш. Мелмед [и др.] ; ред.: И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 304 с. : ил. – (Эндокринология по Вильямсу). – ISBN 978-5-9704-4952-3. – Текст : непосредственный.

3. Тактика врача-эндокринолога : практическое руководство / под ред.: И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 320 с. – ISBN 978-5-9704-6816-6. – Текст : непосредственный.

4. Эндокринология : национальное руководство / под ред.: И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1112 с. : ил. – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970467510.html>. – ISBN 978-5-9704-6751-0. – Текст : электронный.

5. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения : практическое руководство / под ред. В. А. Горбуновой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 600 с. - ISBN 978-5-9704-5997-3 : Б. ц. - Текст : непосредственный.

6. Marx S. J., Stratakis C. A. Multiple Endocrine Neoplasia. Introduction Journal of Internal Medicine.2005;257: 2–5. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2004.01419.x>

7. Гулинская, О. В. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: клинический случай /О. В. Гулинская, Н. И. Прокопчик,

О. Н. Мартинкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – № 6. – С. 707-712.
<http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-707-712>

8. Катамнез девочки с синдромом множественной эндокринной неоплазии I типа (синдром Вермера) / Г. В. Зайцева, Т. В. Елизарова, Н. И. Зрячкин и др. Текст : электронный // Znanstvena Misel. – 2021. – № 59 (59). – С. 8-12.

9. Синдром множественной эндокринной неоплазии I-го типа: клинический случай / Л. Х. Тевосян, А. В. Древаль, И. В. Крюкова, И. А. Барсуков. – Текст : электронный // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 1. С. 61-63.

10. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий I-го типа / Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н. – Текст : электронный // Русский медицинский журнал– Терапевтический архив– 2014. №–86(10). С. 87-91.

**ЕПИФАНЦЕВА С.А., КОРОСТЕЛЕВА А.И., СИДЕЛЬЦЕВА А.Г.
НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ ПРИ COVID-19**

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.м.н., доцент Т.В. Протасова*

**EPIFANTSEVA S. A., KOROSTELEVA A. I., SIDELTSEVA A. G.
CARDIAC ARRHYTHMIA AND HEART BLOCK IN COVID-19**

*Department of Propaedeutics of Internal Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: PhD, Associate Professor T. V. Protasova*

Резюме: Представлен обзор литературы о влиянии инфекции COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, а именно нарушения сердечного ритма и проводимости. Описаны вероятные этиопатогенетические факторы формирования аритмий у пациентов с инфекцией COVID-19. Описана проблема аритмий как побочных эффектов лекарственных средств, используемых при лечении COVID-19.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, COVID-19, аритмии, фибрилляция предсердий.

Abstract: A review of the literature on the impact of COVID-19 infection on the cardiovascular system, namely, cardiac arrhythmia and conduction disturbances, is presented. The probable etiopathogenetic factors for the formation of arrhythmias in patients with COVID-19 infections are described.

The problem of arrhythmias as side effects of drugs used in the treatment of COVID-19 is described.

Keywords: cardiac arrhythmias, conduction disorders, COVID-19, arrhythmias, atrial fibrillation.

Введение

COVID-19 – острая респираторная инфекция, которая вызывается SARS-CoV-2, который представляет собой одноцепочечный (+)РНК-вирус, относящийся к семейству Betacoronavirus. Наиболее распространенными клиническими проявлениями являются лихорадка, сухой кашель, потеря вкуса или обоняния. Данное заболевание характеризуется воспалением легких, так как в первую очередь SARS-CoV-2 поражает альвеолярный эпителий, что приводит к острой респираторной недостаточности. Стоит отметить, что COVID-19 влияет не только на дыхательную систему, но и на сердечно-сосудистую. В настоящее время доказано, что SARS-CoV-2 проникает в клетку-мишень с помощью ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), что подавляет миокардиальные сигнальные пути, что в свою очередь обуславливает повреждение сердечно-сосудистой системы.

Этиология нарушений ритма сердца при COVID-19 остается полностью не выяснена. Предполагаемыми механизмами развития аритмий признаются гипоксемия вследствие острого респираторного расстройства, повышенная воспалительная реакция и повреждение миокарда, вызванное цитокиновым кризисом, повышение уровня катехоламинов, прямое вирусное эндотелиальное повреждение, кислотно-щелочные и электролитные нарушения. В основе патогенеза поражения сердечнососудистой системы при COVID-19 признается наличие дисбаланса между повышенной метаболической потребностью и сниженным сердечным резервом, что приводит к дестабилизации хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Этот дисбаланс, спровоцированный вирусной инфекцией, сопровождается усиленной воспалительной реакцией и повреждением миокарда, что может повысить риск развития острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и возникновения аритмий. Пагубные последствия инфекции SARS-CoV-2 на миокард могут быть закреплены быстрым и серьезным подавлением миокардиальных и легочных сигнальных путей ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), тем самым опосредуя воспаление миокарда, отек легких и острую дыхательную недостаточность. Ангиотензинпревращающий фермент 2 широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, и поэтому сигнальные пути, связанные с ACE2, могут играть роль в повреждении сердца. Другим предполагаемым механизмом повреждения миокарда признают цитокиновый шторм, вызванный несбалансированным ответом Т-хелперов 1-го и 2-го типов, сильным интерферон-

опосредованным иммунопатологическим явлением и респираторной дисфункцией с гипоксемией, вызванной COVID-19, приводящих к повреждению клеток миокарда.

Материалы и методы

Был проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций за период 2019-2022 годы.

Результаты

Коронавирусная инфекция может как увеличить вероятность прогрессирования имеющейся сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, так и может увеличить прогрессирование исходной патологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Самые первые данные, опубликованные в китайских отчетах свидетельствуют, что общая частота нарушений ритма сердца у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составляет 16,7%. Наиболее часто аритмии (44%) наблюдались у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Goyal P. и соавт. при наблюдении за 130 пациентами, находящимися на искусственной вентиляции легких, регистрировали нарушения ритма сердца у 18,5% пациентов.

Seecheran R. et al. регистрировали случаи впервые возникшей фибрилляции и трепетания предсердий у пациента с COVID-19, кроме того, в публикации, включающей 148 пациентов, 15 пациентов сообщили об учащенном сердцебиении. Gorinathannair R. также констатирует, что наиболее частой сердечной аритмией, наблюдаемой у пациентов с инфекцией COVID-19, была фибрилляция предсердий (ФП). Из 683 респондентов 142 (21%) сообщили о случаях фибрилляции предсердий, 37 (5,4%) сообщили о трепетании предсердий, 24 (3,5%) сообщили о устойчивой предсердной тахикардии и 39 (5,7%) сообщили о пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Sanz A.P. и соавт. сообщают, что заболеваемость ФП составила 7,5% у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Colon C.M. et al., проанализировав данные 115 пациентов, сообщили, что тахикардия предсердий, отсутствующая при поступлении, была зарегистрирована у 16,5% пациентов отделения интенсивной терапии (из них ФП наблюдалась у 12 пациентов, трепетание предсердий — у 6 пациентов и предсердная тахикардия — у 1 пациента).

Yu C.M. и соавт. сообщают, что при исследовании 121 пациента с инфекцией COVID-19, у 72% была выявлена синусовая тахикардия. Устойчивая синусовая тахикардия наблюдалась у пациентов в течение 12,7 дней при средней частоте сердечных сокращений 117 уд./мин (диапазон: 102-150 уд./мин).

Ergün В. и соавт. констатировали у 14,9% пациентов ОИТ с подозрением на инфекцию COVID-19 впервые возникшую ФП, что обуславливает высокий риск развития ФП у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии при COVID-19.

В работе Gou T. et al. сообщается, что среди 187 госпитализированных пациентов 13 (7%) имели желудочковые тахикардии во время госпитализации.

Самой распространенной аритмией при COVID-19 является синусовая брадикардия. В отчете Kir D. et al. брадикардия и перемежающаяся атриовентрикулярная блокада высокой степени наблюдались у пациента с инфекцией COVID-19. Gopinathannair R. сообщает, что из 663 респондентов 51 (8%) сообщил о значительной синусовой брадикардии, 51 (8%) сообщил о полной блокаде сердца, 39 (5,9%) сообщили о АВ-блокаде первой или второй степени, а 26 (3,9%) сообщили о блокаде ветвей пучка или задержке внутрижелудочковой проводимости у пациентов с COVID-19.

Reigh G. et al. сообщили о дисфункции синусового узла у 2-х пациентов с COVID-19. У данных пациентов регистрировалась синусовая брадикардия, с последующими эпизодами ускоренного идиовентрикулярного ритма. Авторы сообщают о сохранении синусовой брадикардии в течение 2 недель после начала дисфункции синусового узла. Yu С.М и соавт. сообщают, что синусовая брадикардия наблюдалась у 14,9% пациентов.

В исследовании Chorin E. У 11% пациентов QTc на фоне лечения было зарегистрировано удлинение до > 500 мс.

Mehra M.R. и соавт. Наиболее часто регистрируемыми аритмиями являются фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия. Частота развития желудочковой аритмии (ЖА) составила 0,3% в группе пациентов, не принимающих гидроксихлорохин/макролид. У пациентов, находившихся на монотерапии гидроксихлорохином, частота ЖА составила 6,1%.

Обсуждение

На данный момент нет четких объяснений кардиологических проявлений при COVID-19 и неизвестно, почему у части больных поражается сердечно-сосудистая система, поэтому сейчас активно ведутся дискуссии на тему патофизиологических повреждений при поражении организма этим вирусом.

К главным причинам развития аритмий и нарушений проводимости относят: прямое поражение миокарда, гипоксию, гипокалиемию, нарушение метаболизма, активацию симпатической нервной системы, повышение катехоламинов в крови и «цитокиновый шторм».

При недостаточной оксигенации крови, нарушаются метаболические процессы в миокарде, усиливаются анаэробные процессы. Нарастает внутриклеточный ацидоз, что способствует электрической нестабильности миокарда.

Гипокалиемию считают наиболее частым электролитным нарушением среди госпитализированных пациентов и ее распространенность достигает 20 %. К возможным причинам гипокалиемии у пациентов относят усиление калийуреза и гастроинтестинальные потери, а также F. Silhol с коллегами (2020) высказали предположение об избыточной активации РААС у пациентов с COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2 распознает и проникает в клетки-мишени через АПФ2, уменьшая количество последнего на поверхности клеток, что нарушает клиренс ангиотензина II и приводит к избыточной секреции альдостерона с последующим развитием гипокалиемии и других системных эффектов минералокортикоидов.

Избыточная активация симпатoadреналловой системы на фоне течения инфекции с выбросом в кровь катехоламинов приводит к появлению жизнеугрожающих аритмий.

Нарушение равновесия Т-хелперов 1-го и 2-го типов приводит к гипервоспалительной реакции, которая вызывает поражение сердца,

Системные цитокины активируют эндотелий микрососудов, что впоследствии может вызвать дисфункцию коронарных микрососудов, которая приведет к ишемии миокарда и его повреждению, также цитокины усиливают ремоделирование миокарда за счет увеличения воспалительных процессов в сердце и нарушения регуляции внеклеточного матрикса, а также повышения жесткости кардиомиоцитов усилению высвобождения кальция в кардиомиоцитах. Все эти факторы способствуют развитию аритмий и блокад.

Прямое повреждение вирусом сердца связано с действием на перициты, кардиомиоциты и фибробласты, так как на их поверхности высокий уровень экспрессии АПФ2, который служит функциональным рецептором для проникновения вируса в клетку для начала его репликации.

Кроме выше перечисленного, необходимо сказать о аритмогенном действии используемых ЛС, которые удлиняют интервал QT и могут иметь проаритмическую предрасположенность. Такие препараты, как ритонавир, азитромицин и гидроксихлорохин, способны приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме, что увеличивает риск возникновения тахикардии «пирует» и внезапной смерти.

Чтобы минимизировать риск аритмии пациентам с исходным удлинением интервала QTc >500 мс или пациентам с известным врожденным синдромом удлинённого интервала QT, получающим эту

терапию, нужно контролировать ЭКГ и при удлинении интервала QTc>500 мс отказываться от этих препаратов, стараться не использовать другие лекарственные средства, которые также могут влиять на величину интервала QT и следить за уровнем калия и магния в крови, уровень K⁺ должен превышать 4 ммоль/л, а Mg²⁺ – 2 ммоль/л.

Выводы

Таким образом, SARS-CoV-2 обладает кардиотропностью, которая обусловлена способностью повреждения миокарда за счет воспаления, гиперкоагуляции, дисбаланса доставки и потребления кислорода, гиперцитокинемии.

Нарушения ритма сердца выявляются у пациентов в постковидном периоде. Не было установлено прямой зависимости от степени тяжести и выраженности коронавирусной инфекции.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 может привести к декомпенсации сопутствующих ССЗ. Роль АПФ2 в качестве рецептора для вируса объясняет патофизиологическую связь между вирусной инфекцией, иммунной системой и ССЗ. Новая коронавирусная инфекция может спровоцировать острое поражение миокарда и другие кардиологические осложнения.

Лечение сердечно-сосудистых проявлений возникших при коронавирусной инфекции должно быть основано на патофизиологических механизмах выявленных нарушений.

Связь приема блокаторов РААС (иАПФ и БРА) с повышенным риском инфицирования больных и ухудшением течения COVID-19 на современном этапе не подтверждена, поэтому пациенты с ССЗ должны продолжать их прием.

Больным в раннем постковидном периоде рекомендуется проведение ЭКГ для выявления нарушений сердечного ритма, дальнейшего дообследования и назначения соответствующего лечения.

Литература / References:

1. Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А., Кострица Н.С., Еременко А.А. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 3. С. 87-94.
2. Беляева В.А. патогенетические механизмы повреждения миокарда при covid-19 // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6.; URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=31299>
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699.
4. Ларина В.Н., М. Г. Головкин В. Г. Ларин Влияние

коронавирусной инфекции (сovid-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020.-№2 -С.5-13

5. Мельникова Л. В., Лохина Т. В., Беренштейн Н. В., Иванчукова М. Г. Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 8-13

6. Мирюнчик Е.В., к.м.н., доцент; В.М. Пырочкин, д.м.н., доцент Приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2006. - №4. - С. 28-31.

7. Синичкина А.А., Григорьева Н.Ю., Е. В. Королев Е.В. особенности цитокинового профиля и его роль в ремоделировании миокарда у пациентов с соu1р-19 (обзор) // Медицинский альманах . – 2021 С.6-12

8. Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Человек и его здоровье. 2022;25(4):11-20.

9. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(3):287-297.

10. Хазова Е.В., Валиахметов Р.В., Булашова О.В., Малкова М.И. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 6, С. 10-13

11. Циберкин А.И., Кляус Н. А., Сазонова Ю.В., Семенов А.П. Гипокалиемия у госпитализированных пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):460-465.

12. Шляхто Е. В., Пармон Е. В., Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):4019.

13. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus // Ann. Saudi Med. — 2016. — Vol. 36. — P. 78-80.

14. Chorin, E., Dai, M., Shulman, E. et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin // Nat Med. — 2020. — Vol. 26. — P. 808-809.

15. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients // JACC: Clinical Electrophysiology. — 2020. — Vol. 10. — P. 1189-1190.

16. Ergun B., Ergan B., Sozmen M.K. et al. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) //

J Arrhythm. — 2021. — Vol. 37 (5). — P. 1196-1204.

17. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies // J Interv Card Electrophysiol. — 2020. — Vol. 10. — P. 1-8.

18. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // N Engl J Med. — 2020. — Vol. 382 (24). — P. 2372-2374

19. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. — 2020. — Vol. 5 (7). — P. 1-8.

20. Hisashi Kai, Mamiko Kai Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19 // Hypertension Research. - 2020. - №43. - С. 648-654.

21. Kir D, Mohan C, Sancassani R. Heart Brake: An Unusual Cardiac Manifestation of COVID-19. JACC Case Rep.

22. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // Lancet [электронныйресурс]. —2020. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450107/Vol>

23. Peigh G., Leya M.V., Baman J.R. et al. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series // Eur Heart J. — Case Rep. — 2020. — Vol. 10. — P. 1-6.

24. Sanz A.P., Tahoces L.S., Pérez R.O. et al. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis // Cardiol J. — 2021. — Vol. 28 (1). — P. 34-40.

25. Seecheran R., Narayansingh R., Giddings S. et al. Atrial arrhythmias in a patient presenting with coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection // J Investig Med High Impact Case Rep. —2020. — Vol. 8. — P. 1-6.

26. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. — 2020. — Vol. 323 (11). — P. 1061-1069.

27. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82 (964). — P. 140-144.

28. Yu-Hao Zhao, Lei Zhao, Xin-Chun Yang1, Pan Wang, Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis // IMR PRESS. - 2021. - №22. - С. 159-165.

МИХАЛЬЦОВА О.Ю., ЖУРИН Н.В.

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.В. Квиткова

MIKHALTSOVA O.YU., ZHURIN N.V.

PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS

Department of faculty therapy, professional diseases and endocrinology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, Professor L.V. Kvitkova

Введение

Согласно литературным данным, панкреатогенный сахарный диабет (ПД) встречается с частотой от 1 до 9 % [4]. Высокая вариабельность распространенности ПД обусловлена в большинстве случаев неудовлетворительной диагностикой данного состояния. Это влечет за собой неправильный подход к коррекции ПД, появлению и прогрессированию его осложнений. Неудовлетворительная диагностика ПД в значительной мере обусловлена недостаточной осведомленностью практических врачей о клинике, диагностике и лечении ПД. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования - Анализ литературных данных о ПД и разбор клинического случая пациента с ПД.

Материалы и методы

Анализ литературных источников, посвященных ПД, и разбор клинического случая пациента эндокринного отделения ГАУЗ КОКБ, страдающего ПД.

Результаты и их обсуждение

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1]. Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением и дисфункцией различных органов и систем, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов.

В рамках существующей классификации панкреатогенный СД представляет самостоятельную группу заболеваний с различной этиологией, выделенную Американской диабетологической ассоциацией в отдельную категорию – СД типа 3с (СД3с). Эпидемиология вторичного СД при патологии поджелудочной железы (ПЖ), в частности при хроническом панкреатите (ХП), изучена недостаточно. Это определяется сложностью диагностики ХП как такового [1].

В настоящее время патогенез панкреатогенного СД объясняется главным образом развивающейся по мере прогрессирования ХП деструкцией и склерозом инкреторного аппарата ПЖ. Риск ХП существенно возрастает при употреблении приблизительно 4–5 и более стандартных доз алкоголя в день (стандартная доза алкоголя=13,7 мл чистого спирта), особенно при запойном алкоголизме или длительном употреблении алкоголя. После первого эпизода острого панкреатита (ОП) продолжительное употребление алкоголя с дозозависимым эффектом увеличивает риск рецидива ОП, а также скорость прогрессирования до ХП и развития СД и других осложнений [7]. Алкоголь увеличивает склонность к преципитации секрета ПЖ и образованию белковых пробок внутри панкреатических протоков. Белковые пробки способствуют формированию и увеличению конкрементов, вызывая изъязвление прилегающего эпителия протоков, рубцевание, дальнейшую обструкцию, ацинарную атрофию и фиброз при тяжелых формах острого панкреатита, сопровождающихся панкреонекрозом, воспалительный и некротизирующий процесс с последующим фиброобразованием в ПЖ приводит к потере экзокринной ткани и островков Лангерганса с развитием как экзокринной, так и эндокринной недостаточности ПЖ [6]. У пациентов с эпизодами панкреатита в анамнезе может развиваться не только СДЗс, но и СД 1-го или 2-го типа, патогенетически не связанный с возможным предшествующим заболеванием ПЖ. Это лишний раз подтверждает актуальность дифференциальной диагностики типов СД у больных с возможным фоновым заболеванием экзокринной части ПЖ ввиду разных подходов к лечению и переменного прогноза.

Основное звено патогенеза СДЗс – инсулиновая недостаточность вследствие повреждения и/или утраты паренхимы ПЖ, что закономерно сопровождается мальдигестией. Сложные взаимодействия между процессами переваривания нутриентов, их абсорбцией и метаболизмом, регулируемые ПЖ, изменяются на фоне воспаления и фиброза. Нарушение процессов переваривания в проксимальной кишке может привести к нарушению секреции инкретина и, соответственно, инсулина. Для СД 2-го типа характерны недостаточная секреция GLP-1 и устойчивость к GIP. При СДЗс чувствительность к GLP-1 остается неизменной, в то время как реакция секреции инсулина в поздней фазе на GIP снижается так же, как и при СД 2-го типа.

Особенностью СДЗс является то, что потеря массы островковых клеток способствует снижению секреции не только инсулина, но также глюкагона и панкреатического полипептида (ПП), что может привести к развитию так называемой хрупкой болезни (brittle disease) с существенными колебаниями значений гликемии и риском гипогликемических состояний, которые труднее контролировать, чем при СД 1-го или 2-го типа [5]. Не исключено, что главная роль

в патогенезе стойкой продукции глюкозы печенью и изолированной печеночной резистентности к инсулину при СДЗс принадлежит именно ПП. В основе дифференциального диагностического критерия СДЗс-гипогликемия или тест со смешанной пищей. Отсутствие реакции ПП позволяет дифференцировать СДЗс от дебюта СД 1-го и 2-го типа, характеризующегося повышенными уровнями ПП в крови [3].

Панкреатогенный вариант СД имеет ряд клинко-патогенетических особенностей. В отличие от традиционного СД 2-го типа больные панкреатогенным вариантом этого заболевания чаще нормального или худощавого телосложения. При данной форме СД не находят взаимосвязи с ожирением, семейной предрасположенностью. В большинстве случаев отмечается легкое течение диабета, что объясняется низкой потребностью в инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, мальабсорбцией при внешнесекреторной панкреатической недостаточности ПЖ.

При панкреатогенном СД имеется склонность к гипогликемическим состояниям, частым инфекциям и кожным заболеваниям. На фоне данного его варианта степень поражения эндокринных структур ПЖ, как правило, менее выражена, чем при СД 1-го типа, и сохраняется остаточная продукция инсулина. Этим объясняют относительно редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярных состояний, а также редкое прогрессирование ретино- и нефропатии. Макроангиопатии несколько чаще развиваются при алкогольном ХП, чем при других этиологических вариантах ХП. Данные о диабетической нейропатии при ХП недостаточны. Это осложнение находят у 12–30% пациентов с панкреатогенным СД. Автономная нейропатия выявляется у 37% больных с алкогольным ХП, сопровождающемся СД [1].

Сложным и принципиально важным в плане верификации СД типа Зс является диагностика ХП, ответственного практически за 90% этого диабета. Однако у пациента с впервые выявленным СД хронический панкреатит как потенциальное причинное состояние редко рассматривается в эндокринологической практике. Введены диагностические критерии ХП: основные (должны присутствовать обязательно) и дополнительные.

Основные (большие) критерии:

1. Наличие экзокринной недостаточности ПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу-1 или прямые функциональные тесты);
2. Патологические структурные изменения ПЖ (при ее визуализации с помощью эндоскопического, ультразвукового исследований, МРТ, КТ);
3. Отсутствие аутоиммунных маркеров СД типа.

Выявление дополнительных (малых) критериев требует специальных гормональных исследований:

1. Отсутствие секреции панкреатического полипептида.

2. Нарушение секреции инкретинов (например, ГПП-1).
3. Отсутствие резистентности к инсулину (например, по данным НОМА-IR).
4. Нарушение функции бета-клеток (например, НОМА-В, отношение С-пептид/глюкоза).
5. Низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) при их оценке.

Однако рутинное выполнение большинства тестов из указанных в повседневной практике не представляется возможным [4].

При СД типа 3с при уровнях HbA1c <8% могут быть использованы пероральные препараты, однако их следует избегать при острых эпизодах панкреатита. Пероральные препараты не применяются при фиброзно-кистозном панкреатите. Das S et al (2017), в терапии СД типа 3с отводят ограниченное место секретагогам и сенситайзерам, отмечая при этом отсутствие специальных гайдлайнов.

Метформин. Положение о том, что антигипергликемические препараты в лечении СД типа 3с аналогичны терапии СД типа 2, привлекает внимание к метформину в качестве лекарственного средства первого выбора. Имеются убедительные экспериментальные данные о противоопухолевой активности метформина. Метаанализ 12 обсервационных исследований относительно связи терапии метформином и риска панкреатической протоковой аденокарциномы (ППАК) показал снижение рисков среди принимавших метформин [4]. Другие когортные исследования показывают аналогичные результаты, однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не подтверждают эти данные, что требует проведения специально спланированных трайлов [4]. На основе анализа большой базы данных выявлено значительное улучшение выживаемости в группе метформина по сравнению с контролем. При этом метформин улучшает выживаемость у пациентов с резекцией ПЖ и с локальными опухолями, но не в метастатических случаях, что отражает корреляцию влияния метформина со стадией опухоли [4].

Тиазолидиндионы также улучшают чувствительность к инсулину, но связаны с повышенным риском задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности и переломов. Последнее вызывает особую озабоченность, поскольку у пациентов с ХП отмечен повышенный риск развития остеопороза. При раннем диабете типа 3с может быть также назначена терапия секретагогами (сульфонилмочевинной и глинидами); с учетом возможных проблем с приемом пищи и риском гипогликемий, повышения массы тела, реже тошнотой предпочтительны препараты короткого действия (тиазолидиндионы).

При этом важно помнить, что непосредственное влияние препаратов сульфомочевины на β -клетки приводит к их прогрессирующей

дисфункции и ухудшению секреции инсулина – «вторичная неудача» [4]. У пациентов с ХП и СД, не требующим инсулина, параллельно дефекту инкретинов в патофизиологии СД типа 2 может быть полезной антидиабетическая терапия с помощью препаратов на основе инкретинов, например агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидазы-IV. Они усиливают секрецию инсулина, но возможность их применения у пациентов с СД типа 3с требует дальнейшего изучения. Так, аналоги ГПП-1 имеют высокую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов (тошноту, задержку опорожнения желудка, потерю веса) – симптомы, которые нередко имеют пациенты с ХП. [4]

Инсулин. Учитывая прогрессирующее течение ХП, многие пациенты в конечном итоге нуждаются в терапии инсулином. Пациенты должны получать лечение с применением общих рекомендаций по дозированию инсулина как для сахарного диабета типа 1. Инсулинотерапия у пациентов с абсолютной недостаточностью инсулина используется в качестве терапии первого выбора. [4]

При ХП у пациентов с недоеданием важны анаболические эффекты инсулина с уточнением, что даже при инсулинопотребности метформин и другие оральные гипогликемические средства могут быть использованы для снижения дозы инсулина при СД типа 3с. В отношении метформина это положение аналогично гайдлайнам для СД типа 2. Что касается сульфамочевины, показано, что пациенты с предыдущими более высокими дозами (глимепирид ≥ 4 мг/сут) и более длительным течением СД типа 3с (>10 лет) показали худший ответ на инсулин после изменения терапии; в исследовании применяли аналоговые препараты.

Последнее обстоятельство представляется особенно важным в терапии СД типа 3с, поскольку при его длительном течении заместительная терапия инсулином – единственная эффективная альтернатива должна проводиться по общим рекомендациям для диабета типа 1. Помповая инсулинотерапия также может быть рассмотрена у мотивированных пациентов, у которых на иных режимах сохраняется высокая вариабельность гликемии [4].

Пациентам рекомендуется изменить образ жизни, отказаться от алкоголя и табакокурения, перейти на лечебное питание, снизить массу тела. Алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно на фоне инсулинотерапии. Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, употребление пищи, богатой растворимой клетчаткой, с низким содержанием жира, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии [3].

Пример несвоевременной диагностики панкреатогенного сахарного диабета и неадекватной его коррекции:

Больная П., 71 год. Жалуется на частые гипогликемические

состояния, боли и парестезии в нижних конечностях, потерю массы тела на 30 кг за 2 года без каких-либо ограничений в диете. Из анамнеза установлено длительное злоупотребление алкоголем и ожирение II ст, ИМТ-37 кг/м². 2 года назад стал повышаться уровень гликемии максимум до 18 ммоль/л. Принимала диабетон-МВ 60 мг в сутки без эффекта, алкоголь исключила полностью. Начала резко худеть. Назначена инсулинотерапия 24 единицы /сутки (актропид и протофан), компенсации не было, появились часты гипогликемии, госпитализирована в эндокринное отделение ОКБ для подбора корректирующей терапии.

Данные общего осмотра: Общее состояние удовлетворительно, ИМТ 26 кг/м². Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые сухие, чистые. отеков нет. Подкожно жировая клетчатка развита умеренно. Грудная клетка цилиндрическая, перкуторно ясный легочной звук. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Выраженных шумов, акцентов нет. АД 125/80 мм рт. ст. ЧСС 56 в минуту. Живот, напряженный при пальпации, болезненность в зоне Шоффара. Положительный симптом Мейо-Робсона, Положительный симптом Тужилина. Печень 12x10x9 см, выступает из-под правого подреберья на 3 см, безболезненная. Пузырные симптомы отрицательные. Положительные тесты на полинейропатию. По остальным органам и системам – без особенностей.

Лабораторно-инструментальные методы диагностики:

Анализ крови от 08.12.2022: эритроциты- $4,23 \cdot 10^{12}$, Hb-133 г/л, лейкоциты- $8,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-19 мм/час.

Общий анализ мочи от 15.12.2022: без патологии.

Общий белок-60,4 г/л, альбумины 35,7 г/л, холестерин 5,1 ммоль/л, АСТ-14 Ед/л, АЛТ-18 Ед/л. Гликемический профиль при поступлении: 9,8-11,0-11,6-16,9 ммоль/л.

Анализ кала от 14.12.2022г: Антиген на Нр отрицательный, признаки амилореи, креатореи, стеатореи, йодофильные бактерии - в большом количестве.

Заключение ФГДС от 16.12.2022: эндоскопические признаки хронического воспаления слизистой желудка, вторичный дуоденит.

Заключение УЗИ от 08.12.2022: диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы: расширен Вирсунгов проток 4мм, имеются кисты, единичные камни.

Диагноз: СД типа 3с, целевой HbA_{1c}<7,5. Полинейропатия сложного генеза (алкогольная, диабетическая), сенсо-моторная II.

Хронический панкреатит, латентная стадия, синдром мальдегистии, мальабсорбции, вне обострения. Стеатогепатоз сложного генеза.

В отделении проводилось лечение Лантусом 14 ед в сутки, Новорапидом по ХЕ, ингибиторами протоновой помпы, ферментами,

альфалипоевой кислотой 600мг в/в на физ. растворе. На фоне лечения гипогликемии прекратились, уровень гликемии снизился: Гликемический профиль при выписке: 7,6-9,4-9,6-7,1 ммоль/л.

Обсуждение

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением и дисфункцией различных органов и систем, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов.

Согласно литературным данным, панкреатогенный сахарный диабет (СД3с) встречается с частотой от 1 до 9 % от всех диабетов 2 типа.

В настоящее время патогенез панкреатогенного СД объясняется главным образом развивающейся по мере прогрессирования ХП деструкцией и склерозом инкреторного аппарата ПЖ.

Панкреатогенный вариант СД имеет ряд клинко-патогенетических особенностей. В отличие от традиционного СД 2-го типа больные панкреатогенным вариантом этого заболевания чаще нормального или худощавого телосложения. При данной форме СД не находят взаимосвязи с ожирением, семейной предрасположенностью. В большинстве случаев отмечается легкое течение диабета, что объясняется низкой потребностью в инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, мальабсорбцией при внешнесекреторной панкреатической недостаточности ПЖ.

При панкреатогенном СД имеется склонность к гипогликемическим состояниям, частым инфекциям и кожным заболеваниям. На фоне данного его варианта степень поражения эндокринных структур ПЖ, как правило, менее выражена, чем при СД 1-го типа, и сохраняется остаточная продукция инсулина. Этим объясняют относительно редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярных состояний, а также редкое прогрессирование ретино- и нефропатии. Макроангиопатии несколько чаще развиваются при алкогольном ХП, чем при других этиологических вариантах ХП. Данные о диабетической нейропатии при ХП недостаточны. Это осложнение находят у 12–30% пациентов с панкреатогенным СД. Автономная нейропатия выявляется у 37% больных с алкогольным ХП, сопровождающемся СД

Сочетанное течение ХП и СД накладывает определенный отпечаток на тактику их лечения. В первую очередь это обусловлено тем, что развитие диабета в данном случае обусловлено именно наличием ХП. В этих условиях даже активное лечение СД может не привести к хорошим результатам, если не будут проводиться мероприятия, направленные на устранение или снижение тяжести течения основного заболевания, в данном случае ХП. Пациентам рекомендуется изменить образ жизни, отказаться от алкоголя и табакокурения, перейти на лечебное питание,

снизить массу тела. Алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно на фоне инсулинотерапии. Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, употребление пищи, богатой растворимой клетчаткой, с низким содержанием жира, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии.

Гемостазиологические нарушения, иммунные сдвиги, нередко сопровождающие СД, в том числе и возникшие у больных ХП, также требуют соответствующего контроля и коррекции. Обязательным условием рациональной терапии ХП и СД является регулярный контроль уровня глюкозы в крови и его коррекция. С этой целью применяются различные пероральные сахароснижающие средства (препараты сульфанилмочевины, а также препараты - метформин и инсулина)

Выводы

- На долю СД типа 3с в структуре СД приходится от 1 до 9%.
- В основе патогенеза СД типа 3с лежит прогрессирования ХП, деструкция и склероз инкреторного аппарата ПЖ.
- Особенности течения СД типа 3с являются: склонность к гипогликемическим состояниям, частым инфекциям и кожным заболеваниям, редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярных состояний, редкое прогрессирование ретино- и нефропатии и более частое развитие макроангиопатии.
- На фоне данного его варианта степень поражения эндокринных структур ПЖ, как правило, менее выражена, чем при СД 1-го типа, и сохраняется остаточная продукция инсулина. Этим объясняют относительно низкую суточную дозу инсулина.
- Для лечения СД типа 3с следует использовать главным образом инсулинотерапию малыми дозами, диетотерапию, изменение образа жизни.

Литература / References

1. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения / А. П. Ребров, М. А. Куницына, Е. И. Кашкина, Е. Е. Архангельская. – Текст : электронный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 862-867. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/pankreatogennyu-saharnyy-diabet-aktualnye-problemy-patogeneza-i-lecheniya> (дата обращения: 10.03.2023).

2. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета / Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, Е. А. Дубцова и др. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3. – С. 42-46.

3. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога / Ж. С. Тарасова, Д. С. Бордин, Д. В. Килейников, Ю. А. Кучерявый. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. –

2020. – № 15. – С. 92-100.

4. Руюткина, Л. А. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин. – Текст : электронный // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 28-35. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/pankreatogennyu-saharnyyu-diabet-saharnyyu-diabet-tipa-3s-sovremennoe-sostoyanie-problemy> (дата обращения: 10.03.2023).

5. Эндокринные заболевания поджелудочной железы / Е. С. Дёмина, В. А. Кузькин, М. Ф. Логачёв, П. В. Шумилов. – Текст : непосредственный // Вопросы детской диетологии. – 2020. – № 18(3). – С. 45-53

6. Редкие формы хронического панкреатита (литературный обзор, иллюстрированный клиническим случаем) / К. А. Никольская, И. Ю. Фейдоров, Е. А. Дубцова и др. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2020. – № 27(2). – С. 112-119.

7. Бордин, Д. С. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики / Д. С. Бордин, Ю. А. Кучерявый, М. А. Кирюкова. – Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2020. – № 48(6). – С. 349-363.

**НЕПУРИНА А.С., ИЛЬИНА А.С., КУЖАКОВА Е.И.
ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ,
НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА. ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА НА
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
ДИАГНОЗА И ПРОВЕДЕНИЯ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.В. Квиткова

**NEPURINA A.S., ILYINA A.S., KUZHAKOVA E.I.
CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX, NON-
CLASSICAL FORM. ACTIONS OF THE DOCTOR AT THE
POLYCLINIC RECEPTION TO CONFIRM THE DIAGNOSIS AND
CARRY OUT CORRECTIVE THERAPY**

*Department of faculty therapy, professional diseases and endocrinology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD, Professor L.V. Kvitkova

Введение

Согласно данным статистики, процент бесплодных браков в России составляет – 17,5% (4–4,5 млн. супружеских пар) [2]. К наиболее

распространенным наследственным заболеванием, являющимися причинами нарушения работы женской репродуктивной системы, относится врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Частота данного нарушения в структуре бесплодия составляет-23,8%, частота невынашивания беременности при ВДКН - 76% [6].

В популяции ВДКН встречается с частотой от 1:500 до 1:1000. Выделяют три формы ВДКН: классическую (или сольтеряющую), вирильную и неклассическую (или постпубертатную). Неклассическая форма является самой распространенной и регистрируется в 0,1–0,2% случаев, а в некоторых обособленных группах при наличии близкородственных связей частота встречаемости заболевания может достигать 1–2% [4].

Диагностика данной патологии в большинстве случаев запоздалая, так как на первый план выступают проблемы с внешностью: повышенный рост волос на лице и теле, акне, измененная архитектоника тела и лишь после вступления в брак - отсутствие беременностей и их невынашивание [3]. Поэтому длительное время пациентки наблюдаются дерматологом, косметологом и лишь спустя годы попадают под наблюдение гинекологов. Несвоевременная диагностика в значительной мере обусловлена недостаточной осведомленностью дерматологов, косметологов, терапевтов о ВДКН. Лечение заболевания, назначенное с опозданием, не всегда заканчивается улучшением функционирования системы репродукции. В связи с этим поводом для настоящего исследования явилось изучение клинических симптомов ВДКН, диагностических и терапевтических возможностей врача при встрече с данным заболеванием у пациента.

Цель исследования - проанализировать данные литературы об особенностях течения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, ее влиянии на репродуктивное здоровье женщины, диагностических и терапевтических подходах к решению проблемы.

Материалы и методы

Анализ литературных источников, посвященных ВДКН, неклассическая форма. При написании систематического литературного обзора был проведен анализ современных отечественных и зарубежных источников научной литературы, посвященных клинике, диагностике и лечению ВДКН, неклассическая форма.

Результаты и их обсуждение

ВДКН - генетически обусловленное заболевание, сопровождающееся дефицитом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Как следствие - снижение синтеза ГК, повышение АКТГ. Всего описано 7 форм ВДКН: липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина); дефицит 20,22-десмолазы; дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы; дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; дефицит 21-гидроксилазы;

дефицит 11 β -гидроксилазы; дефицит оксидоредуктазы [5]. Наиболее частая форма (90% всех случаев ВДКН) обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы и подразделяется на неклассическую и классическую формы (вирильная и сольтеряющая).

Неклассическая или стертая форма - самая распространенная и регистрируется в 0,1–0,2% случаев, а в некоторых обособленных группах при наличии близкородственных связей частота встречаемости может достигать 1–2% [1]. Главным звеном патогенеза стертой формы ВДКН является пониженный синтез кортизола. Причина - мутации в гене CYP21A2 приводят к дефициту фермента 21-гидроксилазы и как следствие - нарушается переход 17ОН-прогестерона в 11-дезоксикортизол, а последний не переходит в кортизол. Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников [7]. Избыток 17ОН-прогестерона (маркер ВДКН) утилизируется в сетчатой зоне коры надпочечников, приводя к увеличению синтеза надпочечниковых андрогенов, а именно дегидроэпиандростерона. Этот андроген является предшественником андростендиона и тестостерона. Кроме того, избыток 17ОН-прогестерона приводит к повышению пролактина и, как следствие, снижению ЛГ, ФСГ, снижению образования эстрогенов в яичниках, стойкой гипофункции яичников, которая усиливается возросшим уровнем надпочечниковых андрогенов. Дисбаланс половых гормонов с повышением уровня андрогенов вызывает ускорение роста фолликулов до антральных, препятствует их атрезии и инициирует поликистозную трансформацию яичников. Гиперандрогенемия сопровождается ускоренным созреванием желтого тела и кистозной атрезией доминантного фолликула.

Прогрессирование патологических процессов в звеньях репродуктивной системы при аденогенитальном синдроме развивается постепенно. Отличительной чертой СПКЯ на фоне ВДКН является то, что вследствие повышенного уровня надпочечниковых андрогенов сначала поражается только один яичник, а нарушение структуры второго происходит позднее. Также в отличие от первичных поликистозных яичников при ВДКН возможна спонтанная овуляция и даже беременность за счет функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Однако неполноценное формирование фолликулов, недостаточность желтого тела и, следовательно, дефицит прогестерона приводят к нарушению имплантации и ранней плацентации [3]

Увеличение свободных андрогенов у пациенток приводит к изменениям в андрогензависимых тканях, что проявляется избыточным ростом волос по мужскому типу, себореей, появлением стрий, акне в форме комедонов, папул и кист, которые могут воспаляться и оставлять после себя пигментные рубцы. У многих пациенток наблюдаются

депрессивное подавленное состояние и избыточная масса тела (36-60% случаев)

О возможности неклассической форме ВДКН всегда следует думать при наличии у пациентки 1) избыточного роста волос по мужскому типу, аллопеции, 2) акне, себореи, 3) нарушения менструального цикла, привычного невынашивания или бесплодия, Диагноз подтверждается повышенным уровнем 17ОНР и выявлением мутаций в гене *CYP21A2*. Забор крови на 17ОНР проводят в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня) рано утром. Норма показателей менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл. Значения базального 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл указывают на ВДКН и не требуют дополнительной диагностики. В случаях с пограничными показателями 17ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл), проводят дополнительный тест с препаратами из АТХ-группы АКТГ (H01AA02)- золотой стандарт диагностики ВДКН в мире. При сомнительных результатах определения 17ОНР, а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генетическое исследование гена *CYP21A2*.

Чтобы диагностировать осложнения нфВДКН и длительной заместительной терапии ГКС у больных используют рентгеноденситометрию всем пациентам, УЗИ(МСКТ) или МРТ надпочечников при длительной компенсации, УЗИ малого таза всем женщинам.

Особенности лечения нфВДКН:

- бессимптомные формы нфВДКН у женщин лечить не рекомендуется
- при умеренной гиперандрогении и дисфункции яичников вне планирования беременности возможно применение КОК и/или антиандрогенов.
- при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности рекомендуются ГК

Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии неклассической формы ВДКН:

- Ципротерон 10-50 мг в сутки с 1 по 15 день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
- Спиронолактон 100-200 мг в сутки
- Финастерид 2,5-5 мг в сутки
- Флутамид 50-150 мг в сутки
- Этинилэстрадиол/дроспиренон 0,03/3 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7 или 24/4
- Этинилэстрадиол/хлормадион 0,03/2 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7 [5]

У женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК. После начала терапии восстановление менструального

цикла и уменьшение акне можно ожидать через 3 мес., а гирсутизма – в течение 30 мес. Помимо этого терапию можно проводить комбинированно с КОК и/или антиандрогенами, а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции.

Препараты ГК, используемые в лечении неклассической формы ВДКН

- Гидрокортизон 10-30 мг на 2-3 приема в день
- Преднизолон 2,5-7,5 мг на ночь
- Дексаметазон (только вне беременности) 0,25-0,75 мг на ночь
- Метипред 2-6 мг на ночь

Решать вопрос о ГК терапии необходимо на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Лечение проводится с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится до родов.

Обсуждение: ВДКН - генетически обусловленное заболевание, сопровождающееся дефицитом фермента 21-гидроксилаза, принимающего участие в синтезе кортизола в коре надпочечников, и приводящее к снижению синтеза ГК, накоплению 17ОНР и повышению АКТГ. Стертая форма ВДКН встречается в популяции в 0,1% случаев. Как правило, заболевание впервые манифестирует в постпубертатном возрасте с симптомов гирсутизма: избыточный рост волос по мужскому типу, акне, себорея. Данные жалобы служат поводом для обращения к косметологам, дерматологам. Также пациентки обращаются к гинекологам по поводу нарушения менструального цикла.

После вступления женщины в брак на первое место выходят симптомы, связанные с функциональными нарушениями репродуктивной системы: нерегулярный менструальный цикл, невынашивание беременности и бесплодие [7]. Вышеперечисленные жалобы служат поводом для исключения диагноза неклассической формы ВДКН. Ведущими диагностическими критериями является повышение уровня 17ОНР и выявление мутаций в гене CYP21A2. Кроме того, используют инструментальные методы диагностики: рентгеноденситометрию всем пациентам, УЗИ(МСКТ) или МРТ надпочечников при длительной компенсации, УЗИ малого таза всем женщинам.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности.

При лечении пациентов с ВДКН применяют препараты антиандрогенов и КОК. При выраженной гиперандрогении используют препараты глюкокортикоидов [4].

Выводы

1. Стертая форма ВДКН встречается в постпубертатном возрасте,

форма является самой распространенной и регистрируется в 0,1–0,2% случаев.

2. Ведущими симптомами ВДКН являются: избыточный рост волос по мужскому типу; акне, себорея, нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие.

3. Диагноз ВДКН подтверждается повышенным уровнем 17ОНР и выявлением мутаций в гене CYP21A2.

4. В лечении ВДКН следует использовать: препараты антиандрогенов и КОК, препараты ГК.

Литература / References

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) // Детская эндокринология : атлас / под ред.: И. И. Дедова, В. А. Петерковой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 248 с. – URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459362.html>. – ISBN 978-5-9704-5936-2. – Текст : электронный.

2. Врожденная дисфункция коры надпочечников // Манухин, И. Б. Гиперандрогенные синдромы в гинекологии / И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, М. А. Геворкян. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с. – URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970456668.html>. – ISBN 978-5-9704-5666-8. – Текст : электронный.

3. Клинический протокол «Врожденная дисфункция коры надпочечников» // Акушерство и гинекология. Лекарственное обеспечение клинических протоколов / под ред. В. Е. Радзинского. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 264 с. – (Лекарственное обеспечение клинических протоколов). – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970475294.html>. – ISBN 978-5-9704-7529-4. – Текст : электронный.

4. Врожденная дисфункция коры надпочечников // Геворкян, М. А. Современные технологии в лечении женского бесплодия : руководство для врачей / М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Е. И. Манухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 192 с. – URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970469309.html>. – ISBN 978-5-9704-6930-9. – Текст : электронный.

5. Болезни надпочечников // Детская эндокринология : учебник для вузов / И. И. Дедов [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 256 с. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474914.html>. – ISBN 978-5-9704-7491-4. – Текст : электронный.

6. Гродницкая, Е. Э. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников в практике акушера-гинеколога / Е. Э. Гродницкая, М. А. Курцер // Акушерство и Гинекология. – 2016. – № 5. – С. 33-37.

7. Ионова, Т. А. Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (на примере популяции

Московской области) / Т. А. Ионова, А. Н. Тюльпаков, С. Г. Калининкова.
– Текст : электронный // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 4. – С.
18-22.

8. Казанбекова, А. В. Неклассическая форма врожденной
дисфункции коры надпочечников / А. В. Казанбекова. – Текст :
электронный // Научный аспект. – 2023. – № 1. – С. 1028-1035.

ТИУНОВА К.Р., ПУШТАРЕКОВА А.В.
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЭРБ ПО ДАННЫМ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРИЕМА**

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.В. Квиткова

TIUNOVA K.R., PUSHTAREKOVA A.V.
**PREVALENCE OF GERD ACCORDING TO
GASTROENTEROLOGICAL ADMISSION**

*Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD L.V. Kvitkova

Резюме: Осложнения, которые могут возникнуть, а также
дискомфорт или болевые ощущения от кислого рефлюкса способны
оказывать влияние на все аспекты повседневной жизни человека –
эмоциональные, социальные и профессиональные.

Ключевые слова: ГЭРБ, изжога, рефлюкс-эзофагит, пищевод
Барретта.

Resume: The complications that can occur, as well as the discomfort or
pain of acid reflux, can affect all aspects of a person's daily life - emotional,
social and professional.

Key words: GERD, heartburn, reflux esophagitis, Barrett's esophagus.

Пациенты заблуждаются, когда считают, что изжога – неопасный
простой симптом и не повод для обращения к врачу. Если изжога
беспокоит пациента хотя бы 1 раз в неделю на протяжении 10 лет и более,
риск возникновения у него пищевода Барретта, являющегося облигатным
предраковым состоянием, и аденокарциномы пищевода возрастает в 15
раз. Поэтому нельзя недооценивать проявления ГЭРБ и необходимо
наблюдение у гастроэнтеролога [1].

Цель исследования- проанализировать данные научной литературы,
интернет-ресурсов и архива медицинского центра о распространенности,
клинике, диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни.

Материалы и методы

При написании систематического литературного обзора был проведён анализ современных отечественных и зарубежных источников научной литературы, посвященных клинике, диагностике и лечению ГЭРБ. Поиск литературы осуществлялся в сети «Интернет» с использованием таких баз данных, как eLibrary, PubMed, Cyberleninka, Medscape, Cochrane Library и Google Scholar, в библиотечном фонде Кузбасской научной медицинской библиотеки. Также проанализированы архивные данные пациентов, обращавшихся к гастроэнтерологу в частный медицинский центр «Ваш доктор» с июля 2022 года по февраль 2023 года.

Результаты и их обсуждения

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного содержимого, приводящим к поражению нижнего отдела пищевода. Частота данного заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 11% до 24% [2].

Появление рефлюкса предполагает несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера, что может быть результатом общего снижения тонуса сфинктера или повторяющихся преходящих расслаблений, не связанных с глотанием. Преходящие расслабления вызываются повышением давления в желудке или подпороговой глоточной стимуляцией. В основе патогенеза ГЭРБ лежит заброс в пищевод содержимого желудка, возникновению которого способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, так как внутрибрюшное давление превышает внутригрудное. Противостоит ему антирефлюксный барьер, поддерживающий зону высокого давления между желудком и пищеводом [3,4].

Клинические проявления ГЭРБ делят на две группы: пищеводные проявления, включающие в себя изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, некардиальные боли по ходу пищевода и синдромы, при которых кроме жалоб имеются эндоскопические проявления эзофагита, пищевода Барретта, стриктуры. Внепищеводные проявления: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов, фарингит, синусит, легочный фиброз и средний отит [5].

Осложнениями ГЭРБ являются: язвы пищевода, кровотечения, пептические стриктуры пищевода, пищевод Барретта - развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития аденокарциномы пищевода (АКП). Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет обнаружение и эффективное лечение ГЭРБ, которая приводит и к пищеводу Барретта и

АКП [6].

Диагностика ГЭРБ основывается на анамнестических данных (характерные жалобы, выявление ГЭРБ прежде) и результатах инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии). Пациентам с подозрением на ГЭРБ с целью подтверждения диагноза и проведения дифференциального диагноза рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии при отсутствии противопоказаний [7].

Лечение пациентов с ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и интенсивностью симптомов, которые необходимо купировать. При эрозивном эзофагите показана терапия, способствующая заживлению эрозий и предупреждению осложнения (Нексиум, Омепразол, Хайрабездол, Нольпаза, Итомед, Гевискон, Фосфалюгель). При пищеводе Барретта рекомендуется профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП. Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Терапия включает в себя следующее: ингибиторы протонной помпы (ИПП): за 30-60 минут до еды. Через 8 недель, если нет побочных эффектов и симптомы разрешились, следует прекратить прием. Перевод с одного препарата на другой рекомендуется не больше одного раза у пациентов, которые не ответили на терапию. Эзофагопротекторы курсом 4-5 недель (итомед). Отказ от курения и алкоголя. Снижение массы тела, если она избыточна. Дыхательные упражнения (цигун, йога, Дандасана, дыхание по Стрельниковой) [8,9].

На основании архивных данных нами проанализированы амбулаторные карты пациентов, проконсультированных гастроэнтерологом за период с июля 2022 года по февраль 2023 года - 166 карт. Установлено, что 12% больным выставлен диагноз ГЭРБ. Мужчин - 8 человек в возрасте от 26 до 59 лет. Женщин - 7 человек в возрасте от 23 до 69 лет. Наиболее частая возрастная группа от 25 лет до 40. Диагноз верифицирован на основании клинической картины, ФГДС, рентгенография желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки, УЗИ органов брюшной полости. От появления первых симптомов до обращения к врачу проходило от 2 до 8 лет. 60% пациентов занимались самолечением: принимали ИПП (Омепразол), спазмолитики (Но-шпа), пищевую соду при изжоге, противорвотные препараты (Метоклопрамид), антацидные средства (Алмагель, Фосфалюгель). У 87% пациентов присутствовали пищеводные симптомы ГЭРБ, проявляющиеся изжогой, отрыжкой и подтвержденным с помощью ФГДС эзофагитом. 13% больных отмечали

внепищеводные проявления, характеризующиеся ощущением «кома» в горле, железодефицитной анемией, скоплением слизи в гортани и фарингитом. При этом у всех пациентов зарегистрировано сочетание ГЭРБ с другими заболеваниями: у 20% пациентов - с паразитозом (лямблиоз, описторхоз, аскаридоз), у 40% - с заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей (ЖКБ и дисфункция желчного пузыря), у 53% - с гастритом, у 13% - с заболеваниями печени (киста левой доли печени, стеатоз печени), у 26% - с эндокринными заболеваниями (диффузные изменения поджелудочной железы, многоузловой зоб, гипотиреоз). Всем пациентам проводилось лечение ГЭРБ препаратами следующих групп: ИПП (Нексиум, Омепразол, Хайрабездол, Нольпаза), прокинетики (Итомед), пробиотики (Бак-сет форте), антацидные препараты (Гевискон, Фосфалюгель), ветрогонное (Пепсан-Р), синбиотик (Максилак), фитопрепарат (Иберогаст), спазмолитики (Необутин, Тримедат). Терапия сопутствующей патологии включала в себя препараты: гепатопротекторы (Урсосан), антибиотики (Ципрофлоксацин), антигельминтные (Немозол), антигистаминные (Цетрин), антипсихотические (Просульпин), противомикробные и противовоспалительные кишечные средства (Салофальк), противодиарейное (Энтерол), препараты магния (Магне В6). Терапия пациентам назначалась на срок от 20 дней до 2 месяцев. Эффект от лечения положительный: купирование болевого синдрома, уменьшение количества приступов изжоги, отсутствие явлений метеоризма и тошноты.

Обсуждение

ГЭРБ распространена в популяции с частотой от 11 до 24%. Заболевание может иметь непрогрессирующее неэрозивное течение, а у ряда пациентов - эрозивное с возможным прогрессированием и формированием осложнений: пептическая язва желудка, пищеводные кровотечения, рубцовая стриктура пищевода, формирование пищевода Барретта и рака пищевода. Полученные нами при изучении архивного материала данные показали, что на приеме гастроэнтеролога 12% пациентов имеют ГЭРБ. В большинстве случаев (40%) диагноз выставляется несвоевременно из-за поздней обращаемости больных: через 2-8 лет от появления первых симптомов. В клинике заболевания у 13% пациентов имели место внепищеводные симптомы. Большинство больных длительное время занимаются самолечением. Диагностика и лечение заболевания на приеме гастроэнтеролога осуществлялось в соответствии с общепринятым алгоритмом.

Выводы

1. ГЭРБ – одно из наиболее распространённых заболеваний на приёме гастроэнтеролога – 11-24% среди всех заболеваний.
2. Диагностика ГЭРБ у многих пациентов – запоздалая: 40% пациентам диагноз ГЭРБ выставляется через 4-5 лет от начала проявлений заболевания.

3. Наиболее частые проявления кислотного рефлюкса - пищеводные симптомы - у 83% пациентов, проявляющиеся изжогой, отрыжкой и подтвержденным с помощью ФГДС эзофагитом.

4. Внепищеводные симптомы встречаются у 13%, которые характеризуются ощущением «кома» в горле, железодефицитной анемией, скоплением слизи в гортани и фарингитем.

5. Все пациенты получали терапию ингибиторами протонной помпы ИПП (Нексиум, Омепразол, Хайрабездол, Нольпаза), прокинетиками (Итомед), пробиотиками (Бак-сет форте), антацидными препаратами (Гевискон, Фосфалюгель), ветрогонными (Пепсан-Р), синбиотиками (Максилак), фитопрепаратами (Иберогаст), спазмолитиками (Необутин, Тримедат). Лечение приносит положительный эффект: пациенты отмечают улучшение самочувствия, качества жизни, работоспособности и уменьшение дискомфорта от симптомов.

Литература / References

1. И.Г.Пахомова. Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов // РМЖ. 2015. № 21. С.1249–1252.
2. Теренецкая Т.Н. Эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях поликлиники: возможности и значение // Журнал «Здоровье. Медицинская экология. Наука2 (60)».2015. С.63.
3. Крисл Л.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) // Медицинский обзор. 2022.
4. Бордин Д. С., Колбасников С. В., Кононова А. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2016. № 1 (118). С. 14–18.
5. Рыжкова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебное пособие; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра факультетской терапии // 2020. С.19-24.
6. Шахин, Николас Дж., Фальк, Гэри У., Айер, Прасад Г., Соуза, Ронда Ф., Ядлапати, Рена Х., Зауэр, Брайан Г., Вани, Сачин Диагностика и лечение пищевода Барретта: обновленное руководство ACG №117(4). 2022. С.559-587.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова Т.Л., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол // Клинические рекомендации №30(4). 2020. С.80-85.
8. Кац, Филип О., Данбар, Керри Б., Шнолл-Суссман, Фелис Х., Грир, Катарина Б., Ядлапати, Рена, Спеклер, Стюарт Джон. Клиническое руководство ACG по диагностике и лечению гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни // Американский журнал гастроэнтерологи
№117.2022. С.27-56.

9. Рена Ядлапати, С. Пракаш Гьявали. Обновленная информация из клинической практики АГА о персонализированном подходе к оценке и ведению ГЭРБ: Экспертный обзор // Обновление клинической практики. 2022. Том 20, выпуск 5.

ШАТАЛИНА П. И., АВЕРКИЕВА Ю.В.

МИКРОБИОМА И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент М.В. Летаева

SHATALINA P. I., AVERKIEVA Y.V.

MICROBIOME AND RHEUMATIC DISEASES

The Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisors - PhD, Associate Professor M.V Letaeva.

Ревматические заболевания проходят определенные стадии развития до появления первых клинических признаков: период генетического риска, воздействия внешних факторов и бессимптомная аутоиммунная реакция с неспецифическими клиническими проявлениями, и вследствие системного иммунного ответа возникают специфические признаки.

МИКРОБИОМА

Совокупность микроорганизмов, обитающих в условиях симбиоза с организмом-хозяином, называют микробиотой, микрофлорой или нормофлорой. Микробиота состоит из различных микробиоценозов (сообществ микроорганизмов), представленных определенным таксономическим составом и обитающих в определенных биотопах (место обитания) в организме человека и животных. Всего определено несколько основных биотопов, а именно: кожа, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Основной молекулярно-генетический метод, позволяющий определить микробный профиль человека - секвенирование 16S – рРНК и полногеномное секвенирование. Данный метод обеспечивают более точную характеристику микроорганизмов, так как позволяет определять не только видовое разнообразие в исходном образце, но и оценивать их количественные соотношения. В исследовании, проведенном, Сендер Р. и др., опровергли выявленное ранее соотношение 10:1, доказав, что соотношение бактериальных клеток к клеткам организма человека составляет 1:1, а их общая масса составляет около 0,2 кг. Микробиота кишечника во многом зависит от диеты и морфологии человека. Доказано,

что что хронический стресс повышает продукцию медиаторов воспаления, что тесно связано с формированием хронического системного воспаления и воспалительных заболеваний. Микробиота пищеварительной системы человека различается в зависимости от локализации. Так, в полости рта в основном обнаруживаются бактерии родов *Streptococcus*, *Veillonella*, *Selenomonas*, *Gemella*, *Fusobacterium* и *Prevotella*. Увеличение *Porphyromonas gingivalis* провоцирует образование пародонтита, что доказывает влияние дисбиоза на иммунитет. Микробиота пищевода состоит в основном из стрептококков и превотелл. Наименьшее разнообразие микрофлоры обнаружено в желудке (*Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*) в количестве до 10^2 в 1 г содержимого. Микробы также были обнаружены в желчном пузыре. В нем были определены бактерии рода *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. Влияние на разнообразие и состав микробиоты желчного пузыря также имеют внешние и внутренние факторы, такие как пол, инвазия гельминтами, болезни печени и общее состояние желчевыводящей системы. В тонкой кишке, в проксимальных отделах подвздошной кишки общее количество микроорганизмов не превышает 10^4 — 10^5 клеток на 1 г и состоит в основном из грамположительных аэробных бактерий. В дистальных отделах тонкой кишки количество микрофлоры увеличивается и составляет, 10^7 — 10^8 на 1 г, но состоит уже из грамотрицательных энтеробактерий и анаэробов. Микробная флора толстой кишки состоит из анаэробных бактерий и составляет 10^{13} на 1 г. Микробный состав кишечника играет важную роль в поддержании иммунной системы человека. Слизистая оболочка кишечника содержит около 80% иммунокомпетентных клеток и на 25% состоит из иммунологически-активной ткани. Нормофлора кишечника обладает способностью синтезировать бактериоцины (антибактериальные вещества), которые необходимы для защиты от колонизации патогенных бактерий. Как пример, короткоцепочные жирные кислоты обладают противовоспалительным эффектом вследствие угнетения производства NF-κB, в результате чего сохраняется физиологический уровень воспаления, защищающий от патогенной флоры. Аутохтонная микробиота у здорового человека находится в балансе, патогенные и непатогенные организмы находятся в гармонии. Однако состояние микробиоты может быть нарушено в результате воспалительных процессов различной этиологии.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И МИКРОБИОМА

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание. Механизмы развития ревматоидного артрита состоят из взаимодействия иммунных реакций с участием антиген-презентирующих клеток (АПК), производства аутореактивных Т-клеток и формирования аутоантител. Несмотря на генетическую

предрасположенность, на возникновение РА влияют заболевание пародонтитом, курение табака и диета. В результате проведенного многоцентрового исследования выявлено, что пациенты с РА реже потребляли рыбу, картофель, грибы, мясо птицы и фасоль. Также было доказано, что потребление грибов, цитрусовых и молочных продуктов продемонстрировало защитное воздействие от РА. Таким образом, в настоящее время доказано, что кишечный дисбиоз связан с развитием воспалительных ревматических заболеваний, в том числе и РА. В кишечных и пероральных образцах пациентов с РА выявляется дисбиоз, который частично разрешается после начала лечения РА. При исследовании образцов фекалий пациентов с РА и контрольной группы методом проточной цитометрии, гибридизации 16S рРНК показано. У пациентов с РА в отличие от здоровой группы были значительно сокращены следующие микробы: *Lactobacillus*, *Alloprevotella*, *Enterobacter*, *Clostridium sensu stricto-3* и др. Однако *Bacteroides*, *Escherichia-Shigella*, *Parasutterella* и др. были напротив повышены у пациентов с РА. Особенно важное значение в составе микробной флоры пациентов с РА имеет *Prevotella copri*. Доказано, что увеличение численности *Prevotella copri* было связано с сокращением бактероидов и нарушением полезной микробной флоры пациентов с РА. К тому же, в результате эксперимента над мышами, была выявлена способность *Prevotella copri* доминировать над микробным составом флоры, что, вероятно, может повышать риск развития химически индуцированного колита. Также доказана взаимосвязь между микробиотой кишечника и генетическим риском возникновения ревматоидного артрита до появления клинической симптоматики. Самая явная связь была связана с увеличением содержания *Prevotella_7*. В этих группах *Prevotella_9* подразумевалась как *P. copri*, а *Prevotella_7* представляла несколько *Prevotella spp* с низкой дивергенцией последовательности. Было определено, что *Prevotella_7* связана с генетическим риском и *Prevotella_9* связана с доклиническим ревматоидным артритом, однако при визуализации филогенетического древа *Prevotellaceae* было доказано, что *Prevotella_7* и *Prevotella_9* филогенетически отличаются друг от друга.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И МИКРОБИОМА

Псориатический артрит (ПСА) – это хроническая артропатия, характеризующаяся воспалительным процессом суставов, включая осевой скелет. В настоящее время доказано, что существует связь между воспалением кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта. Согласно литературным данным, актинобактерии, бактериоиды, фирмакуты, стафилококк и тд. составляют микрофлору здоровой кожи человека. В исследовании, проведенном в 2022 г., было показано превосходящее количество бактерий *Actinobacteria Phylum*, *Erysipelotrichia Class* и др. у пациентов с ПСА, за исключением семейства *Acidaminococcaceae*.

Виды *Megasphaera elsdenii* в 10 000 раз выше у пациентов с ПСА, чем у лиц контрольной группы. Обилие коринебактерий было выше при воспалительных повреждениях кожи. При псориатических поражениях кожи некоторые поверхностные бактерии обнаруживаются в глубокой дерме и даже в периферической крови, где они могут вызывать дисбиоз микробиоты кожи, снижая уровень *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Burkholderis* spp. и *Cutibacterium acnes* по сравнению со здоровой кожей. При ПСА и кожной форме псориаза в составе микробиоты кишечника было сокращено *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio*. При исследовании микробиома кишечника у пациентов с вульгарным псориазом и псориатическим артритом, было снижено содержание *Soprococcus* по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ПСА было снижено содержание *Akkermansia*, *Ruminococcus*. Полученные данные доказывают постепенное снижение нормальной микрофлоры, сопровождающее развитие заболеваний суставов у пациентов с псориазом.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ И МИКРОБИОМА

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое системное заболевание суставов, принадлежит к общей группе артритов, называемых спондилоартропатиями. Иммунные реакции, включающие в себя активацию воспаления, аутофагию и убиквитинирование, принимают участие как во врожденном иммунитете, так и в адаптивном при АС. Доказано, что у пациентов с АС в микробиоте кишечника преобладают *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, при этом количество *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* снижено. Несмотря на имеющиеся данные, на данный момент влияние определенных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) на развитие АС не доказано. В результате секвенирования рибосомной ДНК 16S были доказаны различия микробного состава в подвздошной кишке пациентов с АС и здоровых людей. В составе микробиома пациентов с АС было увеличено количество *Prevotella melaninogenica*, *sopri* и *sp.*, и уменьшено количество бактероидов. При исследовании кала пациентов с АС после проведенного лечения было выявлено преобладание *Bacteroides coprophilus*, *Acidaminococcus fermentans*, *Prevotella copri* и др. Было доказано, что TNF- α и ИЛ-17 являются центральными факторами в активации иммунного воспаления. При исследовании влияния ИЛ-23 на возникновение и развитие АС, проведенном с использованием лабораторных крыс, выявлено, что терапевтическая блокада ИЛ-23 на доклинической стадии АС подавило развитие спондилита у грызунов. Было доказано, что повышение содержания *Prevotella copri* связано с воспалением слизистой оболочки типа 17 (Th17). *Prevotella copri* косвенно активировывает синтез Th17-поляризирующих цитокинов антиген-презентирующими клетками, включая ИЛ-23 и ИЛ-1, усиливает производство ИЛ-8, ИЛ-6 и CCL20, которые в свою

очередь активируют иммунную реакцию слизистой оболочки Th17. Таким образом, можно с уверенностью сказать о важном влиянии *Prevotella copri* на развитие хронического воспаления.

Литература / References

1. Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Semashko AS. The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):15–19.

2. Yudin S.M., Egorova A.M., Makarov V.V. ANALYSIS OF HUMAN MICROBIOTE. RUSSIAN AND FOREIGN EXPERIENCE // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. - 2018. - No. 11-1. - P. 175-180;

3. Komarova Oxana N., Khavkin Anatoly I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (1): 18–24.

4. Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. (In Russ.)

5. Pereira P, Aho V, Arola J, Boyd S, Jokelainen K, Paulin L, Auvinen P, Färkkilä M. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182924.

6. Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42-55. (In Russ.)

7. Myssayeva G.M., Goremykina M.V., Manabayeva G.K Rheumatoid arthritis and fertility: literature review. *Nauka I Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2019, (Vol.21) 2, pp. 38-43.

8. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, Menni C, Steves CJ. RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link? *J Autoimmun*. 2019; 99: 104–115.

9. He, J., Wang, Y., Feng, M. *et al.* Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis—a cross section multicenter study. *Clin Rheumatol* 35, 2901–2908 (2016).

10. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. 2018 Jan 8;360:j5145.

11. Sun Y, Chen Q, Lin P. Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in Shanghai, China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:369.

12. Wells PM, Adebayo AS, Bowyer RCE, Freidin MB, Finckh A, Strowig T, Lesker TR, Alpizar-Rodriguez D, Gilbert B, Kirkham B, Cope AP, Steves CJ, Williams FMK. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jun 25;2(7):e418-e427.

13. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018 Jun 2;391(10136):2273-2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4. Epub 2018 Jun 1.

29 - Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, Bhutani T, Chang HW, Liao W. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019 Dec;33(6):101494.

14. Elizabeth G Araujo, Georg Schett, Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology, Rheumatology, Volume 59, Issue Supplement_1, March 2020, Pages i10–i14.

15. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Volume 33, Issue 11 p. e431-e432. Association of psoriasis/psoriatic arthritis with inflammatory bowel disease influences management strategy C.A. Shaw, L.C.S. Kole, B.E. Elewski. First published: 20 June 2019.

16. Lin CY, Hsu CY, He HR, Chiang WY, Lin SH, Huang YL, Kuo YH, Su YJ. Gut microbiota differences between psoriatic arthritis and other undifferentiated arthritis: A pilot study. Medicine (Baltimore). 2022 Jul 15;101(28):e29870.

17. Quan C, Chen XY, Li X, Xue F, Chen LH, Liu N, Wang B, Wang LQ, Wang XP, Yang H, Zheng J. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(4):955-961.

18. Mauro, D., Thomas, R., Guggino, G. et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease?. Nat Rev Rheumatol 17, 387–404 (2021).

19. Van Tok M. N. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling //Frontiers in immunology. – 2018. – Т. 9. – С. 1550.

20. Ming Li, Bingbing Dai, Yawei Tang, Lei Lei, Ningning Li, Chang Liu, Teng Ge, Xia Li: Altered Bacterial-Fungal Interkingdom Networks in the Guts of Ankylosing Spondylitis Patients; 00176-18 26 March 2019.

ШИБАРЁВ А.В., МАНАХОВ С.Ю.

**ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ, ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ. МОЖНО ЛИ
ПРЕДОТВРАТИТЬ?**

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.В.Квиткова

SHIBAREV A.V., MANAKHOV S.U.

SUBACUTE THYROIDITIS, ERRORS IN TREATMENT. CAN IT BE PREVENTED?

*Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: MD, PhD, Professor L.V. Kvitkova*

Резюме: В данной статье отражается патогенез, клиническая картина, диагностика, а так же лечение подострого тиреоидита. Обсуждаются причины рецидива у больных и как их можно избежать.

Ключевые слова: подострый тиреоидит, ошибки ведения больных, осложнение

Resume: This article reflects the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, as well as the treatment of subacute thyroiditis. The causes of relapse in patients and how they can be avoided are discussed.

Keywords: subacute thyroiditis, disease errors, complication

Подострый тиреоидит представляет собой воспалительное заболевание щитовидной железы с характерными проявлениями и клиническим течением [1]. ПТ является наиболее частой причиной болей в щитовидной железе, а так же ее дисфункции. За последние три года литература стремительно пополняется случаями, которые описывают возможность связи ПТ и Covid-19, поэтому актуальность данного заболевания в последнее время выросла в несколько раз. Однако ключевой проблемой лечения ПТ являются его рецидивы из-за нарушения алгоритма принятия препаратов, что зачастую может привести к осложнениям, в частности, к гипотиреозу.

Цель исследования - изучить варианты причин, из-за которых происходят рецидивы у больных подострым тиреоидитом.

Материалы и методы

Проведён литературный обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной ПТ. Так же были исследованы клинические случаи больных с подострым тиреоидитом, находившихся на лечении КОКБ им. С.В. Беляева.

Результаты и обсуждение

Подострый тиреоидит, также известный как подострый гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, подострый негнойный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит и болезненный тиреоидит. Это воспалительное состояние щитовидной железы, предположительно вызванное вирусной инфекцией [2].

Не смотря на существующие рекомендации и алгоритмы лечения ПТ, в большинстве случаев происходят рецидивы. Это главным образом и послужило началом для нашего исследования. Ошибки зачастую

допускаются, как лечащими врачами, которые неправильно идентифицируют заболевание или назначают неправильное лечение, так и самими больными с ПТ. Частота рецидивов ПТ даже при правильно поставленной и проведенной терапии высока: от 1.6% до 20% [3, 4]. В последние годы встречаемость данного заболевания выросла за счет возможной связи с Covid-19 и вакцинацией [5, 6].

Хотя природа подострого тиреоидита до конца не доказана, ученые предполагают вирусную этиологию. Эта версия подтверждается длительным продромальным периодом. Сезонность данного заболевания приходится на зиму и осень за счет увеличения в данные времена года заболеваемости вирусными инфекциями [7].

Существует несколько гипотез, связанных с патогенезом заболевания. Есть предположение, что основой развития ПТ служат 3 идущих друг за другом процесса: повреждение фолликулов щитовидной железы, пролиферативное воспаление, новообразование фолликулов [8]. Пусковой фактор - вирусная инфекция, вызывающая разрушение фолликулов с выходом в кровь гормонов щитовидной железы [9]. Одна из гипотез ПТ - генетическая предрасположенность. Связь между подострым тиреоидитом и HLA-Bw35 была отмечена примерно у 2/3 больных. На генетическую предрасположенность также указывает одновременное развитие заболевания у одной из близнецов с гаплотипом HLA-Bw35. Как антиген HLA делает людей восприимчивыми к предполагаемому вирусу, неизвестно, но, возможно, вирус связывается с молекулой HLA-Bw35, в результате чего образуется комплекс антиген-HLA-Bw35, который затем может вызвать цитокин-индуцированную реакцию с воспалением и разрушением фолликулярных клеток щитовидной железы.

Клиническая картина ПТ появляется через 4-6 после перенесенной вирусной инфекции: общая усталость, слабость, потливость, раздражительность и головные боли, повышение температуры от 37 до 38°C, ломота по всему телу [10], острая боль в шее, иррадиирующая в ухо или нижнюю челюсть на стороне поражения щитовидной железы с усилением при глотании или повороте головы. Болезненность щитовидной железы возникает из-за отека и растяжения ее капсулы [11]. Так же отмечается стойкое снижение веса. Примерно у половины пациентов на начальном этапе выявляется симптоматика тиреотоксикоза (мелкий тремор век, пальцев; одышка; нарушение ритма сердца) [12].

Диагноз ПТ устанавливается на основании анамнеза (перенесенная вирусная инфекция), клинической картины (главными являются лихорадочный, болевой и астенический синдромы), результатов лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторная диагностика включает в себя такие анализы, как общий анализ крови (резкое ускорение СОЭ - до 50 мм/ч, лимфоцитоз, возможно, понижение гемоглобина), биохимический анализ крови (повышение СРБ,

уровня фибриногена), анализ на ТТГ [9]. Инструментальная диагностика ПТ основывается на данных УЗИ: стойкое увеличение щитовидной железы, гипоэхогенные очаги (низкая плотность ткани железы) с нечеткими краями в виде "облака" и снижением васкуляризации [13].

Терапия подострого тиреоидита на ранних стадиях заболевания основана на применении НПВП: ибупрофена (400-800 мг каждые 8ч), кеторола (10 мг каждый 6 часов), диклофенака (100-150 мг/сутки), нимесила (100 мг каждые 12 часов) и других препаратов данного класса [14]. При отсутствии должного ответа применяются глюкокортикостероиды. Из данного класса препаратов чаще всего назначают преднизолон в дозировке 40 мг/сутки после еды в течение 2-3 недель с постепенным снижением дозы на 5 мг раз в неделю, длительность приема ГКС 2-3 месяца [14-15]. Действие данного препарата дает эффект в течение первых суток: исчезновение боли в щитовидной железе, нормализацию температуры. Большинство пациентов полностью выздоравливают через 3 месяца после начала терапии [16]. Однако из-за быстрого снижения симптоматики, атак же побочных действий препаратов, таких как снижение иммунитета, отеки, развитие акне, депрессии, повышения АД, гипергликемии пациенты зачастую отказываются продолжить прием ГКС, что приводит к частым рецидивам [17].

В качестве примера взят случай из практики. Б-ая П., 38 лет, поступила в эндокринное отделение ГАУЗ КОКБим. С.В. Беляевас жалобами на выраженные боли в области щитовидной железы с иррадиацией в уши, щеки; подъем температуры до 38; слабость, раздражительность. Заболела через 10 дней после перенесенного ОРВИ. Об-но: состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура- 38,1, кожа бледно-розовая, горячая, отеков, стрий, гирсутизма нет, лимфоузлы не увеличены, дыхание везикулярное, хрипов нет, ч.д. 16 в 1 минуту, тоны сердца ритмичные, шумов нет, чсс-92 удара в 1 минуту, АД-120/75 мм ртст, язык чистый, живот б/б, печень, селезенка, почки не пальпируются, щитовидная железа при пальпации резко болезненная, увеличена до I степени, лактореи нет. В общем анализе крови: эритроциты - $4,23 \cdot 10^{12}$, Hb-133 г/л, лейкоциты- $8,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ-55 мм/час. Общий анализ мочи без патологии. Общий белок-68,4 г/л, альбумины 45,7 г/л, холестерин 4,1 ммоль/л, АСТ-14 Ед/л, АЛТ-18 Ед/л., фибриноген-4,8 г/л. УЗИ: неоднородная эхоструктура щитовидной железы, гипоэхогенные участки. Диагноз: Подострый тиреоидит. Была назначена на 2 недели терапия преднизолоном 40 мг в сутки, ингибиторы протонной помпы с последующим снижением суточной дозы преднизолона по схеме, курс-3 месяца (амбулаторное лечение). Больная самовольно прекратила лечение через 3 недели, побоялась побочных эффектов преднизолона. Через месяц- рецидив подострого тиреоидита, вновь лечение в стационаре

преднизолоном- 40 мг с полным регрессом клинических симптомов. После выписки из стационара больная не захотела продолжать курсовую терапию преднизолоном и вновь рецидив подострого тиреоидита с типичной клиникой и информативными результатами лабораторно-инструментальных исследований. Больная провела полное курсовое лечение преднизолоном в течение 3-х месяцев. Однако исходом заболевания явилось снижение функции щитовидной железы-гипотиреоз с необходимостью заместительной гормонотерапии Эутироксом.

Выводы

1. Подострый тиреоидит чаще имеет вирусную этиологию, дебютирует или рецидивирует в весеннее-осеннее-зимний период после перенесенной вирусной инфекции.

2. Типичные симптомы подострого тиреоидита: боль, отек щитовидной железы, подъем температуры, лихорадка, клиника гипертиреоза, резкое ускорение СОЭ.

3. Лечение подострого тиреоидита преднизолоном с 40 мг в сутки по убывающей схеме в течение 3 месяцев, как правило, заканчивается выздоровлением.

4. Раннее прекращение лечения преднизолоном проявляется рецидивами подострого тиреоидита и развитием гипотиреоза.

Литература / References

1. Majety P., Hennessey J.V. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. 2022. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285553/>. Ссылка активна на 16 марта 2023.

2. Гулинская О.В., Прокопчик Н.И., Мартинкевич О.Н., Камарец А.М. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению подострого тиреоидита // Журнал ГрГМУ. 2019. №4. С.458-462.

3. Nishihara E., Ohye H., Amino N., et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. Intern Med. 2008. Vol.8, №47. P. 725-729.

4. Mizukoshi T., Noguchi S., Murakami T., et al. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. Intern Med. 2001. Vol.4, №40. P. 292-295.

5. Ippolito S., Gallo D., Rossini A., et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. J Endocrinol Invest. 2022. Vol.6, №45. P. 1189-1200.

6. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. J Endocrinol Invest. 2020. Vol.8, №43. P. 1171-1172.

7. Martino E., Buratti L., Bartalena L., et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. J Endocrinol Invest. 1987. Vol.3, №10. P. 321-323.

8. Kumar V., Cotran R., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology. 7-th Ed. Philadelphia, 2003.

9. Stasiak M., Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. Rev EndocrMetabDisord. 2021.Vol.4, №22. P. 1027-1039.

10. Fatourechí V., Aniszewski J.P., Fatourechí G.Z., et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab. 2003.5 (88): 2100-2105.

11. Холмогоров В.В. Все о заболеваниях щитовидной железы и ее лечении. М. :Феникс, 2008.

12. Daniels G.H. Atypical subacute thyroiditis: preliminary observations. Thyroid. 2001.Vol.7, №11. P. 691-695.

13. Дедов, И.И., Мельниченко, Г.А., Пронин, В.С. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М.-Тверь :Триада, 2005.

14. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016.Vol.10, №26.P. 1343-1421.

15. Volpé R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. Thyroid. 1993. Vol.3, №3. P. 253-255.

16. Greene J.N. Subacute thyroiditis. Am J Med. 1971. (1) 51.P. 97-108.

17. Дибривная К.А., Мельников М.В., Бойко О.В., Хачанова Н.В., Бойко А.Н. Побочные эффекты терапии глюкокортикостероидами при рассеянном склерозе: описание клинического случая с глобальной амнезией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014. №2. С.83-86.

СЕКЦИЯ «ГИГИЕНА. ЭКОЛОГИЯ. ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

**БОРОДАНОВ М.А., БОРЩЕВА В.Ю., БАЗАРОВА В.Э., ЕРЕМИНА К.Е.,
ЩЕРБАКОВА А.П., ГОЛОВИЧ В.В., САЛО М.И, ПРОПОВЕДНИКОВА
Ю.А., ОРГАНОВА Е.С., КУДРИНА А.Д.**

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В АДАПТАЦИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

*Кафедра общественного здоровья, организации и экономики
здравоохранения имени профессора А.Д. Ткачева
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научные руководители: к.м.н., доцент Н.В. Копытина, к.м.н., доцент Т.А.
Штернис

BORODANOV M.A., BORSHCHEVA V.YU. BAZAROVA V.E., EREMINA
K.E., SHCHERBAKOVA A.P., GOLOVICH V.V., SALO M.I.,
PROPOVEDNIKOVA YU.A.ORGANOVA E.S., KUDRINA A.D

**A.D. HEALTH-SAVING TECHNOLOGIES IN THE ADAPTATION OF
FOREIGN STUDENTS OF RUSSIAN MEDICAL UNIVERSITIES**

*Department of Public Health, Organization and Economics of Healthcare
named after Professor A.D. Tkachev*

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Ph. D, associate Professor Kopytina N. V., Ph. D, associate
Professor Shternis T. A.

Резюме: Как известно, здоровый образ жизни – это образ жизни человека, направленный на сохранение его здоровья, профилактику болезней и укрепления организма в целом [15]. Одними из основных компонентов здорового образа жизни являются: режим дня, физическая активность, соблюдение правил личной гигиены. Однако отношение к здоровому образу жизни и его аспектам для студентов разных национальностей оказалось неоднозначным [15].

Ключевые слова: Здоровый образ жизни, адаптация, физическая активность, личная гигиена, режим дня, иностранные студенты.

Key words: Healthy lifestyle, adaptation, physical activity, personal hygiene, daily routine, foreign students.

Resume: As you know, a healthy lifestyle is a way of life of a person aimed at preserving his health, preventing diseases and strengthening the body as a whole [15]. The main components of a healthy lifestyle are: daily routine, physical activity, compliance with the rules of personal hygiene. However, the attitude to a healthy lifestyle and its aspects for students of different nationalities turned out to be ambiguous [15].

Материалы и методы исследования: ретроспективный анализ изученной литературы

Результаты и их обсуждение.

Режим дня. Проблема нарушения режима дня у подростков является одной из наиболее насущной и важной в современном мире. Значимость данного вопроса заключается в широкой распространённости и необходимости своевременной коррекции для профилактики возникновения нарушения сна, снижение трудоспособности и памяти. Сон является неотъемлемой частью хорошего здоровья и самочувствия человека. Исследования показали, что недостаток сна у студентов-медиков вызывает широкий спектр психологических проблем. Вероятно, это усугубляется стрессом, с которым иностранные студенты сталкиваются ежедневно [4]. В ходе исследования было выяснено, что существует значительная связь между уровнем физической активности и симптомами

кратковременной бессонницы, о которых сообщают сами студенты университета. Было доказано, что уровень физической активности положительно влияет на составляющие сна, такие как продолжительность, качество сна и дневную сонливость. Большинство российских студентов также не умеют рационально распределять свое время, недостаточно уделяют внимание отдыху, спорту и сну [7]. Таким образом, поддерживая рекомендацию о том, что физические упражнения должны быть включены как часть повседневной жизни человека; вероятной пользой от этого будет улучшение качества сна [1].

Физическая активность. Каждый из обучающихся воспринимает российскую действительность по-своему, т.е. проходит «свой» путь адаптации. Отсутствие привычного комфорта и малоподвижного образа жизни мешает учащимся сосредоточиться на процессе обучения. Также важно упомянуть то, что в непривычных климатических условиях проживания и изменения питания индийские студенты сталкиваются с высоким риском развития энергетического дисбаланса. Было отмечено, что у студентов из Индии недостаток веса был связан с многократными перекусами и полным отсутствием какой-либо физической активности во время подготовки к экзаменам [3, 6]. Поэтому на современном этапе необходимо создать все условия, для более быстрой и удобной адаптации. А добиться данного эффекта можно путем создания здоровьесберегающих технологий, направленных на все факторы адаптации к новым условиям. Данное решение позволит повысить качество образования, и, следовательно, конкурентоспособность на мировом рынке образовательных услуг [10]. Одним из направлений считается физическая активность, ведь она различна в разных точках земного шара. Физическое воспитание, реализуемое в рамках дисциплины «Физическая культура и спорт» и являющееся обязательным, присутствует в жизни обучающихся как неотъемлемая составная часть образовательного процесса и профессиональной подготовки специалистов для стран Азии, Африки, Ближнего и Среднего Востока. Однако решение этой задачи по реализации дисциплины сталкивается с некоторыми трудностями, а именно - образовательный и физкультурно-спортивный уровень зарубежных обучающихся обусловлен различиями в социально-экономических, политических, религиозных и других особенностях разных стран, языковым барьером, низкой физической подготовленностью, а вследствие - невозможностью освоения физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне» [8]. По результатам исследования менее половины студентов сообщили об умеренной или интенсивной физической активности менее часа в день. По сравнению с пониманием студентами преимуществ физической активности было выше. Большинство учащихся знали о положительном влиянии физической активности на снижение риска НИЗ, таких как диабет, болезни сердца и ожирение. Однако менее

одной пятой студентов знали, что уровень рекомендуемой ежедневной физической активности составляет 60 минут и более [5]. В исследовании ученых из Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера показана связь физического развития по ряду показателей (ОГК, ЖЕЛ, АД, длина тела и рост и т.д.) у иностранных и российских студентов. В выводах исследования можно наблюдать, что у студентов из-за рубежа морфофункциональные показатели физического развития ниже, чем у отечественных. Данное явление объясняется различной культурой занятий физическими упражнениями. Так у некоторых иностранных студентов в школе вообще отсутствовали уроки физической культуры, что оказывает влияние на скорость и способность адаптироваться к новым условиям [12, 15]. Рассмотрим физическую активность российских студентов, так недельная двигательная активность юношей составила 6,2 часа, что соответствует рекомендациям ВОЗ. Физическая активность девушек лишь 4,5 часа в неделю. Более 25% юношей относятся к высокому уровню физической активности, определяемой с помощью краткой формы опросника физической активности IPAQ-SF. Далее 62% юношей отнесены к среднему уровню, а 12,7% к низкому. Физическая активность девушек такова: 16,1% – высокий уровень, 41,4% – средний и 42,5% – низкий. Результаты юношей с низким уровнем физической активности по всем двигательным тестам ниже показателей юношей с высоким и средним уровнем. В шести контрольных тестах результаты девушек с низким уровнем хуже результатов студенток с высоким уровнем. Достоверных различий между результатами тестов девушек с низким и средним уровнем недельной физической активности нет. Исследование показывает значительное число низкого уровня движений среди девушек, для них необходимо разработать стимулы занятий, программы занятий [13]. Из выше сказанного можно сделать вывод о необходимости внедрения различных инструментов физического воспитания в адаптивные возможности организма, как для более быстрой адаптации к новым условиям, так и для более интересного, и, возможно, лучшего восприятия информации по образовательным программам.

Личная гигиена. Недостаточное соблюдение правил личной гигиены ведёт к развитию у человека различных заболеваний и патологических состояний. Это имеет не только индивидуальное, но и социальное значение [11]. Ценностное отношение к здоровью предполагает не только создание соответствующих социально-гигиенических условий для нормального обучения (труда), но и мотивацию студентов-медиков на индивидуальное формирование здорового образа жизни, независимо от культуры и традиций студентов представителей различных стран [14]. Одним из важнейших составляющих факторов личной гигиены является гигиена полости рта. Установлено, что за время пребывания в России, у иностранных студентов наблюдается рост заболевания пародонта. При

этом максимальный прирост наблюдается на последних курсах. Объем и качество гигиенических характеристик и процедур у подавляющего большинства не изменился. Таким образом, оптимальный набор средств гигиены полости рта для оказания лечебно-профилактического действия в предупреждении возникновения и развития стоматологических заболеваний должен представлять собой сочетанное использование: мануальной или электрической профилактической зубной щетки; лечебно-профилактической зубной пасты или геля, содержащих противовоспалительные компоненты; средств интердентальной гигиены – флоссов, флоссетт, межзубных ершиков; лечебно-профилактических ополаскивателей, содержащих противовоспалительные и антимикробные компоненты. Поддержание высокого уровня чистоты полости рта возможно при качественной гигиене, отсутствия воспаления и кровоточивости [7]. Отдельного внимания заслуживает ведение гигиены менструального цикла у женщин и её связь с распространением инфекции нижних отделов репродуктивных путей. Методы ведения менструальной гигиены (МНМ) различаются в зависимости от социально-культурного контекста, уровня образования и экономического статуса. МНМ характеризуется такими методами, как тип используемого абсорбирующего материала и частота его изменения, мытье тела, методы стирки, сушки и хранения многоразовых прокладок, а также другие контекстуальные факторы, такие как место переодевания и стирки, связанные с менструацией. Инфекции репродуктивных путей (ИРП) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и особенно распространены в условиях низкого дохода. Наиболее распространенными инфекциями нижних отделов репродуктивных путей являются бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и *Trichomonas vaginalis* (ТВ) В результате исследования было продемонстрировано сильная связь между плохой практикой МНМ и инфекцией BV и *Candida albicans* [2]. Что касается российских студентов, то в ходе опроса выяснилось, что 3,6 % принимают душ/ванну 1 раз в неделю. Остальные 96,4 % регулярно осуществляют данную процедуру. На вопрос о качестве условий для приема гигиенических процедур в общежитиях 22,5 % ответили, что их не устраивают данные условия, 15 % – что устраивают. Учет этого критерия является немаловажным фактором для качественных и комфортных процедур. 78,4 % респондентов чистят зубы 2 раза в день. 2,7 % ответили, что могут чистить зубы через день, 67,6 % ответили, что посещают стоматолога по мере необходимости, 28,8 % приходят на плановый осмотр 2 раза/год и 3,6 % вообще не посещают стоматолога. В случае если возникнут проблемы с личной гигиеной, то 57,7 % опрошенных, безусловно, обратятся к врачу, 39,6 % спросят совета у ближайшего окружения, 2,7 % пустят ситуацию на самотек. 6 % анкетированных ответили, что у них были проблемы с личной гигиеной. При

этом 50,5 % ответили, что носили хотя бы раз чужой головной убор, 8,1 % пользовались чужой зубной щеткой и 78,4 % пользовались когда-либо одной расческой [9]. Будущие врачи должны владеть правилами личной гигиены и обучать им своих пациентов, проследившая соблюдение данных рекомендаций, ведь личная гигиена является неотъемлемой частью здорового образа жизни и благополучия человека [11].

Выводы. Анализ физической активности студентов показывает необходимость создания условий для более быстрой и удобной адаптации во время учёбы и особенно при подготовке к экзаменам для лучшего восприятия информации, улучшения качества сна.[1,6] Также можно сделать вывод о том, что личная гигиена иностранных студентов заслуживает отдельного внимания и нуждается в ряде рекомендаций, так как является неотъемлемой частью здорового образа жизни будущих врачей[16] . Для просвещения иностранных студентов и их дальнейшей адаптации необходим комплексный подход со стороны преподавательского состава, тьюторов и российских студентов.

Литература

1. Amer K. Ghrouz, Majumi Mohamad Noohu, Md. Dilshad Manzar, Bayu Begashaw Bekele, Seithikurippu R. Pandi-Perumal, and Ahmed S. Bahammam Short-term insomnia symptoms are associated with level and not type of physical activity in a sample of Indian college students // J Prev Med Hyg. 2021 Jun; 62(2): E447–E454. //Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8451336/> (дата обращения 27.09.2022)
2. Belen Torondel, Shalini Sinha, Jyoti Ranjan Mohanty, Tapoja Swain, Pranati Sahoo, Bijaya Panda, Arati Nayak, Mary Bara, Bibiana Bilung, Oliver Cumming, Pinaki Panigrahi, and Padmalaya Das Association between unhygienic menstrual management practices and prevalence of lower reproductive tract infections: a hospital-based cross-sectional study in Odisha, India BMC Infect Dis. 2018; 18: 473. Published online 2018 Sep 21. doi: 10.1186/s12879-018-3384-2. //Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6150969/> (дата обращения 22.09.2022)
3. Neelu Jain Gupta, Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing* and AkanshaKhare, Data curation, Methodology Etienne Challet, Edito Disruption in daily eating-fasting and activity-rest cycles in Indian adolescents attending school // PLoS One. 2020; 15(1): e0227002. // Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953840/> (дата обращения 22.09.2022)

4. Seema S SUTAY, Nishat Ahmed SHEIKH, Rama Shankar RATH, and Abhimanyu VASUDEVA Sleep Patterns, Issues, Reasons for Sleep Problems, and Their Impact on Academic Performance among First-Year Medical Students in Central India // *Maedica (Bucur)*. 2022 Mar; 17(1): 97–102. // Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168562/> (дата обращения 22.09.2022)

5. ShaliniBassi, Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Funding Acquisition, Investigation, Methodology, Project Administration, Resources, Supervision, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing, DeepikaBahl, Data Curation, Formal Analysis, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing, Melissa Blythe Harrell, Formal Analysis, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing, Neha Jain, Investigation, Project Administration, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing, ArunKandasamy, Investigation, Supervision, Writing – Review & Editing, Subhash R. Salunke, Supervision, Writing – Review & Editing, Vinod Gajanan Shah, Supervision, Writing – Review & Editing, PremaRaghunathan, Writing – Review & Editing, SelvarajanMarkandan, Supervision, Writing – Review & Editing, Pratima Murthy, Supervision, Validation, Writing – Review & Editing, and Monika Arora, Conceptualization, Funding Acquisition, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – Review & Editing Knowledge, attitude, and behaviours on diet, physical activity, and tobacco use among school students: A cross-sectional study in two Indian states // *Version 2. F1000Res*. 2021; 10: 544. // Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8543165/> (дата обращения 27.09.2022)

6. Tina Rawal, MaartjeWilleboordse, Monika Arora, Nitika Sharma, Gaurang P. Nazar, Nikhil Tandon, and Constant P. van Schayck Prevalence of Excessive Weight and Underweight and Its Associated Knowledge and Lifestyle Behaviors among Urban Private School-Going Adolescents in New Delhi // *Nutrients*. 2021 Sep; 13(9): 3296. // Text: Electronic // EBS "NCBI" [сайт]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8472350/> (дата обращения 14.10.2022)

7. Гусейнова К.И. Организация режима дня и ее значение для здоровья студентов Сургутского государственного педагогического университета // *Международный научный журнал «Вестник науки»* No 12 (45) Т.3. – 2021. - Текст электронный // ЭБС "Киберленинка" [сайт]: Организация режима дня и ее значение для здоровья студентов Сургутского государственного педагогического университета (cyberleninka.ru) (дата обращения 10.11.2022)

8. Даурова Ф. Ю., Цакоева А.А. Оптимальный набор средств гигиены полости рта, для профилактического действия в предупреждении развития стоматологических заболеваний у иностранных студентов РУДН.//Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке" .- 2006.- выпуск5(т.8) стр 226.-Текст электронный// ЭБС "КиберЛенинка" [сайт]:<https://cyberleninka.ru/article/n/optimalnyy-nabor-sredstv-gigieny-polosti-rta-dlya-profilakticheskogo-deystviya-v-preduprezhdenii-razvitiya-stomatologicheskikh/viewer> (дата обращения 02.10.2022)

9. Ищенко А.В. Оценка уровня осведомленности студентов о правилах личной гигиены// «Окружающая среда и здоровье населения». – 2020. - eLIBRARY ID: 44440883. - Текст электронный// ЭБС eLIBRARY [сайт]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44440883> (дата обращения 12.11.2022)

10. Калинина А.А., Акайзина А.Э. Оценка соблюдения правил личной гигиены студенческой молодежью// Молодежь - практическому здравоохранению.-2019.- eLIBRARY ID: 42461665.- Текст электронный// ЭБС eLIBRARY [сайт]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42461665> (дата обращения 02.10.2022г)

11. Корюкина И.П., Кулеш"Т.А., Арбузова Т.П., Зуева Т.В., Петрищева А.В., Шулькина С.Г., Черкасова В.Г., Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Чайников П.Н. Физиологические и нейропсихологические особенности адаптации иностранных студентов из Индии к обучению в условиях Западного Урала// Журнал «Пермский медицинский журнал» 2019 г. // Текст: Электронный // ЭБС "КиберЛенинка" [сайт]:<https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-i-neyropsihologicheskie-osobennosti-adaptatsii-inostrannyh-studentov-iz-indii-k-obucheniyu-v-usloviyah-zapadnogo> (дата обращения 22.09.2022)

12. Либина И.И., Губина О.И. Анализ особенностей отношения к здоровому образу жизни иностранных и российских студентов-медиков//Вестник воронежского института высоких технологий. - 2017. - выпуск 2(21) стр172-174.-eLIBRARY ID: 29737027.- Текст электронный// ЭБС Elibrary [сайт]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29737027>(дата обращения 02.10.2022)

13. Магомедов М.Ш. Опыт изучения физической активности студентов// Науки о здоровье. – 2021. - УДК 796.011.3. - Текст: электронный // ЭБС "КиберЛенинка" [сайт]: Опыт изучения физической активности студентов (cyberleninka.ru) (дата обращения 10.11.2022)

14. Марук Ю.А. Проблемы социокультурной адаптация иностранных студентов // Вестник магистратуры. - 2021. - № 5-6 (116). - ISSN 2223-4047. - Текст: электронный// ЭБС "КиберЛенинка" [сайт]: Проблемы социокультурной адаптация иностранных студентов (cyberleninka.ru) (дата обращения 19.09.2022)

15. Шаренкова Л.А., Репицкая М.Н., Мищенко И.В., Аношина Т.В. Оценка уровня физической активности русских и индийских студентов, обучающихся на европейском Севере // Журнал «Евразийское научное объединение» 2019 г. ISSN: 2411-1899 // Текст: Электронный // ЭБС «ELIBRARY» [сайт]: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37135035> (дата обращения 7.10.2022)

16. Федеральный закон "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" от 30.03.1999 N 52-ФЗ, статья 36.

ВИТОВСКИЙ А.А., ВОРОБЬЕВ И.В., ИВАЦИН П.Н., РУБАШКО А.В.,
СОЛНЦЕВА Е.О., СОЛОДОВНИКОВА А.О.
**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ОБУЧАЕМОСТИ
ПУТЕМ ФОРМИРОВАНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО МЫШЛЕНИЯ У
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ
ВУЗОВ**

*Кафедра общественного здоровья, организации и экономики
здравоохранения имени профессора А.Д. Ткачева
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научные руководители: к.м.н., доцент Н.В. Копытина, к.м.н., доцент Т.А.
Штернис

VITOVSKY A.A., VOROBYEV I.V., IVATSIN P.N., RUBASHKO A.V.,
SOLNTSEVA E.O., SOLODOVNIKOVA A.O.
**IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF THE LEARNING PROCESS
BY FORMING LEAN THINKING AMONG FOREIGN STUDENTS OF
RUSSIAN MEDICAL UNIVERSITIES**

*Department of Public Health, Organization and Economics of Healthcare
named after Professor A.D. Tkachev
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Scientific supervisor – Ph.D., Associate Professor N.V. Kopytina, Ph.D.,
Associate Professor T.A. Shternis

Введение

Бережливое мышление — это подход к организации и ведению процессов, позволяющий наиболее рационально использовать имеющиеся ресурсы, при этом данный подход подразумевает непрерывный поиск более эффективных решений, чем те, что уже имеются в наличии и внимательный анализ предпринимаемых действий.

Материалы и методы исследования

В данном анализе исследуются такие социальные группы обучающихся как: ученики общеобразовательных школ, студенты средне-специального и высшего образования, студенты иностранцы и работники сферы медицины. Рассмотрены работы соответствующей тематики из

научной, учебной и дидактической литературы. На основе выявленных закономерностей произведено сравнение с целевой группой – студенты иностранцы российских медицинских вузов.

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день во все сферы деятельности внедряется подход «бережливое производство», не исключением стали детские сады и школы. Детский сад является сложным структурным организмом, который имеет множество специфических особенностей. Поскольку детский сад является образовательным учреждением, то здесь более применима концепция «бережливого обучения».

Рассматривая определение «бережливое обучение» было выявлено, что это особая организация учебного процесса, при которой минимизируются потери, что, несомненно, влияет на повышение результативности обучения. Основная идея бережливого обучения заключается в улучшении потока информации в образовательном процессе дошкольного учреждения и осознании основных ценностей педагогическим коллективом, обучающимися и их родителями.

В настоящее время требования к образовательному процессу возрастают с каждым годом. На первый план выдвигается способность детей к адаптации и резким изменениям в окружающем мире. Образовательный процесс в системе дошкольного образования претерпевает изменения, связанные с ростом требований, в связи, с чем организация дошкольного образования должна быстро адаптироваться и улучшать образовательный процесс посредством внедрения новых форм и направлений обучения. Это связано с тем, что образовательный процесс направлен на обучающихся (детей), которые по окончании дошкольного учреждения должны приобрести необходимые знания и умения, которые устанавливаются федеральным государственным образовательным стандартом.

Находясь в условиях бережливого обучения, дети смогут беспрепятственно применять приобретенные навыки и умения в реальной жизни. Задачи бережливого обучения с детьми дошкольного возраста основываются на формировании бережливого сознания, которые на начальном этапе заключаются в навыках правильного одевания/обувания, экономии времени, бережного отношения к собственным и чужим вещам/игрушкам, соблюдения личной гигиены и др.

Основным инструментом бережливого обучения является командное взаимодействие работников. Данный инструмент базируется на методах поддержки и улучшения существующих педагогических коллективов. Благодаря этому в детских садах происходит разработка мероприятий, направленных на формирование образовательной инфраструктуры, вовлечение детей в учебный процесс, повышение квалификации работников дошкольного образования и их мотивации к применению

технологий бережливого образования [13,].

Важным инструментом в системе бережливого обучения является предотвращение дефектов в обучении. Дефекты могут быть вызваны недостаточным уровнем компетенций педагога или же проблемами в освоении обучающимися того или иного материала. Для предотвращения данной проблемы необходимо систематически проводить обучающие семинары, курсы повышения квалификации педагогов, открытые занятия и тестирования для выявления профессиональных компетенций. С детьми, для выявления уровня знаний, необходимо проводить тестирования или промежуточные занятия по определенным темам [1, 14].

В научных статьях предлагаются следующие подходы к обучению экономическому и бережливому мышлению детей дошкольного возраста:

1. дидактические игры – проведение ситуативных и сюжетно-ролевых игр экономической направленности с целью формирования у детей требуемых личностных качеств [2], [3];

2. организация совместных с родителями мероприятий: просмотр обучающих мультипликационных фильмов, чтение художественной литературы, этические беседы, анализ пословиц и поговорок [2];

3. использование электронных материалов и программ [3], [4].

В современных реалиях всё чаще можно увидеть совместное применение перечисленных методов. Помимо формирования бережливого мышления, первый и второй подходы повышают социализацию детей, способствуют формированию интереса к знаниям и углубляют процесс обучения другим наукам. Использование третьего метода только начинает набирать популярность, ввиду развития дистанционного обучения. В связи с этим существующих данных недостаточно для формирования однозначного вывода о пользе этого подхода.

Для школьного образования исследователи предлагают следующие шаги [5], [6]:

1) Создание учебных и нормативных материалов дающие учащимся базовые экономические знания;

2) Формирование научно-образовательных центров, кружков и организаций, направленных на повышение финансовой, культурной, экологической бережливости и грамотности;

3) Популяризация бережливого мышления.

Как показывает опыт работы в разных регионах Российской Федерации, программы следующие вышеуказанным приоритетам позволяет педагогам дошкольных организаций успешно решать такие задачи, как формирование и развитие у детей воображения, коммуникативных способностей, навыков взаимодействия со взрослыми и другими детьми, первоначальных навыков самопознания, самооценки и саморазвития личности [17].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что при

использовании инструментов бережливого обучения, возможно в кратчайшие сроки выявить недостатки в существующей системе дошкольного образования и устранять их. Данный формат обучения позволяет рационально расходовать время педагога и обучающегося, за счет исключения непроизводительной деятельности, что позволит:

- улучшить образовательный процесс;
- способствует повышению качества дошкольного образования;
- визуализирует учебный процесс;
- сокращает время работы;
- повышает трудоспособность сотрудников;
- способствует развитию дошкольной образовательной организации за счет внедрения новых ФГОС, федеральных и государственных проектов, молодых и перспективных специалистов [2].

Бережливое образование опирается на интенсификацию обучения и обратную связь от обучающихся и их родителей, при этом сохраняются те же общие подходы и концепции что и для дошкольного образования. Именно с этой целью в школе применяют оптимизацию индивидуальных образовательных программ с учетом результатов тестирования, которые обсуждаются командой педагогов с участием тьютора. В содержание образования включаются элементы научной организации умственного труда, знания научных методов исследований по каждой дисциплине, навыки самостоятельного приобретения знаний, выработка соответствующих знаний и умений по выполнению творческих самостоятельных работ [21].

Обучение бережливому мышлению является желательным элементом обязательной экономической программы, однако глубина изучения и специфика приложения данной области зависит от типа образовательного учреждения и выбранной студентом профессии. Поэтому для достижения качественных результатов, необходимо внедрение бережливого мышления не только в конкретные дисциплины, но и в весь образовательный процесс. От успешности введения данной методологии зависит формирование высококомпетентных рабочих кадров и специалистов и как следствие развитие высокоэффективных производств, оказание качественных услуг и их доступность. Эта задача является приоритетной на текущий момент ввиду острой нехватки рынка труда в специалистах высокого класса, а также необходимости импортозамещения высокотехнологичных предприятий и отраслей.

В сфере высшего образования формирование бережливого мышления и процесса обучения происходит при помощи различных подходов и методов. Среди подходов к обучению можно выделить: активное обучение, методология шести сигм, система 5S.

Один из инструментов который может быть использован студентом для оптимизации собственного процесса обучения это организация

рабочего места в соответствии с методологией 5S. Методология 5S состоит из следующих этапов [8, 16]:

- 1) Сортировка — убираются все ненужные или лишние предметы с рабочего места;
- 2) Соблюдать порядок — по технологии поиск любого предмета должен занимать не больше 30 секунд;
- 3) Соблюдать чистоту — определить причины загрязнения и постараться их устранить;
- 4) Стандартизация — оптимизация рабочего пространства;
- 5) Совершенствование — здесь открывается возможность для тренировки пространственного и креативного мышления, навыков организации и систематизации.

Активное обучение как часть бережливого образования в вузе направлено на активизацию учебно-познавательной деятельности студентов посредством широкого комплексного использования педагогических (дидактических) и организационно-управленческих средств [7].

Современные активные методы обучения характеризуются высокой степенью интерактивности, мотивации и эмоционального восприятия учебного процесса и позволяют:

- 1) активизировать и развивать познавательную и творческую деятельность обучающихся;
- 2) повышать результативность учебного процесса;
- 3) формировать и оценивать профессиональные компетенции, особенно в части организации и выполнения коллективной работы.

Схожие направления можно выявить в методологии шести сигм. Основные принципы шести сигм применительно к процессу образования следующие: ориентация на студента; подстройка образовательного процесса под студента с учётом реальных знаний и навыков; процессный подход; оптимизация учебного времени; сотрудничество внутри группы; риск-менеджмент. Данные концепции могут быть внедрены в образовательную практику при помощи следующих подходов [12, 15]:

- проведение бизнес-игр и бизнес-проектов с использованием принципов бережливого мышления;
- глубокое тестирование, разделение учебных групп в соответствии с знаниями и навыками студентов;
- активизация взаимодействия с малым, средним и крупным бизнесом посредством выполнения хоздоговорных работ;
- вовлечение студентов в реальные патентно-инновационные и производственные процессы.

Также предполагается соблюдение определённых принципов, делающих данный процесс реализуемым и эффективным:

- ориентация на перспективы;

—управление надеждами и профилактика возможных разочарований;

—использование языка повседневной работы и практики, а не абстрактных терминов;

—использование направленных изменений в учебном процессе и знаниях;

—гибкость и инновационная свобода в организации обучения;

—разнообразие организационных форм;

—обучение с использованием порядка, так и ситуативности.

При обучении необходимо ориентироваться на творческое начало, умение думать, рассуждать и решать проблемы. Преподаватели рассматриваются как мастера своего дела, постоянно улучшающие учебный процесс для обеспечения надёжных результатов и сдерживания нежелательной вариации [6, 11].

Ещё одним важным моментом в реализации бережливого обучения является минимизация потерь. Очевидно, что процесс, обладающий большей эффективностью по отношению к другому аналогичному процессу, имеет это преимущество за счет меньших потерь при прочих равных условия. Для определения эффективности обучения как неколичественного показателя используются следующие уровни оценки [10]:

1) реакция обучаемых;

2) уровень знаний;

3) поведение на рабочем месте;

4) влияние на результаты бизнеса.

Исходные данные для модели берутся на основе опросов обучаемых, их руководителей. В соответствии со ставшими уже классическими принципами бережливого производства существуют следующие виды потерь [19]:

1. Перепроизводство — это непродуктивная работа по обучению, результаты которого не соответствуют задачам курса и не будут востребованы на практике. Перепроизводство ведет к расточительному расходу рабочих резервов, учебных материалов, потере рабочего времени, искажению представления студентов о целях и задачах вуза и дисциплины;

2. Избыточные запасы — это подготовка избыточного количества специалистов, знания которых не могут быть использованы. Существование «лишних» специалистов ведет к неоправданному расходу средств на обучение, снижению ценности знаний, т.к. они не востребованы, возникновению дополнительных затрат на дополнительное обучение (ретренинг), появлению негативного отношения сотрудников к организации обучения, утрате мотивации к персональному развитию;

3. Брак — в обучении под браком понимается несоответствие знаний и навыков сотрудника, прошедшего обучение, ожиданиями рынка труда.

Последствиями брака могут стать затраты на переучивание сотрудника, возможность неквалифицированной деятельности. Причин для такого явления множество: низкое качество обучения (низкая мотивация и дисциплинированность обучающегося, низкая квалификация обучающего персонала, отсутствие необходимых наглядных материалов), заниженные или завышенные требования к обучаемому, а также у самого обучающегося к изучаемой дисциплине, недостаток времени, отпущенного на обучение, недостаток предшествующего обучению образования у обучаемого и т. д.

4. Потери при транспортировке — этот вид потерь в обучении относится к организации процесса обучения. В данном случае основным источником потерь является отсутствие долгосрочной планировки обучающимся процесса обучения и отсутствие должного контроля над расходом временных и денежных ресурсов, отпускаемых на обучение.

5. Излишняя обработка — применительно к обучению это завышенные требования к объему и глубине обучения и их несоответствие реальным потребностям рынка труда, что ведет к дополнительным затратам материальных, временных и людских ресурсов. Источником потерь в данном случае является отсутствие согласованной с заказчиком программы обучения и четкой постановки задачи обучающему персоналу по определению планки его требований к обучаемым.

6. Простои — этот вид потерь, связанный с плохой организацией учебного процесса. Сюда можно отнести срыв расписания занятий, сокращение программ обучения или их искажение, непродуктивное использование учебных помещений и т.д.

Внедрение бережливого мышления в сфере медицины в России началось в 2016 году, когда был запущен пилотный проект «Бережливая поликлиника». В понятие «бережливая поликлиника» вкладывается бережное отношение к персоналу, к имеющимся ресурсам для создания оптимальных, комфортных условий для пациента. Преобразования в первую очередь нацелены на усовершенствование процессов, увеличение эффективности и устранение существующих временных, финансовых и иных потерь. Основные направления, которые были взяты в работу: оптимизация работы процедурного кабинета, работы регистратуры, процесса прохождения диспансеризации, кабинета вакцинопрофилактики, оптимизация работы участковой службы [9, 18, 20].

Вывод

Таким образом, повышение эффективности процесса обучения достигается применением комплекса различных методик, и зависит от уровня интегрированности обучающегося как в процесс обучения, так и в новую для него языковую среду. Для реализации вышеперечисленных методов и принципов бережливого мышления и обучения требуется согласованная работа как обучающихся, так и обучающего персонала.

Данные методики повышают творческий потенциал, увеличивают вовлеченность в социальное взаимодействие, языковую среду и учебный процесс. Более продвинутым можно считать уровень взаимодействия с малым, средним и крупным бизнесом; реализация принципов бережного мышления при прохождении практики в медицинских учреждениях и практических занятиях в учебных заведениях. Данный подход повышает компетентность и эффективность будущих кадров.

Литература / References:

1. Красникова, Д. В. Бережливое обучение в системе дошкольного образования / Д. В. Красникова, А. Ю. Достова. — Текст: непосредственный // Бережливый менеджмент в образовании: первые итоги и перспективы. — Белгород: ОГАОУ ДПО "БелИРО", 2020. — С. 102
2. Фролова, О. Г. Формирование экономических знаний у детей старшего дошкольного возраста средствами игры // Достижения науки и образования. 2021. №6 (78)
3. Карталова Е. А., Ефимова Е. Д. Формирование сенсорного развития детей дошкольного возраста через дидактическое пособие лэпбук // Инновационная наука. 2020. №12
4. Л.К. Фортова, Ю.В. Ваганова Методология дистанционного обучения старших подростков в общеобразовательной организации // МНКО. 2021. №3 (88)
5. Тагиев Р.М., Галынчик Т.А. Школьное экономическое образование для обеспечения реализации концепции «Бережливый регион» // Russian Journal of Education and Psychology. 2017. №2-2
6. Соболева Елена Витальевна, Исупова Наталья Ивановна, Караулова Лариса Владимировна, Ниматулаев Магомедхан Магомедович Развитие экологического мышления и навыка бережливого производства в курсе мобильной робототехники // Вестник НГПУ. 2020. №1
7. Дадонов Михаил Васильевич, Кудреватых Андрей Валерьевич, Ащеулов Андрей Сергеевич Формирование "Бережливого мышления» у студентов высшего и среднего профессионального образования // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2020. №4 (40)
8. Буканин В.А., Парфенова А.М. Организация рабочего пространства и рабочего места в образовательных учреждениях. Международный научно-исследовательский журнал №04 (58) 2017 часть 4 апрель, стр.19
9. Давыдова Н.С., Мазунина С.Д., Позмогова Н.П. Организационно-методические вопросы применения бережливых технологий в медицине с точки зрения мотивации и обучения персонала // Вятский медицинский вестник. 2020. №1 (65)
10. Кудряшов, А.В. Бережливое производство: проблемы и опыт внедрения / А. В. Кудряшов // Методы менеджмента качества. – 2013. –

№4. –С. 4-9

11. Волкова, И.А. Повышение качества образования на основе применения бережливых технологий / И.А. Волкова // Новые технологии оценки качества образования: сборник статей по материалам XI Форума экспертов в сфере профессионального образования. – Москва, 2016. – С. 219-225

12. Кузина, В.С. Бережливые технологии / В.С. Кузина, Е.П. Трошина // Формирование профессиональной направленности личности специалистов – путь к инновационному развитию России: сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции (г. Пенза, 21-22 ноября 2019 г.). – Пенза, 2019. – С. 123-126

13. Магомедова, Д.С. Внедрение бережливого производства в образовательный процесс / Д.С. Магомедова, З.А. Бекбулатова // Научнопрактические исследования. – 2020. – №5-2(28). – С. 135-139

14. Шумилова, О.С. Эффекты от реализации бережливых технологий в образовательной организации / О.С. Шумилова // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2020. – №9. – С. 276-279

15. Бережливая школа. Применение методов бережливого производства в общеобразовательном учреждении: учебно-методическое пособие / авторсоставитель А.Г. Чернов; редактор серии О. Бараева. – Нижний Новгород: АО «Опытное Конструкторское Бюро Машиностроения им. И.И. Африкантова», 2019. – 106 с

16. Герасимова, А.И. Применение системы 5S в учебных мастерских / А. И. Герасимова, И. В. Ярмухаметова. – Москва, 2016

17. Некрасова, М. Г. Бережливое производство в образовательном процессе / М. Г. Некрасова // Методы менеджмента качества. – 2017. – № 1

18. Волкова, И. А. Проблемы и перспективы применения бережливых технологий в образовательной организации / И. А. Волкова // Система образования и технологии бережливого производства: сборник статей. – Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2017

19. Бурмашева, Э. П. Использование инструментов Бережливого производства в проектировании образовательного процесса / Э. П. Бурмашева // Интеграция образования. – 2016. – С. 105-111

20. Петрова В.С. Проблемы устойчивого регионального развития / Культура, наука, образование: проблемы и перспективы // Материалы V Международной научно-практической конференции / Отв. ред. А.В. Коричко. 2016. С. 321–324

21. Букреева, Л.М. Применение lean технологии в образовании / Л. М. Букреева // Современная экономика: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей по материалам XXVI международной научнопрактической конференции (г. Пенза, 25 сентября 2019 г.). – Пенза, 2019. – С. 158-161

Проблемы медицины и биологии: Научные литературные обзоры и статьи: материалы
Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов
Кемерово, 20-21 апреля 2023 г.

ДАУТОВ Р.Г., СИЛИНСКИЙ А.А., ОЛЕНДЕР А.В., ПЕРВУШКИНА А.С.,
ДОЛИДОВИЧ Н.М., ИВАНИКА В.А.

**ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА. РОЛЬ
МОДЕРНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ В СОВРЕМЕННЫХ
РЕАЛИЯХ**

*Кафедра общественного здоровья, организации и экономики
здравоохранения имени профессора А.Д. Ткачева
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научные руководители: к.м.н., доцент Н.В. Копытина, к.м.н., доцент Т.А.
Штернис

IVANIKA V.A., PERVUSHKINA A.S., OLENDER A.V., DAUTOV R.G.,
SILINSKIY A.A., DOLIDOVICH N.M.
**ETHICAL ASPECTS IN THE WORK OF A DOCTOR. THE ROLE OF
MODERNIZATION OF MEDICAL ETHICS IN MODERN REALITIES.**
*Department of Public Health, Organization and Health Economics named after
Professor A.D. Tkachev
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor – PhD, Associate Professor N.V. Kopytina,
PhD, Associate Professor T.A. Shternis

Цель: обобщить имеющиеся научные данные отечественных и зарубежных исследователей относительно этической составляющей деятельности медицинских специалистов в век цифровизации медицины.

Задачи: 1) изучить понятия «этика» и «этикет», с точки зрения цифрового прогресса, их эволюционный путь; 2) сравнить между собой этические аспекты деятельности врача на привычном осмотре и приеме с использованием телемедицинских технологий. 3) Дать рекомендации, в плане этикета, врачам, использующих дистанционный формат приема пациентов.

Методы: анализ зарубежной и отечественной литературы, а также научных статей и прочих источников литературы, раскрывающих состояние цифрового этикета в сфере медицины.

Результаты и их обсуждение

Слово «этика» (ethika) имеет древнегреческие корни. Его выделил мыслитель Аристотель для обозначения науки, изучающей «этическое» (ethikos), в частности, в трудах философа встречается такое понятие, как «этические добродетели», т.е. добродетели, относящиеся к характеру (греч. этос — êthos), в отличие от добродетелей мыслительных (дианоэтических).

Этика, по Аристотелю, это наука о нравственности и морали. Аристотель, создал систематическое этическое знание, по сути, задал основу тематики этики как моральной и нравственной философии. Далее Аристотель обсуждает те качества и способности человека, которые

соответствуют высшему благу, это, так называемые, добродетели. Это способность человека к свободным решениям и добровольным действиям, без чего он не может быть добродетельным. В учении о добродетелях раскрывается, каким человек должен быть в отношении к высшему благу как нравственному идеалу. Затем Аристотель демонстрирует, каким человек должен быть по отношению к себе [1].

Современное представление о этике со времен Аристотеля кардинально не поменяла своего значения, этика так и осталась учением о нравственности и морали. А что же имеется в виду под понятием «этикет»? Эти слова практически похожи, их можно даже назвать «близнецами». «Этикет» – свод правил приличия, алгоритм поведения человека (вида *Homo sapiens*) в обществе себе подобных. Это означает, что закон существования человеческого рода принципиально отличен от закона бытия природы в любом её проявлении. Термином «этос» древние греки обозначали собственно человеческое (родовое) бытие. Антитезой «этосу», как внеприродной специфике индивида, являлось у греков понятие «фьюсис», под которым подразумевалась физиологическая природная основа человека. Поведение в соответствии с видовыми, т.е. естественными инстинктами («фьюсис») оказалось неприемлемым в человеческом обществе. «Этос» – качество человека должен доминировать над «фьюсисом» – видовым качеством, по крайней мере, так считали в античной Греции [2]. Проходят года, тысячелетия, а законы существования человека не изменяются, точнее они меняются, но уже с требованиями новых реалий современного мира. Цифровой прогресс требует от нас решительных мер по модернизации привычного нам этического аспекта в деятельности любых специалистов, в том числе и врачей. В связи с этим появились новые термины «цифровая этика» и «цифровой этикет».

История этого вопроса свидетельствует о том, что обсуждение проблем поведения пользователя в интернете и сетевого этикета было инициировано в США в 90-х гг. XX в. Причиной этого стал переход интернета из созданного в середине 1970-х гг. средства экспериментальных сетевых исследований в важную национальную инфраструктуру, поддерживающую многопрофильные сообщества благодаря электронной почте, информационной службе, спискам рассылок и др. В результате нового обострившегося вопроса появились различные виды исследований, касаемых цифрового этикета, которые продолжаются и по сей день [3].

Цифровой этикет – это новый вид этикета, определяющий правила коммуникативной культуры в условиях новых информационных реалий. Функционально новый этикет отражает сущность этикетной коммуникации в пространстве виртуального бытия современного сетевого общества на этапе становления и развития глобальной паутины третьего поколения – Web 3.0 [4].

Цифровой этикет традиционно рассматривается как составная часть цифровой гражданственности. Цифровой этикет, нэтикет, или сетевой этикет, направлен на выработку и систематизацию профессиональных, этических стандартов поведения в интернете, которые популяризируются или внедряются определенными сообществами; эти стандарты делаются основой их информационной культуры. Цифровой этикет рассматривается как один из ключевых факторов успешного общения в сети. В результате, при соответствующем использовании, цифровой этикет регулирует и гарантирует удобное сосуществование пользователей в Сети, потому что это влияет на их цифровое благополучие. Применение цифрового этикета способствует регуляции онлайн-коммуникации, устранению неравенства в общении: в таком случае повышается вероятность успешной социализации и более высокой интеграции в онлайн-коммуникацию. Существует также мнение о том, что цифровой этикет не может считаться формой этикета в связи с тем, что он не способен выполнять основную функцию последнего - дифференцировать коммуникантов с точки зрения их места в социальной иерархии [5].

Не подвергая сомнению размытые социальные идентичности, свойственны коммуникативному контексту онлайн-поведения, предполагаем, что с точки зрения перлокутивного эффекта онлайн-общения, моральных проблем и стандартов вежливости, свойственных этой сфере, нет существенных отличий между ним и оффлайн-коммуникацией: например, считается, что отсутствие навыков цифрового этикета “снижает уровень общительности и даже разрушает интернет-сообщества”[6] за счет “изменения нашего поведения и переписывания правил того, что считается приемлемым этикетом» [7]. Также большинство правил офлайн-этикета действует и в онлайн-коммуникациях: вежливость, уважение, отзывчивость, ответственность и др.

В связи с вышесказанным полагаем, есть все основания рассматривать этикет в целом и цифровой этикет, в частности, как полноправные феномены, свойственные коммуникации [5].

Знания основ цифрового этикета способствуют умению противостоять неподобающему поведению в Сети и снижают риски быть подверженным негативным эмоциям. Самый простой способ освоить цифровой этикет – все время задавать себе вопросы: «не доставляю ли я кому-либо неудобство, не подвергаю ли я кого-нибудь опасности, отнимаю ли я чье-то время, внимание (и трафик!)» [8]. Например, указывая на разный жизненный ритм и график, часто советуют не отправлять письма и сообщения в ночное время, потому что получателю будут приходить уведомления на гаджет и мешать отдыху. Или ответственно отнестись к отправлению голосовых сообщений, потому что получателю может быть неудобно их прослушивать: у него может не быть наушников, или он находится в общественном месте, среди других людей – нежелательных

слушателей. Таким образом, цифровой этикет и сетевые регламенты коммуникативного порядка социально- сетевого пространства направлены на формирование этичного/культурного поведения гражданина Глобальной сети [3].

В настоящее время очень остро стоит вопрос, с одной стороны, о цифровой грамотности, с другой – о формировании правил этикета в виртуальной среде и культивировании их в общественном сознании. Медицина, также как и многие другие отрасли деятельности человека, вошла в век цифровизации. Теперь в нашу повседневную жизнь вошли такие понятия, как телемедицина, электронный документооборот, искусственный интеллект, в связи с чем, знания цифровой этики необходимы в деятельности врача.

Цифровой этикет является одним из самых важных компонентов профессиональной деятельности сотрудников здравоохранения в настоящее время, принимая во внимание увеличивающуюся потребность в коммуникации с использованием интернет-технологий [9]. К составным элементам цифровой медицины относятся:

- электронный документооборот между врачом, пациентом и медицинской организацией;
- интеграция цифрового диагностического оборудования;
- система управления потоками пациентов;
- система управления скорой медицинской помощью;
- применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи;
- цифровые платформы для организации телемедицинских консультаций пациента с врачом;
- системы дистанционного мониторинга состояния здоровья граждан с помощью персональных медицинских приборов;
- применение математических методов (включая методы искусственного интеллекта, обработки больших данных) при обработке медицинских данных;
- разработка информационных систем для диагностики с применением искусственного интеллекта на основе больших данных;
- создание систем поддержки принятия врачебных решений как дополнительный модуль медицинских информационных систем Интернета [10].

Главный принцип этикета и цифрового этикета можно выразить формулой «Не навреди!»: не навреди словом, действием, эмоциями, манерами тому делу, которому служишь. Этикет является частью коммуникативного процесса. Первый, весьма важный элемент этого процесса — образное восприятие, в данном случае врача пациентом. И главное здесь роль образа врача в создании чувства доверия к нему. Известно, что если больной не доверяет врачу, то эффективность лечения

сильно уменьшается. Чем больше внешний вид врача ассоциируется с образом порядочного человека, вызывающего доверие профессионала, тем лучше устанавливается доверительная связь между ним и пациентом. Поэтому врач должен принимать данные правила во внимание, даже если он проводит электронный прием. Ему необходимо быть опрятным, чутким и внимательным, даже не смотря на большое сетевое расстояние между ним и пациентом. Важную коммуникативную функцию выполняет речь врача. Во-первых, не рекомендуется говорить больному о своих личных проблемах (нехватка денег, плохие условия труда, семейные проблемы и пр.): речь должна идти о больном и его болезни с целью сбора анамнеза. Изучение анамнеза это не просто перечень вопросов и ответов для правильного диагноза заболевания, а еще и установление психологической совместимости врача и пациента. Поэтому врач должен быть и психологом, знать не только что спрашивать, но и как спрашивать и реагировать на речь больного. В общении с пациентом важны также знания в области невербальной коммуникации: использование открытых поз, располагающих к общению; языка жестов, мимических реакций, выражающих доброжелательность, спокойствие и уверенность; межличностных дистанций в общении, отражающих степень эмоциональной близости в зависимости от поставленных тактических задач [11].

В доказательство вышесказанному, американские исследователи провели опыт, показывающий, как обычный медицинский этикет положительно влияет на пациентов стационарных отделений.

Каждый раз, когда врач входил в палату пациента, один наблюдатель записывал, выполнялось ли поведение, основанное на медицинском этикете: (1) стук или разрешение войти в палату пациента, (2) представиться, (3) пожать пациенту руку, (4) присесть в комнате пациента, (5) объяснение своей роли в уходе за пациентом и (6) расспросы о самочувствии пациента по поводу его недуга.

Исследования врачей и медсестер разделилось на 3 условных группы:

1- Мед.персонал, который выполнял полностью правила поведения, основанные на медицинском этикете.

2- Сотрудники, который выполняли их частично.

3- Работники медицины, которые вовсе не придерживались данных правил.

В подведенных итогах было выявлено, что пациенты, с которыми была установлена психоэмоциональная связь, то есть с кем полностью придерживались правилам медицинского этикета, шли на поправку намного быстрее. Другая группа, с которыми медицинский персонал пренебрегал этими же правилами, чувствовала себя отчужденной, ненужной, и не понимающей, как их лечат [13].

Так авторы пришли к выводу, что внедрение цифровой медицины, электронной медицинской документации может затронуть масштабную проблему, разрушить отношения между пациентом и врачом, что, в свою очередь, дистанцирует клиницистов от своих пациентов [14,15]. Помимо психоэмоциональной связи, которая рушится при использовании телемедицинских технологий, остается другой очень важный вопрос, можно ли лечить амбулаторных пациентов с помощью телемедицины. Rabinger С., Lothaller Н. и др. стремились оценить, можно ли поставить диагноз и выбрать оптимальные методы лечения амбулаторных пациентов с помощью дистанционных технологий для общения в сфере здравоохранения вместо личного контакта.

Для телемедицинского "лечения" врачи на месте загружали переменные (например, анамнез, рентгенограмму и т.д.) для каждого пациента. Врач телемедицины получал информацию только через программу и не видел пациента физически. Затем они вместе загружали диагноз и предлагаемую терапию, не видя друг друга. Амбулаторное лечение проводилось только на месте. Дистанционное лечение проводилось исключительно в научных целях и не имело никакого терапевтического воздействия.

В 84 % случаев телемедицинская диагностика соответствовала диагностике на месте. Телемедицинское лечение не уступало лечению на месте в 94% всех случаев, и в 76% случаев была предложена та же терапия. В 6% всех случаев телемедицинский терапевтический режим может нанести вред или привести к чрезмерному или недостаточному лечению пациента. Но в тоже время, телемедицина потенциально может сократить время ожидания и частоту приема пациентов. Тем не менее, потенциальный вред неправильной терапии сохраняется из-за отсутствия клинического наблюдения [16].

Другим, помимо дистанционного приема и электронного документооборота, примером использования цифровой медицины, служит взаимодействие диагностических служб напрямую с пациентом через электронную почту. Это удобно, так как менее затратно по времени, снижает количество людей в поликлинике или диагностических центрах. Пациент получает результаты, занимаясь своими обычными делами [17], но при всех положительных моментах возникают следующие проблемы:

1. Почта, как любая другая социальная сеть, может подлежать хакерской атаки, взлому и тд. что в свою очередь, приведет к нарушению конфиденциальности полученных данных (например, пациент может получить сведения о наличие у него инфекции, передающейся половым путем).

2. Отсутствие интерпретации результатов, то есть человек, получивший результат обследования может до консультации с врачом найти информацию в интернете, сформулировать сам себе диагноз и начать

лечиться, а это чревато некорректно поставленному диагнозу и выбору лечения, которые могут привести к осложнениям.

3. Недоступность владения социальными сетями для людей пожилого возраста. В таком случае человек будет просто не информирован о полученных результатах [18].

Растущее использование цифровых устройств записи изображений, будь то цифровые камеры или камеры мобильных телефонов, также нашло отражение в телемедицине. Полученные снимки можно использовать для обсуждения в закрытых врачебных чатах, чтобы ускорить диагностику или выбор лечения, для докладов клинических случаев во время обучающих мероприятий, для объективизации результатов лечения и оценки хирургической техники. Однако, когда непрофессиональные клинические фотографии делают снимки пациентов, вопросы согласия и конфиденциальности либо игнорируются, либо уделяется им мало внимания. Каким бы не был статус клинициста, съемка клинических фотографий должна осуществляться в контексте профессиональной этики [19,20].

Социальные сети дают уникальные возможности быстрого широкого распространения и обмена информацией, данная функция оставила свой след и в цифровизации медицины. В большом количестве событий врача (клиническая практика, административная и научная деятельность, конференции и личная жизнь), социальные сети позволяют находить время для профессионального общения в коротких паузах в течение рабочего дня и после него. Для более эффективного и безопасного их использования врачам необходимы политики как национальных профессиональных сообществ, так и конкретных учреждений по надлежащему поведению врача (сотрудника) в социальных сетях [21]. Краткие рекомендации, которые предлагаются использовать врачам во время использования соцсетей [22,23,24,25]:

1. Помните, что вы все еще врач в социальных сетях
2. Соблюдайте профессиональные границы по отношению к своим пациентам, желательно разделять личный и профессиональный аккаунты, а также рекомендуется избегать контактов в социальных сетях с бывшими или настоящими пациентами, обсуждения вопросов диагностики и/или лечения.
3. Поддерживайте хороший тон и общайтесь с уважением
4. Пожалуйста, обратите внимание на уведомление об авторских правах и согласие при обмене фотографиями
5. Будьте осторожны с маркетингом и рекламой
6. Изучите правила удаления ваших персональных данных
7. Необходимо избегать любых идентификаторов личности пациента при публикации в социальных сетях информации, касающейся клинического случая, включая закрытые врачебные группы.

8. Не рекомендуется участвовать в дискуссиях или публиковать информацию с потенциальным конфликтом интересов.

9. Не рекомендуется вступать в обсуждение коллег или пациентов, которые могут нанести вред репутации конкретного человека или профессии.

10. Обсуждение действий коллег, опыта или клинических исходов как результатов их деятельности также недопустимо в публичном пространстве.

Вопрос цифрового этикета в медицине существует не только в российских, но и зарубежных реалиях, в частности в странах Европы. В России цифровой этикет требует разработки более полных и конкретных правил коммуникации. В настоящее время информационное наполнение ресурса имеет одно из превалирующих значений, и все больше государственных структур «выходят» в Интернет, чтобы инициировать коммуникацию с обществом посредством информационных технологий, включая веб-сайты, социальные сети и другие источники. И к одной из самых важных групп, для которых информационная безопасность является приоритетом, относятся сотрудники медицинских организаций. Цифровой этикет является комплексным феноменом, включающим в себя взаимодействие на множестве уровней, которые по сути и формируют информационную безопасность. Медицинские работники получают доступ к конфиденциальным данным пациентов, разглашение этих данных находится под строгим запретом. Принимая во внимание, что коммуникативная компетентность является одним из базовых элементов положительного имиджа врача, следование сетевому кодексу в Интернете позволит сделать социальные сети и прочие официальные веб-ресурсы значимым инструментом, нацеленным на улучшение имиджа врача, в том числе при помощи использования правил цифровой этики [9].

Дистанционное лечение при всей его оперативности и индивидуальности рискует абстрагироваться от реальных страданий пациента, превратиться в лечение абстракции, а не человека. Цифровая телемедицина отодвигает пациента от врача, что на практике вполне может приводить к невозможности «достучаться» до системы здравоохранения, в которой нет людей, в которой на любой вопрос пациенту отвечает компьютер. Медицина как сфера общественной деятельности имеет дело не с параметрами и показателями, а со здоровьем человека, сохранение которого требует не технической, а человеческой, в т.ч. нравственной, поддержки. Поэтому у человека должно сохраняться право на «человеческую медицину», на помощь людей [12].

Литература/ References:

1. Гусейнов А.А., Апресян Р.Г. Этика: Учебник. — М.: Гардарики, 2000. — 472 с. ISBN 5-8297-0012-3 (в пер.)

2. Некрасова Н.А., Тригубенко Ф.А. Этика и этикет // Научный вестник МГТУ ГА - 2015. - № 215. - С. 99-104.
3. Окушова Г.А. Цифровой этикет и регламенты в коммуникативном порядке социально-сетевом пространстве // Общество: социология, психология, педагогика. 2021. №1 (81)
4. Мамина Р. И., Елькина Е. Е. Сетевое общество и его реалии: цифровой этикет // Дискурс. - 2019. - №2. - С. 24-34.
5. Мейкшане Т.А. Цифровой этикет в онлайн- коммуникации // Образование и самообразование в цифровую эпоху. - Минск: БГУ, 2019. - С. 175-180.
6. Preece, J. Etiquette online: from nice to necessary / J. Preece // Communications of the ACM. - 2004. - Vol. 47, № 4.
7. Matlock, K. Digital Anthropology / K. Matlock // Share This Too. More Social Media Solutions for PR Professionals. - New York: John Wiley & Sons, Incorporated, 2013.
8. Как не бесить друг друга в интернете // Озноб URL: <https://snob.ru/entry/150669/> (дата обращения: 20.11.2022).
9. Баранов В.В., Рудакова О.Н. Цифровой этикет как фактор формирования информационной безопасности сотрудников органов внутренних дел // Труды Академии управления МВД России. 2021. № 3 (59). С. 20–31.
10. Нежметдинова Ф.Т., Гурьлева М.Э. Цифровизация медицины и этические проблемы в условиях пандемии COVID-19 // Медицинская этика №3 том 9 2021, 17-23с.
11. Габдрахманова, Л. Р. Этикет практикующего врача / Л. Р. Габдрахманова. Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2014. — № 12 (71). — С. 385-387. — URL: <https://moluch.ru/archive/71/12198/> (дата обращения: 26.11.2022).
12. Беляева Е. В. Цифровая медицина в контексте конвенции Овьедо // Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века: материалы 18-й международной научной конференции. - Минск: ИВЦ Минфина, 2018. - С. 177-179.
13. Tackett S, Tad-y D, Rios R, Kisuule F, Wright S. Appraising the practice of etiquette-based medicine in the inpatient setting // J Gen Intern Med. 2018 Jul;28(7):908-13.
14. Tackett S, Tad-y D, Rios R, Kisuule F, Wright S. Appraising the practice of etiquette-based medicine in the inpatient setting // J Gen Intern Med. 2018 Jul;28(7):908-13.
15. Arnold P. Gold foundation frequently asked questions, <http://www.gold.foundation.org/about-us/faqs/> (2018)
16. Pabinger C, Lothaller H, Lorenz A, Dammerer D. Telemedicine versus on-site treatment at a surgical university clinic: Study of 225 consecutive patients.// Int J Med Inform. 2021 Jul;

17. Gurol-Urganci I, de Jongh T, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for communicating results of medical investigations. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6.
18. Meyer B, Atherton H, Sawmynaden P, Car J. Email for communicating results of diagnostic medical investigations to patients. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8
19. Berle I. Clinical photography and patient rights: the need for orthopraxy// J Med Ethics. 2008 Feb;
20. Nguyen TT, VanderWalde L, Bellavance E, et al. Ethical Considerations of Medical Photography in the Management of Breast Disease. Ann Surg Oncol. 2018.
21. An IDC Research Report, Sponsored By Facebook. Always Connected. How Smartphones and Social Keep Us Engaged. <https://www.statista.com/topics/1164/social-networks/> Accessed July 18, 2018.
22. Opsahl JH. Etiquette for doctors on social media.// Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Dec 9;141(18). English, Norwegian.
23. Живайкина А.А., Шилкина И.В. Текст как средство развития личности // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 12. – С. 1784.
24. Магауова А.С. Личность студента в воспитательной системе вуза // Вестник Томского государственного университета. 2006. № 292-1. С. 184-188.
25. Михайлова В.В., Почтарь О.Ю., Ермолаева Е.В. Интернет-аддикции в современном обществе // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 12. С. 1524.

ЕПАНЧИНЦЕВА Т.С.

**ОРГАНИЗАЦИЯ РЕЖИМА ПИТАНИЯ СТУДЕНТА
И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ**

Кафедра физической культуры

Кемеровского государственного медицинского университета, г.

Кемерово

Научный руководитель – Е.А. Мамаев

EPANCHINCEVA T.S.

**ORGANIZATION OF THE STUDENT'S NUTRITION REGIME
AND ITS EFFECT ON HEALTH**

Department of Physical Culture

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: E.A. Mamaev

Быть студентом достаточно непростое дело. Для любого обучающегося достаточно важно быть в активном состоянии, быть всегда

полным сил и здоровья. Ведь от нормальной работоспособности зависит его будущее.

Одним из ключевых факторов формирования здоровья у студента, помимо физической культуры, является правильное, обоснованное научными исследованиями питание в сочетании с корректным режимом употребления пищи. Хорошая и качественная пища, дает человеческому организму комплекс полезных веществ и витаминов, которые укрепляют все жизненно важные системы организма, особенно иммунную. Правильно питаясь, студенты смогут сделать безопасней свое будущее, так как смогут избежать таких неблагоприятных ситуаций со здоровьем как: сердечно-сосудистые заболевания, лишний вес, депрессивные расстройства, синдром хронической усталости и т.д. Для постоянной бодрости и полноты сил студенты должны серьезно относиться к культуре правильного и полезного питания. При этом они должны помнить о важности баланса, о том, что переедание также вредно, как и недоедание [1].

Материалы исследования

Научные работы, представленные в списке литературы. Личный опыт и знания.

Методы исследования

В данной работе был использован теоретический метод исследования, а конкретно анализ научной литературы.

Влияние питания на здоровье студента. Любой человек, в том числе и студент должен знать и правилах рационального питания, и стараться контролировать свой собственный вес.

В свою очередь рациональным питанием называют полноценное употребление пищи человеком, учитывая половую принадлежность, возраст, степень трудовой нагрузки и другие важные для формирования рациона факторы.

Процесс употребления пищи необходимо выстраивать по следующим принципам:

- правильно настроить энергетический баланс;
- употреблять необходимое и достаточное количество (в соответствии с нормами) жиров, белков и углеводов, а также установление балансовых соответствий с аналогами растительного происхождения;
- достижение баланса в организме минералов и витаминов;
- настройка удобного ритма употребления пищи.

Еда - это универсальный источник энергии, поддерживающий все жизненно важные системы в теле человека, помогает обновлять клетки тканей. Определенная часть энергии направляется на основной объем жизненно важных функций организма, позволяющая поддерживать организм человека в состоянии покоя. Для мужчины весом 70 кг объем энергии в среднем равен 1650-1700 ккал, у женщин данный показатель

ниже примерно на 5-10%. Чтобы обеспечить рабочую активность человека, выделяется 30-45% энергии [1].

У юношей за сутки средний рацион потребления равен 2700-2800 ккал, а у девушек примерно 2400 ккал. При этом особую роль играет географическое положение и климат, так как энергетическая потребность организма людей в северных регионах выше на 11-15%, а в южных областях на 5-6% ниже, чем в центральных регионах.

Чтобы обеспечить калорийность рациона на 1400-1600 ккал, необходимо употреблять 360-460 г углеводов, жиров на 600-700 ккал в объеме пищи (80-90 г), принять в пищу 100 г белка, что примерно 400 ккал. При этом доля сахара из общего количества углеводов не должна превышать 20-25%. Рекомендуется, чтобы не меньше 30% углеводов поступало с картофелем, овощами, фруктами. Что касается жировой части рациона ее необходимо восполнять за счет $\frac{1}{4}$ сливочного масла, $\frac{1}{4}$ растительного масла, а остальные $\frac{2}{4}$ поступают непосредственно из пищевых продуктов. Белок животного происхождения должен присутствовать в рационе в объеме 50-60% его суточной нормы. В основном он поступает в организм студентов за счет молочной продукции [4].

На протяжении всего обучения самые пиковые энергозатраты у студентов наблюдаются в экзаменационный период. Заметно увеличивается энергетическая ценность рациона до 3000 ккал, а уровень употребляемого белка поднимается на 20 г.

Также заметный прирост энергозатрат наблюдается при постоянных занятиях физической культурой и спортом. С учетом вида спорта этот показатель примерно равен 3500-4000 ккал [2].

Эти факторы меняют пропорции потребления жизненно важных продуктов. К примеру, при стремлении студентом развить мускулатуру или увеличить силовые упражнения, в рационе ему необходимо увеличить количество белка примерно на 16-18%. Если же юноша или девушка развивает выносливость и постоянно выполняет соответствующие упражнения, то в рационе необходимо увеличить объем углеводов на 60-65%. На период соревнований студенту рекомендуется употреблять более легкоусвояемые продукты, которые содержат много белка и углеводов.

Не стоит забывать про такие достаточно важные компоненты для организма человека, как витамины. В период сильной нагрузки потребность в них возрастает на каждые 1000 ккал. К примеру, аскорбиновой кислоты - 35 мг на 1000 ккал, тиамин - 0,7 мг на 1000 ккал, рибофлавин - 0,8 мг на 1000 ккал, 7 мг ниацина и 5 мг токоферола [2].

Еще одним важным компонентом в правильном рационе питания студента является поддержание водного баланса в организме. Организм требует воды в том же объеме, в котором потребляет. Тело человека в среднем состоит на 65% из воды. При спокойном ритме жизни без лишней

физической нагрузки тело человека использует до 2800 мл воды. Также установлено, что организму на 1 кг массы тела, необходимо приблизительно 35-45 мл воды. Обычно вода поступает с пищей, это примерно 800-1000 мл/сут, а также из процессов окисления белков, жиров и углеводов в организме примерно 350-475 мл/сут. Чтобы обеспечить норму, за сутки необходимо дополнительно употребить приблизительно 1200-1500 мл свободной жидкости. Это может быть не только вода, но и чай, молоко, компоты, морсы, супы, соки, кисель [1].

Для студента недостаток воды в рационе является негативным последствием, так как в организме накапливаются продукты распада белков, жиров и углеводов. Но и злоупотреблять употреблением воды не стоит, так как из организма активно вымываются минеральные соли, витамины и другие полезные и необходимые элементы для нормального функционирования тела человека.

Важность режима питания. Для студента также важно, когда совершать прием пищи, а точнее правильно распределять калорийность на всем протяжении дня. На сегодня существует три взгляда на то, как правильно распределять калории [1].

В первой точке зрения большую роль отводят максимизации калорий во время завтрака, которому отводится примерно 40-50% суточной нормы, оставшийся дневной рацион распределяется на обед и ужин в равных пропорциях. Причина такого плотного завтрака заключается в том, что большинство людей ведут жизнедеятельность в первой половине дня, и поэтому им необходимо плотно поесть с утра.

Во второй точке зрения акцент делают на равномерное распределение при 3-4 разовом питании, на завтрак отводится 30%, а на ужин и обед около 40%. Это более универсальный способ распределения калорийной нагрузки за сутки [3].

В третьем подходе максимальный объем калорий получают за ужином, примерно 50%. На обед и завтрак отводится в равных долях оставшаяся сумма калорий. Причем необходимо поужинать до 20:00 и за 2-3 часа до сна. Причина в физиологическом процессе в желудке человека, а именно в этот период очень интенсивно выделяется желудочный сок. Также в организме человека заложена функция вечернего максимума почек, которая помогает человеку перед сном быстро вывести шлаки из организма с мочой. По этой причине подобная нагрузка на пищеварительную систему достаточно рациональна.

Результаты

Режим питания является достаточно индивидуальной настройкой питания студента.

Студенты должны питаться примерно 3-4 раза в сутки.

Выбор продуктового наполнения в питании должен соответствовать суточной норме потребления энергии до 2800 ккал. При этом студент

должен понимать, что в период возросшей нагрузки, к примеру, во время сессии или занятия спортом, необходимо увеличивать объем потребляемых калорий до 4000.

В питании и в питье должен быть баланс. Профицит воды, а тем более пищи может привести к негативным последствиям в виде ожирения, гепатоза, вымывания водорастворимых витаминов, гипертонии, дефициту кальция. Это все значительно снижает эффективность и трудоспособность студента.

И как уже было установлено, важен и режим потребления пищи. Каждый студент должен самостоятельно проанализировать свой стандартный учебный день, и выделить время, когда он максимально загружен. К примеру, студенту очного дневного отделения, рекомендуется плотный завтрак с 50% калорийной нагрузкой. А тем студентам, занятия которых приближены к вечернему времени, лучше выбирать между равномерным распределением суточной нормы и вечерним максимумом потребления. Все зависит от того, насколько поздние занятия.

При этом рекомендуется не нарушать режим питания.

Обсуждение

Данное исследование в первую очередь будет полезно студентам. Оно поможет им понять суть и важность организации режима питания. Возможно, кому-то оно поможет преодолеть физическую нагрузку, и в некоторой степени эмоциональную. Правильное питание основа здоровья, а студенту необходимо стараться не выпадать из учебного графика, чтобы получить знания в полном объеме. По этой причине стоит следить за своим питанием. Культура правильного питания, а в особенности правильного режима питания, в студенческой среде тема отнюдь не популярная. Как правило, большая часть студентов питается неправильно и нерегулярно. Поэтому о постоянном режиме питания нет речи. Эта статья позволит донести сведения о важности режимности питания до студентов, то есть позволит популяризовать в студенческой среде культуру здорового питания.

Выводы

Для студента очень важно придерживаться режима питания и полезности потребляемой продукции. От этого зависит его продуктивная деятельность в учебе.

При неэффективном распределении суточной калорийной нагрузки, могут возникнуть проблемы, которые будут значительно препятствовать обучению и развитию студента. Если часто злоупотреблять неправильным и несвоевременным питанием, могут возникнуть проблемы со здоровьем.

Поэтому необходимо переосмыслить свой дневной рацион и подстроить под себя один из трех подходов организации режима питания.

Литература / References:

1. Зароднюк Г. В., Ларионова М. Н. Основы здорового образа жизни студента: Основы здорового образа жизни студента: учеб. пособие для студентов технических вузов / Г. В. Зароднюк, М. Н. Ларионова. – СПб.: Изд-во Политехнич. ун-ва, 2016. – 26 с.
2. Конышев В. А. Все о правильном питании / В. А. Конышев. – М.: Олма-пресс, 2014. – 303 с.
3. Сычева Ольга Основы рационального питания / Ольга Сычева. – М.: Директ-Медиа, 2017. – 754 с.
4. Шерман Основы питания / Шерман, Шерман-Ленфорд Г., К. – М.: Пищепромиздат; Издание 2-е, 2016. – 227 с.

НИКШИНА Д.А., ЧЕРНОУСОВ И.А.

**ПРОФИЛАКТИКА, КАК ЧАСТЬ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ
ЧЕЛОВЕКА: ВИДЫ, МЕТОДЫ, ЗНАЧИМОСТЬ**

*Кафедра медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научные руководители: к.т.н., доцент И.И. Берсенев, к.т.н., О.Ю. Тихонова

NIKSHINA D.A., CHERNOUSOV I.A.

**PREVENTION AS A PART OF A HEALTHY LIFESTYLE: TYPES,
METHODS, SIGNIFICANCE**

*Department of disaster medicine and life safety
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: PhD, Associate Professor I.I. Bersenev, PhD, O.Yu. Tikhonova

Введение

Идеи профилактики зародились ещё в глубокой древности. Они заключались в соблюдении правил личной гигиены и основ здорового образа жизни. Постепенно сложилось представление о важном значении профилактики здоровья, и уже в древние времена стало понятно, что болезнь легче предупредить, чем вылечить. Определяя причины массовых заболеваний, возникла необходимость в развитии здравоохранения, и именно профилактика стала его основной проблемой.

Здоровый образ жизни и профилактика здоровья неразрывно связаны друг с другом. Так, основы здорового образа жизни применимы и к профилактике в целом.

Профилактика здоровья является главным условием формирования здорового образа жизни, она обеспечивает высокий уровень личной гигиены человека, сбалансированное питание, рациональный режим отдыха и физической активности, исключение появления вредных привычек.

В свою очередь, термин здорового образа жизни трактуется как жизнедеятельность человека в социальных, экономических и прочих

условиях, направленная на сохранение здоровья. В это понятие входит как формирование адекватного отношения человека к собственному здоровью, так и профилактика заболеваний.

Предпосылками для развития разных сторон жизнедеятельности человека, достижения им активного долголетия и полноценного выполнения социальных функций непосредственно являются ведение здорового образа жизни и профилактика здоровья. Необходимость рассмотрения вопроса актуальности здорового образа жизни определяется возрастанием и изменением характера нагрузок на организм человека в связи с усложнением общественной жизни, провоцирующих негативные сдвиги в состоянии здоровья.

Именно овладение научными и практическими знаниями, основанными на принципах профилактики здоровья, обеспечивает комфорт в жизнедеятельности человека без вреда для его здоровья, обуславливает основы формирования здорового образа жизни, укрепление здоровья и профилактику заболеваний.

Материалы и методы

В ходе написания статьи использованы такие методы и материалы исследования как поиск и анализ литературы, электронных и бумажных источников, обработка и сравнительный анализ информационных материалов.

Результаты

Образ жизни – важнейшая биосоциальная категория, дающая представление о жизнедеятельности человека. Образ жизни включает в себя три понятия: уровень, качество и стиль жизни. Уровнем жизни считается степень удовлетворения материальных, культурных, духовных потребностей конкретного человека. Качество жизни определяет самоощущение человека в обществе. Стиль жизни – это поведенческая особенность человека, соответствующая психологии и психофизиологии личности [1].

Главным образом, здоровый образ жизни – это гигиеническое поведение, основанное на научно обоснованных санитарно-гигиенических нормативах, нацеленных на укрепление здоровья, активизацию защитных сил организма, обеспечение высокого уровня трудоспособности, достижение активного долголетия. В него входят все сферы жизнедеятельности человека – начиная с питания и заканчивая эмоциональным настроением [2].

В свою очередь, профилактика заболеваний – система мер медицинского и немедицинского характера, которая направлена на предупреждение заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, а также на снижение отклонений в состоянии здоровья [3]. Эта профилактика осуществляется на общественном, групповом и индивидуальном уровнях органами государственной власти,

медицинскими и другими организациями путем реализации мер, направленных на предупреждение заболеваний, уменьшение риска их развития, а также на формирование здорового образа жизни.

Важными составляющими системы здравоохранения являются профилактические мероприятия. В зависимости от состояния здоровья человека, наличия факторов риска или патологии, рассматриваются три вида профилактики.

Первичная профилактика – система мероприятий по предупреждению возникновения и воздействия факторов риска, способствующих развитию заболеваний. Иными словами, в тех случаях, когда профилактические мероприятия нацелены на устранение причины и ослабление действия факторов риска здоровью, следует сказать о первичной профилактике. Её целью является уменьшение частоты новых случаев возникновения каких-либо болезней путем контроля их причин и условий. В современной эпидемиологии первичную профилактику подразделяют на примордиальную и первичную специфическую.

Первичная специфическая профилактика определяется как комплекс мероприятий, цель которых заключается в предупреждении развития отклонений в состоянии здоровья, устранение причин заболеваний населения, его отдельных групп и индивидуумов.

Примордиальная профилактика представляет собой комплекс мер, целью которых является препятствование формированию заболеваний, связанных с неблагоприятными условиями окружающей и производственной среды.

В зависимости от характера объекта первичная профилактика предусматривает два направления: популяционную и индивидуальную. Популяционная профилактика осуществляется путем решения задач по снижению среднего риска развития заболеваний и проведения мероприятий, охватывающих все население или большую его часть. Индивидуальная профилактика нацелена на решение другой задачи, которая заключается в снижении риска развития заболеваний у лиц определенных социальных групп, объединенным по тем или иным эпидемиологическим признакам.

Следующим видом профилактики является вторичная профилактика. Она представляет собой совокупность мер, нацеленных на ликвидацию факторов риска, которые при определенных условиях (чрезмерные нагрузки на функциональные системы организма, стресс, ослабление иммунитета) могут поспособствовать возникновению или обострению заболевания. Вторичная профилактика применима только к болезням, поддающимся идентификации и лечению в период раннего развития. Это позволяет предупредить переход болезни в более опасную стадию. Раннее выявление больных на основании диагностических процедур способствует достижению основной цели вторичной профилактики – предупреждение

нежелательных исходов заболеваний (инвалидизация, переход рака в инвазионную стадию, смерть).

Третьим видом профилактики является третичная профилактика. Она представляет собой совокупность лечебно-профилактических мероприятий по реабилитации больных, утратившие возможность к полноценной жизнедеятельности. Восстановление функций органов организма человека, замедление развития осложнений при уже возникшей болезни, создание уверенности в собственной социальной пригодности человека – основные цели третичной профилактики. Мероприятия третичной профилактики призваны помочь больным адаптироваться к неизлечимым состояниям, предотвратить их социальную нетрудоспособность, снизить уровень психо-эмоциональных страданий человека, обусловленных утратой полноценного здоровья.

Ведение здорового образа жизни, как важное составляющее профилактики здоровья, способствует повышению устойчивости организма к различным заболеваниям. При рациональном питании, оптимальном двигательном режиме и полноценном сне и отдыхе организм становится менее восприимчивым к болезням. И наоборот, при неполноценном сне, несбалансированном питании и чрезмерных нагрузках организм больше подвержен заболеваниям. Это доказывается многолетним исследованием, которое провела Американская кардиологическая ассоциация. В его ходе учёные решили выяснить, что рекомендации по соблюдению здорового образа жизни действительно помогают избежать развития заболеваний. Исследователи доказали, что регулярная физическая активность, а также диета, богатая овощами и фруктами могут стать основой для здоровья всего организма в целом [4].

Профилактика здоровья необходима для поддержания нормальной жизнедеятельности и состояния общего благополучия человека. Профилактические мероприятия не нацелены на конкретные заболевания или состояния, они способствуют укреплению здоровья в целом и увеличению продолжительности жизни. Профилактика заболеваний и раннее их обнаружение помогает продлить здоровый период жизни, а также уменьшить уровень заболеваемости и преждевременной смертности. В свою очередь, надежной гарантией сохранения здоровья является разумное отношение каждого человека к своему здоровью.

Обсуждение

Стоит отметить, что лучше сохранить здоровье можно с помощью профилактики. Профилактикой здоровья считается совокупность мероприятий, направленных на сохранение здоровья, включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение заболеваний, выявление условий и причин их развития. [5]. Меры профилактики будут эффективны лишь в том случае, если будут осуществляться на всех

уровнях профилактики: государственном, уровне трудового коллектива, семейном и индивидуальном уровнях.

Осуществление профилактики на государственном уровне проводится мероприятиями по повышению материального и культурного уровней жизни населения, а также законодательными мерами, регламентирующими охрану здоровья людей и общественных организаций.

Профилактические мероприятия на уровне трудового коллектива предполагают меры по обеспечению санитарно-гигиенического контроля условий производства, рационального режима труда и отдыха, благоприятного психологического климата в коллективе.

Профилактика в семье непосредственно связана с индивидуальной профилактикой и является основным условием формирования здорового образа жизни, обеспечивая высокий уровень гигиены жилья, качественный отдых, рациональное питание, а также формирование условий, исключающих появление вредных привычек [6].

Профилактические мероприятия являются важными составляющими системы здравоохранения и разделяются на первичную, вторичную и третичную профилактику.

Первичная профилактика осуществляется путем проведения иммунопрофилактики различных групп населения, диспансеризации населения с целью выявления рисков развития заболеваний, проведения экологического и санитарно-гигиенического скрининга и принятия мер по снижению влияния вредных факторов на организм человека (улучшение качества атмосферного воздуха, питьевой воды, питания и других факторов, влияющих на качество жизни).

Вторичная профилактика осуществляется путем проведения мероприятий по санитарно-гигиеническому воспитанию, обучению пациентов и членов их семей знаниям, связанных с конкретным заболеванием, диспансеризации с целью оценки динамики состояния здоровья, курсов профилактического лечения и целевого оздоровления, в том числе лечебного питания, лечебной физкультуры, медицинского массажа и других лечебно-профилактических методик оздоровления.

Третичная профилактика осуществляется мероприятиями по непрерывному наблюдению за больными, медико-психологической адаптации в состоянии здоровья, созданию условий для оптимального обеспечения жизнедеятельности больных и инвалидов [2].

Важнейшей проблемой здравоохранения по усилению профилактической деятельности является разработка новых методов профилактики. Существует множество методов профилактики, их цели заключаются в установлении здорового образа жизни, обеспечении прохождения вакцинаций, диагностических исследований и др. В настоящее время актуальным профилактическим направлением является

разработка не только профилактических методов, но и оздоровительных лечебных технологий, применяющихся как в диагностических, так и лечебно-профилактических целях, а также принимающих участие в формировании здорового образа жизни населения.

Одной из таких профилактических технологий является скрининг, который представляет собой совокупность мероприятий, медицинских исследований, направленных на идентификацию лиц, имеющих повышенную вероятность наличия определенного заболевания. Скрининг обеспечивает раннее выявление заболеваний населения, и, соответственно, своевременное выполнение лечебных мероприятий.

Следующей профилактической технологией является информатизация. Информатизация – это фундамент, лежащий в основе разработки, реализации и мониторинга деятельности по профилактике заболеваний. Эта технология обуславливает необходимость упорядочения системы информационного обеспечения профилактической деятельности, а также расширения возможностей доступа к сформированной информационной базе и повышения эффективности ее использования. Информационное обеспечение призвано создать систему, которая сможет более эффективно содействовать приобретению, использованию и распространению данных в поддержку здоровья населения. Принимая во внимание, что профилактическая деятельность определена приоритетом сохранения здоровья населения, проектирование процессов информатизации должно стать главной задачей при формировании государственной информационной политики, а также основой создания единого информационного пространства для клиницистов и населения на уровне лечебно-профилактических учреждений.

Одними из мероприятий, способствующих формированию информационного обеспечения, выступают санитарное просвещение и гигиеническое обучение населения. Они должны реализовываться специалистами лечебно-профилактических учреждений и отделениями профилактики. Информация населения о влиянии негативных факторов на здоровье и возможностях его снижения, формирование мотивации на укрепление и сохранение здоровья, повышение личной и групповой ответственности за здоровье, получение знаний и навыков, способствующих ведению здорового образа жизни – основные цели гигиенического обучения и санитарного просвещения.

Не менее важным профилактическим мероприятием, обеспечивающим формирование информационного обеспечения, является консультативно-оздоровительная помощь – тип медицинской помощи, который включает в себя оказание образовательных медицинских услуг, а также консультирование клиницистов, участвующих в лечении пациента. Консультативно-оздоровительная помощь оказывает максимально-возможное содействие пациентам в снижении воздействия факторов риска

на их здоровье, осведомленность населения о мерах профилактики заболеваний путем проведения индивидуального консультирования.

Следующей оздоровительной лечебной технологией, участвующей в формировании здорового образа жизни населения, является реализация целевых программ в части укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Профилактическая программа – систематизированное изложение основных задач и целей, включающих направления деятельности в сфере профилактики здоровья. Профилактические программы включают в себя обоснование и перечень мероприятий по реализации поставленных задач, сроки и условия реализации, исполнителей, ресурсную потребность, ожидаемый результат, а также системы управления, контроля и оценки эффективности.

Периодически проводится мониторинг здоровья и профилактической деятельности. Мониторинг – перманентное наблюдение, оценка, анализ и прогноз состояния объекта. Мониторинг здоровья предполагает наблюдение и анализ состояния здоровья прикрепленного населения и его отдельных целевых групп. Эта профилактическая технология включает в себя аналитическое слежение за объемами, качеством и эффективностью оказания профилактических и оздоровительных медицинских услуг и в структуре отделения профилактики, и в целом в лечебно-профилактических учреждениях.

Имеют место и социологические исследования в области профилактической деятельности. При решении проблем укрепления здоровья и формирования здорового образа жизни населения, большое значение приобретает изучение процессов, происходящих в этой сфере в обществе. Социологические исследования призваны оценить современное положение осведомленности населения о знаниях ведения здорового образа жизни. Проведение профилактических вмешательств предполагает изучение степени готовности отдельных групп населения к обучению и восприятию гигиенических знаний и навыков соблюдения здорового образа жизни [2].

Профилактические мероприятия способствуют укреплению здоровья в целом, а также увеличивают продолжительность жизни. При раннем обнаружении заболеваний благодаря профилактике возможно продлить здоровый период жизни, сократить уровень заболеваемости и преждевременной смертности.

Выводы

Подводя итог, необходимо подчеркнуть, что профилактика здоровья и здоровый образ жизни в совокупности являются одними из важнейших показателей уровня качества жизни. Главным условием сохранения здоровья является ведение активного образа жизни, включающего в себя личную гигиену, рациональное питание, полноценный сон и отказ от вредных привычек.

Профилактика здоровья, как сложная система, включает в себя множество аспектов и методов по её реализации. Она неразрывно связана с предупреждением возникновения и распространения заболеваний, определением условий и причин их возникновения, ведением здорового образа жизни.

Благодаря здоровому образу жизни и профилактике здоровья, каждый человек имеет большие возможности для укрепления своего здоровья и сохранения своей трудоспособности.

Литература / References:

1. Рахматов А. А. Научные основы здорового образа жизни. // Образование и воспитание. – 2016. – №2. – 5-6 с.
2. Профилактика заболеваний. / Алексеенко С. Н., Е. В. Дробот. // – Москва: Академия Естествознания, 2015. – 449 с.
3. Профилактика. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vokkc34.ru/ru/for-patients/useful-information/medical-prevention> (Дата обращения: 29.12.2022).
4. Многолетнее исследование: образ жизни в среднем возрасте влияет на здоровье в пожилом. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vesti.ru/nauka/article/2544510> (Дата обращения: 19.01.2023).
5. Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 24.12.2022).
6. Научные основы формирования политики здравоохранения на различных уровнях государственного управления. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medical-diss.com/medicina/nauchnye-osnovy-formirovaniya-politiki-zdravoohraneniya-na-razlichnyh-urovnyah-gosudarstvennogo-upravleniya> (Дата обращения: 19.01.2023)

СЕКЦИЯ «КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

БОГДАНОВА М.Д., ЛАВРОВ А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н, доцент О.Л.Тарасова

BOGDANOVA M.D., LAVROV A.A.

MODERN CONCEPTS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ADOPIC DERMATITIS

*Department of Pathological Physiology Kemerovo State Medical University,
Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.L.Tarasova

Введение

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание с наследственной предрасположенностью. В данной работе представлена актуальная информация об этиологии, патогенезе и лечении АД. Показано, что современные исследования сосредоточены на выяснении иммунных механизмов и генетических факторов в патогенезе АД.

Материалы и методы исследования

В данной работе были собраны и проанализированы материалы из различных отечественных и зарубежных источников информации – ресурсы сети интернет и медицинские литературные материалы за последние годы.

Результаты

Атопический дерматит (АД) представляет собой широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи. По данным мировой статистики, им страдает до 15 % населения Земли, 30% всех больных составляют дети, в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости во всём мире, особенно в развитых странах. Термин «атопический дерматит» был предложен в 1935 г. M.S. Sulzberger для обозначения поражений кожи, возникающих в результате атопии – наследственно обусловленного состояния повышенной готовности организма к гиперпродукции иммуноглобулинов класса E (IgE). Новые исследования об иммунных механизмах АД позволяют разработать эффективные патогенетически обоснованные подходы к лечению АД.

Обсуждение

Патофизиология атопического дерматита сложна и многофакторна, и все чаще признается его гетерогенная природа. Хотя точные механизмы патогенеза до сих пор неясны, исследования последнего десятилетия существенно расширили знания об этом заболевании. В большинстве исследований отмечено, что атопический дерматит возникает в результате взаимодействия экзогенных факторов, нарушения барьерных свойств кожи, в том числе, обусловленных микробиомом, и нарушением регуляции иммунной системы у людей с определенной генетической предрасположенностью. Средовые факторы – это неблагоприятное течение беременности и родов, нарушение иммунологической толерантности к пищевым аллергенам при нерационального вскармливания на первом году

жизни, чрезмерный контакт с потенциальными аллергенами, психотравмирующие ситуации. Значимость средовых факторов меняется в зависимости от возраста: в грудном и раннем детском возрасте наиболее значимы нарушения питания, избыток продуктов, содержащих гистаминолибераторы, незрелость системы пищеварения, нарушения кишечной микрофлоры. В более старшем возрасте АД больше провоцируется аэроаллергенами, психоэмоциональными факторами, переутомлением [2,3,4].

Полногеномные ассоциативные исследования АД выявили локусы, коррелирующие с аутоиммунной регуляцией, включая гены, связанные с регуляцией функций Т-клеток, а также мутации, связанные с дисфункцией кожного барьера, например, мутации в гене филаггрин (ФЛГ) [2].

В отечественной научной литературе большое внимание уделяется значению нейрогенных и психогенных факторов в этиологии и патогенезе АД, в том числе состояние диэнцефальной области, которое обуславливает нарушения нейроэндокринной регуляции.

Локализация атопического дерматита на различных участках тела у разных больных связана с нарушениями работы вегетативной нервной системы, а также с возможными микротравмами позвоночника. Поскольку каждому сегменту спинного мозга соответствует определенный участок кожи, то вследствие поражения какого-либо из этих сегментов на иннервируемом дерматоме и возникает сыпь.

В настоящее время установлено, что кожа способна реагировать на антигенные стимулы благодаря собственной иммунной системе, включающей кератиноциты, клетки Лангерганса, тучные клетки, лимфоциты и клетки эндотелия. При гистологическом исследовании пораженной кожи как в хронической, так и в острой стадии АД обнаруживается патологическая инфильтрация эпидермиса активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, повышенное количество клеток Лангерганса, экспрессирующих рецепторы к IgE.

Недавние исследования АД расширили представления о вкладе иммунных механизмов в патогенез этого заболевания. Наиболее значимые иммунологические нарушения при АД – это дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, сильная иммунная активация Th2, Th9 и Th17, повышенная дегрануляция тучных клеток и повышенная антигенпрезентирующая способность клеток Лангерганса, которые активируются аллергенами. Активированные клетки Лангерганса мигрируют в лимфатические узлы и активируют там Th2-лимфоциты, которые в ответ секретируют провоспалительные цитокины – интерлейкины ИЛ-4 и ИЛ-5, поддерживающие аллергическое воспаление в коже. Нарастание уровня ИЛ-4 приводит к увеличению секреции IgE и включению каскада IgE-опосредованных реакций с участием тучных клеток, клеток Лангерганса, базофилов и эозинофилов [1]. ИЛ-5 стимулирует созревание и активацию

эозинофилов, базофилов и усиливает проявления воспаления в коже. В последние годы появились данные о том, что не у всех больных АД увеличивается уровень IgE, а перечень цитокинов значительно расширился: оказалось, что в процесс вовлекаются ИЛ-1, -6, -8, -10, -12, -11, -13, интерферон- γ , фактор некроза опухоли α . Также у больных АД происходит гиперактивация В-системы иммунитета, чувствительность В-лимфоцитов к Т-супрессивным воздействиям снижается, повышается количество циркулирующих иммунных комплексов, нарастает уровень низкоавидных IgG [2].

Выводы

АД является распространенным и актуальным заболеванием во всём мире. Данные о патогенезе АД продолжают пополняться, благодаря совершенствованию иммунологических методов исследования. Углубление понимания всех воспалительных и иммунных механизмов позволяет определить новые терапевтические мишени для более эффективного лечения АД.

Литература / References:

- 1.Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1254-1264. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.015
- 2.Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293-305. doi:10.1007/s40272-022-00499-x
- 3.Chovatiya R, Silverberg JI. The Heterogeneity of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(2):172-176. doi:10.36849/JDD.6408
- 4.Patrano C, Potestio L, Napolitano M. Clinical phenotypes of adult atopic dermatitis and related therapies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(4):242-249. doi:10.1097/ACI.0000000000000837

**ДОНИК И.Е., МЕДВЕДЕВА А.М.
НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент О.Л.Тарасова

**DONIK I.E., MEDVEDEVA A.M.
NEONATAL DIABETES MELLITUS**
*Department of Pathological Physiology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.L.Tarasova

Неонатальный сахарный диабет (НСД) — редкое генетически гетерогенное эндокринное заболевание, диагностируемое в возрасте до 6 месяцев. Это может происходить отдельно или в контексте генетических синдромов. На сегодняшний день сахарный диабет новорожденных связан с генетическими дефектами как минимум в 26 генах [1]. НСД представляет собой совокупность гетерогенных нарушений обмена веществ, для которых характерна транзиторная или перманентная недостаточность инсулина на фоне постнатальной дисфункции β -клеток эндокринной части поджелудочной железы и гипергликемия.

Материалы и методы исследования. При написании данной работы были проанализированы и использованы научные статьи посвященные проблеме неонатального сахарного диабета с использованием КиберЛенинка, eLIBRARY и PubMed и журналов «Медицина», «Сахарный диабет», «Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences», «Nature Reviews Endocrinology».

Результаты и их обсуждение. В 1852 г. F. Kitselle представил первое описание сахарного диабета (СД), который развился у собственного сына вскоре после рождения. Появились симптомы СД, которые сопровождалась истощением и в дальнейшем привели к смерти спустя несколько месяцев. Такую форму заболевания назвали врожденным сахарным диабетом, хотя, клинические симптомы не всегда проявляются сразу после рождения, а могут проявиться в первые несколько месяцев жизни ребёнка. В дальнейшем данную форму заболевания стали называть неонатальным сахарным диабетом [2].

Генетическая природа НСД довольно вариативна. На данный момент установлено, что в основе развития НСД лежат активация мутации в генах, кодирующих гликолитические ферменты, глюкокиназу и две белковые субъединицы (Kir6.2 и SUR1) панкреатического К-АТФканала панкреатических β -клеток [4]. Активирующие мутации в генах, кодирующих любой из двух типов К-АТФканальная субъединица (Kir6.2 и SUR1) приводит к неонатальному сахарному диабету. Также была доказана связь с аномалиями участка длинного плеча шестой хромосомы. Учёными были выявлены мутации в ряде генов, ответственных за контроль синтеза проинсулина (EIF2AK3, FOXP3, INS), закладку и развитие поджелудочной железы (RTF1A, GLIS3, IPF1) и отвечающих за функциональное состояние АТФ-зависимых К-каналов (GCK, KCNJ11, ABCC8), которые способны вызывать мультисистемные заболевания, включая НСД [4]. Также в ряде случаев спровоцировать развитие НСД может энтеровирусная инфекция, перенесённая матерью в первом триместре беременности

Выделяют 2 формы НСД, которые различают по продолжительности инсулинозависимости после манифестации: перманентную и транзиторную [3].

Перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД) встречается несколько реже. Он возникает из-за аномалий развития β -клеток островков Лангерганса, в результате которых изменяется их структура. Вследствие этого функционально незрелые клетки не могут обеспечить адекватную реакцию на гипергликемию. При этом базовый уровень инсулина в плазме крови может быть как аномальным, так и в пределах физиологической нормы, также возможно развитие абсолютной инсулиновой недостаточности. В большинстве случаев наблюдается спорадическое развитие НСД. Перманентная форма НСД протекает на протяжении всей жизни и часто может входить в структуру синдромальных пороков развития [2].

Причиной возникновения транзиторного неонатального сахарного диабета (ТНСД) могут быть гетерозиготные активации мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, однако, аномалии этих же генов в некоторых случаях провоцируют развитие ПНСД.

Клинические проявления включают тяжелую задержку внутриутробного развития (при ПНСД выражена не так сильно), гипергликемию и обезвоживание. Сообщается о широком спектре различных сопутствующих клинических признаков, включая лицевой дисморфизм, глухоту и неврологические, сердечные, почечные или мочевыводящие аномалии. Также могут наблюдаться задержка развития и трудности в обучении [6]. Коматозные состояния при НСД не характерны. Как при ПНСД, так и при ТНСД дети рождаются низкой массой тела [2].

При ТНСД общее состояние ребенка нарушено незначительно – пациент малоподвижный, вялый, аппетит может быть снижен или сохранен, наблюдается жажда и полидипсия. Даже на фоне полноценного питания у ребёнка наблюдается медленная прибавка к массе тела. Ребенок чаще всего беспокойный. На внутренней поверхности бёдер и ягодицах рано появляются опрелости, наблюдается вульвит у девочек и баланопостит у мальчиков. Поражение кожи носит упорный характер и плохо поддается обычному лечению. Наблюдается быстрое или постепенное нарастание симптомов эксикоза: кожа становится сухой и морщинистой, тургор снижается, слизистые оболочки становятся более сухими, западает большой родничок. Выражена полиурия, моча становится липкой и оставляет на белье «крахмальные» пятна. Характерен жидкий стул, но это симптом наблюдается не всегда. Печень при НСД обычно увеличена. Клинические симптомы постепенно усиливаются в течение 2-3 недель. Признаки метаболического ацидоза, такие как рвота, срыгивания, анорексия, шумное токсическое дыхание, кома и другие проявляются чаще всего на 2-м месяце жизни ребёнка и могут, быстро нарастая, привести к летальному исходу в течение нескольких часов.

При ПНСД симптомы носят более интенсивный и выраженный характер. У некоторых младенцев дополнительно может быть

неврологическая симптоматика: задержка психомоторного развития или эпилепсия.

Диагностика включает в себя как физикальный осмотр новорожденного, так и лабораторные и инструментальные методы исследования. Сбор данных анамнеза у матери, как правило, позволяет определить выраженность уже имеющихся симптомов – полиурии, медленной прибавки к массе тела или её отсутствия. При объективном обследовании у ребёнка выявляется адинамия – резко наступающая мышечная слабость и упадок сил, которые сопровождаются значительным сокращением двигательной активности или её абсолютным отсутствием, также наблюдаются сухость кожных покровов и слизистых оболочек, снижение тургора и другие проявления дегидратации. В большинстве случаев у детей с НСД наблюдается отставание в физическом развитии и дефицит массы тела различной степени выраженности.

В диагностике НСД главную роль играют лабораторные методы. При исследовании крови определяется стабильная гипергликемия более 10-11 ммоль/л, а также увеличение уровня кетоновых тел свыше 3 ммоль/л, рН метаболический ацидоз. В общем анализе мочи (ОАМ) можно обнаружить глюкозурию и кетонурию. При проведении пробы по Зимницкому выявляется полиурия и гиперстенурия – увеличение удельного веса мочи [7].

Инструментальная диагностика включает в себя ультразвуковую диагностику (УЗИ), которая используется для исключения органических нарушений и определения других проявлений синдромальных патологий и рентгенографию органов брюшной полости.

Терапевтическая лечебная тактика при различных формах НСД значительно отличается. Детям с установленным диагнозом ПНСД показана заместительная инсулинотерапия в интенсифицированном режиме, которая дополняется высококалорийным питанием. Для каждого ребенка лечебная тактика подбирается индивидуально в зависимости от уровня глюкозы в крови и чувствительности к инсулину. Заместительная инсулинотерапия показана на протяжении всей жизни [2]. В зависимости от наличия или отсутствия синдромальной патологии НСД проводится соответствующая коррекция. Например, при мутации в гене FOXR3 назначаются цитостатики. Препараты сульфонилмочевины и глинидов, которые связываются с SUR1, закрывают канал через путь, независимый от АТФ, и в настоящее время являются основной терапией неонатального сахарного диабета, вызванного мутациями в генах, кодирующих субъединицы канала К-АТФ [5].

При ТНСД инсулинотерапия используется только при резко выраженной гипергликемии, нарастании симптомов эксикоза, выраженном нарушении общего состояния, дефиците массы тела различной выраженности или её медленном наборе. На протяжении первых 6-12

месяцев жизни ребёнка потребность в сахароснижающих препаратах уменьшается, а затем пропадает и наступает полная ремиссия.

При ТНСД прогноз благоприятный и, как правило, в возрасте от 6 месяцев до 1 года наступает полная клиническая ремиссия. У некоторой части детей в будущем может наблюдаться нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Также в возрасте 20-30 лет существует риск развития аутоиммунного диабета.

Прогноз при ПНСД, наоборот, неблагоприятный. Перманентная форма НСД протекает на протяжении всей жизни и часто может входить в структуру синдромальных пороков развития [2]. Вне зависимости от присутствующих нарушений ребенку будет показана пожизненная заместительная инсулинотерапия. Прогноз также во многом зависит от наличия тех или иных аномалий и нарушений в генах. Например, при ИРЕХ-синдроме большинство детей в возрасте до 1 года умирают от тяжёлых форм сепсиса [7].

Специфической профилактики для НСД не разработано. Неспецифические превентивные меры включают в себя медико-генетическое консультирование семейных пар с оценкой вероятности рождения ребенка с данным нарушением.

Вывод. Раннее распознавание и срочное генетическое тестирование важны для прогнозирования клинического течения и повышения осведомленности о возможных дополнительных признаках. Раннее лечение чувствительных к сульфонилмочевине типов неонатального диабета может предупредить развитие неврологических осложнений. Важно отличать неонатальный сахарный диабет от других причин гипергликемии у новорожденных. Другие причины включают, среди прочего, инфекцию, стресс, неадекватную выработку инсулина поджелудочной железой у недоношенных детей. Наиболее ярким отличием НСД от сахарного диабета 1 типа, который у детей встречается чаще, является возможность лечения гипогликемическими средствами и меньшая частота хронических осложнений.

Литература:

1. Nicolaidis N.C., Kanaka-Gantenbein C., Papadopoulou-Marketou N. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. - 2020. - Vol. 57(8). - P. 522-531.
2. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет*. - 2009. - Т. 12, № 3. - С. 10-15.
3. Утц И.А., Шабаров В.К., Кравченя А.Р. Перманентный неонатальный сахарный диабет: клиническое наблюдение // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2015. - Т. 11, № 2. - С. 160-163.

4. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Досанова А.К. Неонатальный сахарный диабет: литературный обзор и клинические случаи // Медицина. - 2017. - Т. 179, № 5. - С. 50-55.

5. Pipatpolkai T., Usher S., Stansfeld P.J., Ashcroft F.M. New insights into KATP channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus // Nat Rev Endocrinol. - 2020. - Vol. 16(7). - P. 378-393.

6. Iafusco D., Zanfardino A., Bonfanti R., Rabbone I. Congenital diabetes mellitus // Minerva Pediatr. - 2020. - Vol. 72 (4). - P. 240-249.

7. Lemelman M.B, Letourneau L., Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management // Clin Perinatol. - 2018. - Vol. 45(1). - P. 41-59.

**ЗАВЬЯЛОВА Е.Е., КЛИМЕНКОВА А.В., МУЛЕРОВА Е.З.
РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА
И ШИЗОФРЕНИИ**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А. В. Будаев

**ZAVYALOVA E.E., KLIMENKOVA A.A., MULEROVA E.Z.
THE ROLE OF ESTROGEN IN THE PATHOGENESIS OF
ALZHEIMER'S DISEASE AND SCHIZOPHRENIA**

Department of Pathological Physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Professor A.V. Budaev

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией, причем более чем в половине (60–70%) случаев причиной выступает болезнь Альцгеймера (БА). Заболевание манифестирует в возрасте 65–69 лет и чаще наблюдается у женщин. Число же пациентов с шизофренией по миру составляет около 24 миллионов человек, а пиковым возрастом служат 20–28 лет для мужской и 26–32 года для женской их части. Однако существует еще и так называемый постменопаузальный пик женской заболеваемости шизофренией в 61–62 года.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что женские половые гормоны, помимо своей основной функции, обладают также и нейропротективной способностью, которая угасает с наступлением менопаузы, введу чего можно наблюдать тенденцию к росту заболеваемости БА и шизофренией среди женского населения.

Материалы и методы

В ходе написания статьи были проведены анализ и синтез научных данных о влиянии эстрогенов на ключевые моменты развития БА и шизофрении. Используются системный и научный подходы, методы синтеза, обобщения и сравнения. Как источники информации выступили такие базы данных, как PubMed, КиберЛенинка, Cochrane.

Результаты и их обсуждение

В ЦНС существуют 3 вида мембраносвязанных рецепторов к эстрогенам (РЭ): РЭ α и РЭ β , являющихся факторами транскрипции, а также рецептор эстрадиола 17 β , ассоциированный с g-белком (GPER1). Оба типа РЭ, как и GPER1, представлены практически во всех клетках головного мозга: в адрено-, холино-, ГАМК- и серотонинергических нейронах [1,5].

В общей сложности можно выделить следующие несколько механизмов нейропротективного действия эстрогенов:

- Они повышают жизнеспособность нейронов, улучшают их трофику и способствуют процессу миелинизации. Трофическое действие эстрогенов обусловлено прежде всего тем, что они повышают эффективность функционирования митохондрий путем усиления экспрессии их белков (в частности субъединиц цитохромоксидазы COX I, II и IV), уменьшают ПОЛ, т. е. снижают накопление свободных радикалов [2].

- Под действием эстрогенов улучшается формирование контактов между нейронами в гиппокампе и коре головного мозга, что приводит к улучшению вербальной памяти (однако не влияет на пространственную память и концентрацию внимания). Эстрадиол также активирует генерацию электрического импульса в нейронах определенных участков мозга, что также может положительно влиять на некоторые виды памяти [3,4].

- Эстрогены обладают способностью уменьшать последствия свободнорадикального окисления, который является еще одной немаловажной причиной развития болезни Альцгеймера. В условиях свободнорадикального окисления эстрадиол индуцирует быструю элиминацию свободных радикалов, выступая в качестве антиоксиданта, лимитирует повреждение митохондриальных белков и ДНК [4].

- Еще одним из механизмов нейропротективного действия эстрогенов является уменьшение образования бета-амилоида, накопление в клетках ЦНС которого является одной из причин развития нейродегенеративных процессов и формирования болезни Альцгеймера (входит в состав сенильных бляшек). Ген *seladin-1* является мощным ингибитором каспазы-3 — ключевого медиатора апоптоза нервных клеток. Повышение активности каспазы-3 сопровождается ускорением синтеза амилоида и резким укорочением длительности жизненного цикла нервных клеток. Эстрогены повышают экспрессию и активность *seladin-1*, а затем

seladin-1 опосредует эстроген-зависимое снижение накопления амилоида [3,4,6,9].

- Кроме того, эстрогены контролируют рост, развитие и активность клеток астроглии и микроглии. Активация клеток микроглии приводит к повышению секреции провоспалительных факторов, участвующих в прогрессивном нейрональном повреждении, эстрадиол подавляет активность клеток микроглии, опосредуя таким образом протективные механизмы [4]. Помимо клеток ЦНС, РЭ имеются на плазматических мембранах и митохондриях гладких мышечных и эндотелиальных клеток сосудов мозга, играя роль в улучшении мозгового кровообращения. Так эстрадиол активирует продукцию эндогенных вазодилаторов, включая NO и простаглицлин, вызывающих расширение артериол [1,4,5].

- Также наиболее активный природный эстроген 17-β-эстрадиол способствует нейрогенезу и миелинизации, повышает синаптическую плотность и пластичность, способствует формированию нейронных связей, действует как антиоксидант, а также ингибирует гибель нервных клеток и способствует улучшению мозгового кровообращения и метаболизма глюкозы [2,3,7].

- Циркулирующие эстрогены модулируют и дофаминергические нейромедиаторные системы, участвующие в патогенезе шизофрении, например, серотонинергические, глутаматергические, норадренергические и холинергические. Так, антипсихотические препараты первого поколения являются блокаторами D2-дофаминовых рецепторов, а второго поколения блокируют еще и серотониновые рецепторы. Можно сделать вывод, что эстрогены обладают схожими свойствами с антипсихотиками [8].

Эстрогенпротективная теория является актуальной и для патогенеза шизофрении. Так, Э. Крепелин описал, что данное заболевание имеет большую распространенность и более раннее начало у пациентов мужского пола. Хотя современные статистические данные показывают примерно равный процент заболеваемости шизофренией среди мужчин и женщин, но в первую половину жизни женщины заболевают в два раза реже мужчин, а в пожилом возрасте достигается равновесие. По данным различных авторов, средний возраст начала шизофрении у мужчин составляет 18–25 лет, у женщин – 23–35, также второй пик заболеваемости у них приходится после 40 лет, что многие ученые связывают со снижением выработки половых гормонов [10]. Многочисленными аргументами в пользу эстрогенпротективной гипотезы служат результаты эпидемиологических и клинических исследований. Так, M.V.Seeman и соавторы установили статистическую взаимосвязь между тяжестью симптоматики и уровнем эстрадиола у женщин с шизофренией, а также выявили, что пациенткам в перименопаузе требуются более высокие дозы антипсихотических средств для лечения шизофрении, чем в

предшествующий период, что связали с потерей «антипсихотического» или протективного влияния эстрогенов [11].

Также наши соотечественники, М. И. Матросова, Л. Н. Горобец, изучали показатели уровней периферических половых гормонов: эстрадиола и тестостерона у больных с первым эпизодом шизофрении. Проведенное исследование позволило выявить: достоверно низкие средние значения уровня эстрадиола у женщин вне зависимости от тяжести психических расстройств; достоверно более высокие средние показатели уровня тестостерона у женщин с ПЭШ при выраженной психопатологической симптоматике [12]. В результате этих исследований была подтверждена эстрогенпротективная теория и установлено, что высокий уровень эстрогена у пациенток противодействует появлению новой неврологической симптоматики, то есть оказывает защитное действие в отношении развития данного заболевания. В частности, отмечают лучшие показатели концентрации внимания, вербальной и пространственной памяти у пациенток с более высоким уровнем эстрогенов.

Гипотеза «гипоэстрогенизма» при шизофрении основывается на клинических наблюдениях, которые подтверждают недостаточность половых гормонов у женщин еще до появления типичной симптоматики шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла. Также в пользу данной гипотезы свидетельствует обострение симптоматики заболевания после родов и аборт, а также в те фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов снижен [7,13]; наличие связи тяжести симптомов шизофрении у женщин с фазой менструального цикла, характеризующейся низким уровнем эстрогенов; наличие второго пика заболеваемости у женщин после 40 лет, что может быть связано со снижением функции половых желез вследствие менопаузы.

Эстрогены изменяют продукцию и эффекты таких нейромедиаторов, как серотонин, допамин, норадреналин и ацетилхолин, способствуют росту новых синапсов и регенерации аксонов и улучшают выживаемость нейронов. В частности, эстрогены, действуя на холинергическую систему, повышают активность ацетилхолинтрансферазы и, соответственно, усиливают синтез ацетилхолина, который играет большую роль в процессах памяти. Помимо этого, эстрогены обеспечивают трофическую поддержку холинергических нейронов, вероятно посредством усиления экспрессии нейротрофинов и/или их медиаторов [9].

Гипоглутаматергическая нейрорепердача в свою очередь имеет место в развитии шизофрении. Так, антагонисты NMDA-рецепторов, такие как фенциклидин, вызывают психотические состояния у животных и человека. Эстрадиол, же модифицирует структуру NMDA-рецепторов, активируя их в мозге крыс, что может препятствовать снижению глутаматергической передачи при шизофрении [10].

Выводы

Основываясь на изученных данных, можно детализировать роль эстрогенов в патогенезе болезни Альцгеймера и шизофрении. В ЦНС эстрогены способны защищать мозг за счет нескольких механизмов: 1) повышения жизнеспособности нейронов путем снижения ПОЛ и увеличения эффективности функционирования митохондрий за счет усиления экспрессии их белков; 2) уменьшения образования амилоида – компонента невропатологии болезнь Альцгеймера; 3) стимуляции нейрогенеза; 4) активации многих нейротрансмиттерных систем; 5) подавления активности клеток микроглии за счет чего снижается секреция провоспалительных факторов; 6) активации продукции эндогенных вазодилататоров (NO и простаглицлин); 7) улучшения формирования контактов между нейронами, что приводит к улучшению вербальной памяти.

Литература / References:

1. Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, Н.Л. Шимановский, В.И. Скворцова. Эстрогены и головной мозг // ВЕСТНИК РАМН. 2012. No 2. Доступно по:
<https://cyberleninka.ru/article/n/estrogeny-i-golovnoy-mozg/viewer>. Ссылка активна на 20 марта 2023.
2. Н.И.Горбенко, А.Ю.Бориков, О.В.Иванова, Е.В.Таран, Т.С.Звягина. Влияние 17 бета-эстрадиола на биоэнергетические процессы в митохондриях сердца овариэктомированных крыс с инсулинорезистентностью // Биомедицинская химия. 2014. Т.60. Вып. 5. С. 576-580. Доступно по:
<http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2014-60-5-576/>. Ссылка активна на 20 марта 2023.
3. Neil Howell, James Dykens, and Walter H. Moos. Alzheimer's Disease, Estrogens, and Clinical Trials: A Case Study in Drug Development for Complex Disorders // 2006. P. 53-77. Доступно по:
<https://sci-hub.ru/https://doi.org/10.1002/ddr.20046>. Ссылка активна на 20 марта 2023
4. И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова. Влияние эстрогенов на функциональное состояние центральной нервной системы // Вестник репродуктивного здоровья. 2008. Доступно по:
<https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-estrogenov-na-tsns/viewer>. Ссылка активна на 20 марта 2023.
5. Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012. No 2 (3). С. 295-299. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-estrogenov-i-progesterona-na-funktsionalnoe-sostoyanie-neuronov-golovnogo-mozga/viewer>. Ссылка активна на 20 марта 2023.

6. О.Г.Татарникова, М.А.Орлов, Н.В.Бобкова. Бета-амилоид и тау-Белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // Успехи биологической химии. 2015. Т.55. С. 351-390. Доступно по: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Tatarnikova.pdf>. Ссылка активна на 20 марта 2023.

7. A.Riecher-Rössler. Oestrogens, prolactin, hypothalamic pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses // Lancet psychiatry. 2017. Vol. 4, №1. P. 63-72. Доступно по:

[https://sci-hub.ru/https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30379-0](https://sci-hub.ru/https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30379-0).
Ссылка активна на 20 марта 2023.

8. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Са моделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. 2011. С. 267.

9. Ишунина Т.А. Изменения цитоархитектоники, метаболической активности нейронов и экспрессии эстрогеновых рецепторов в ядрах гипоталамуса и передне-базального комплекса мозга человека при старении, болезни Альцгеймера и сосудистой слабоумии: диссертация. Нидерланды, 2017.

10. Касимова Р.М., Гуляева И.Л. Роль эстрогена в патофизиологии и лечении шизофрении. 2018. №4. С. 264, 265.

11. Seeman M.V. Women and schizophrenia. Medscape Women's Health. 2000. Vol.5. P. 2.

12. М. И. Матросова, Л. Н. Горобец. Роль половых гормонов в патофизиологии первого эпизода шизофрении. 2011. Т.21, №4. С. 31-34.

13. Минутко В.Л. Шизофрения. Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2009.

**КАЗАКОВА А.Е., ФИНАЕВА Д.И., ГАЗДИЕВ Р.М.
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

*Кафедра морфологии и судебной медицины
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева*

**KAZAKOVA A.E., FINAEVA D.I., GAZDIEV R.M.
PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RESPIRATORY
SYSTEM AFTER COVID-19 INFECTION**

*Department of Morphology and Forensic Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: PhD, Yu.A.Gorbaneva*

В настоящее время постковидные симптомы тесно связаны с нарушением работы систем органов человека, например, дыхательной. Углубленное изучение вопросов патогенеза и морфогенеза новых штаммов

коронавирусной инфекции позволяет проводить сравнительные анализы, касаемые морфологических изменений легких умерших пациентов. При этом в различные временные сроки после появления первых клинических симптомов заболевания, выявление начальных стадий заражения вирусом позволяет снизить риск осложнений. Например, проявление первых симптомов инфицирования может предотвратить развитие пневмонии с высоким риском смертности (чаще у гериатрических пациентов).

Материалы и методы исследования.

Нами проведен обзор современной литературы, посвященной проблеме патологии органов дыхания после перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты и обсуждение.

В настоящее время, уровень лечения заболеваний органов дыхания, предоставляемый современной медициной, является несовершенным из-за возникающих осложнений, которые негативно влияют на деятельность дыхательной системы. На сегодняшний день регистрируются случаи легкого течения заболевания без пневмонии или с пневмонией, но с поражением менее 30% ткани легких [1]. Выздоровление пациента напрямую зависит от степени тяжести конкретного заболевания. Например, легкое течение заболевания характеризуется быстрым выздоровлением. Показателем того, что заболевание является перенесенным, служит сохранившаяся симптоматика, характерная для него [2].

Анализ результатов современных научных исследований показал, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19-интерстициальной пневмонии имеет ряд отличий от классической картины течения диффузного альвеолярного повреждения, которая была модифицирована в 2016 г. [3].

Исходя из полученных данных, можно выделить три стадии ОРДС при COVID-19, сопровождающиеся развитием соответствующих клинкоморфологических фаз COVID19-интерстициальной пневмонии:

- 1) экссудативная стадия с развитием фульминантной фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии;
- 2) пролиферативная стадия с развитием персистирующей фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии;
- 3) фибротическая стадия с развитием фибротической фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии.

Каждая стадия имеет определенное время течения и свою макро- и микроскопическую картину. Экссудативная стадия соответствует острой фазе диффузного альвеолярного повреждения с развитием отека легких, имеющим распространенный характер, с последующим формированием гиалиновых мембран. Отличительной особенностью экссудативной стадии является дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, которая

непосредственно связана с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему в легких. Эта иммунная реакция служит началом развития микротромбоза в сосудах легких, при тяжелых формах микротромбоз становится генерализованным, характеризующийся поражением сосудов сердца, почек, головного мозга, верхних и нижних конечностей [4].

Особенностью пролиферативной стадии является широкий спектр проявлений, имеющих морфологический характер. Это постоянное сочетание длительно существующих элементов экссудативной стадии в виде вновь появляющегося внутриальвеолярного отека и гиалиновых мембран с гиперпластическими, реактивными и дисрегенераторными изменениями, которые могут говорить о начальных стадиях фиброза. Данные морфологические изменения указывают на атипичное течение ОРДС при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). При этом сохраняются наиболее частые случаи смерти из-за тромбоэмболии и последующих осложнений, идущих за ней, с тенденцией присоединения к ним вторичной инфекции [5].

Патологоанатомическое исследование легких в фибротической стадии позволяет отметить поражение паренхимы, которое носило чаще тотальный характер с развитием фиброза (интерстициального и интраальвеолярного). Тотальный характер обеспечивает почти полное отсутствие функциональной жизнеспособности легких. Было выявлено, что интерстициальный фиброз, имеющий длительный период развития, сопровождался обычным течением интерстициальной пневмонии, а также в варианте фиброзного характера неспецифической интерстициальной пневмонии, при фибротической фазе, для которой характерен тяжелый тип течения заболевания.

Основной причиной тяжелого течения заболеваний воздушно-легочной системы и частых смертельных исходов – это развитие COVID-19-интерстициальной пневмонии [6]. При этом, выделенными факторами, по которым можно судить о неблагоприятном течении заболевания, являются: воспалительная инфильтрация легочной ткани макрофагами (чаще провоспалительными), поражения микроциркуляторного русла, имеющие генерализованный характер с вовлечением более крупных сосудов, вслед за которыми начинается тромбоэмболическое осложнение с прогрессирующим фиброзным поражением паренхиматозной ткани легких, а также присоединение вторичной инфекции, носящей бактериальный характер [7].

Выводы.

Нарушения в системе дыхания после перенесенного COVID-19 обеспечивают поддержание воспалительного процесса в пораженных органах с нарушением микроциркуляции в альвеолярных структурах легких и других пораженных органах. Изменение конфигурации бронхов

приводит к отложению гиалуроновой кислоты в интерстициальной ткани периальвеолярного дерева с образованием соединительной ткани. Стойкие изменения в легких приводят к снижению переносимости физической нагрузки и качества жизни.

Препараты, направленные на восстановление нарушенных в функций и профилактику органов дыхания улучшают микроциркуляцию, и оказывают противовоспалительное действие. Особое внимание уделяется пациентам с ранее перенесенными формами COVID-19, независимо от тяжести заболевания.

Литература / References:

1. Вартамян А.А., Косоруков В.С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели // Клиническая онкогема-тология. 2020. Т.13. №2. – С. 129-135.

2. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12. – №2. – С. 5-11.

3. Singhal TA. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре // Методические рекомендации. – М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2020. – 16 с.

5. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т.15. №2. – С. 133-144.

6. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л. и др. Патологическая анатомия легких при COVID-19: атлас / Под ред. О.В. Зайратьянца. – Рязань: Рязанская областная типография, 2020. – 57 с.

7. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П., и др. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15 (30.04.2020). – М., 2020. – 256 с.

**МЕДВЕДЕВА А.Д., ВАТУТИНА Д.Д., ТАРАСОВА Д.В.
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА,
АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А.В. Будаев

MEDVEDEVA A.D., VATUTINA D.D., TARASOVA D.V.
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF
INTERLEUKIN-2 IN GASTRIC ULCER ASSOCIATED WITH
HELICOBACTER PYLORI**

*Department of Pathological Physiology Kemerovo State Medical University,
Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD Professor A.V. Budaev

Введение

По данным клинических рекомендаций язвенная болезнь, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, среди заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта составляет 7-12%. *H. pylori* обладает низкой вирулентностью и, при нарушении соотношения факторов защиты слизистой оболочки желудка и факторов агрессии, оказывает повреждающее действие на слизистую желудка за счет выработки ряда ферментов (протеазы, липазы, уреазы) и цитотоксинов (викуолизирующего цитотоксина), в ответ на которые в организме человека активизируется противобактериальный иммунитет. В его основу входит Т-клеточный и гуморальный иммунный ответ. В острую стадию язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, в организме человека тканевые макрофаги презентруют антиген через МНС2 наивному Т-хелперу, связываясь с TCR-рецептором. В результате активации Т-хелперы продуцируют ИЛ-2, ИФН- γ и рецепторы к ним. Последствием ауто- и паракринного действия ИЛ-2 и ИФН- γ наивные Т-хелперы (Th0) дифференцируются в большей степени до Т-хелперов первого типа (Th1) и в меньшей степени до Т-хелперов второго типа (Th2). Th1 также самостоятельно продуцируют ИЛ-2, который действует на Т-киллеры и способствует их дифференцировке в зрелые цитотоксические лимфоциты. Помимо этого ИЛ-2 увеличивает образование Th-клеток памяти и способствует пролиферации и клонированию Th1, вследствие чего повышается продукция самого ИЛ-2.

Th2, тучные клетки и базофилы продуцируют ИЛ-4, который аналогично ИЛ-2 стимулирует дифференцировку наивных Т-хелперов до Th2. Th2 активируют В-клетки, которые в свою очередь будут трансформироваться до антителообразующих клеток. Последние синтезируют антитела, метящие внеклеточные бактерии и усиливающие фагоцитоз.

Однако гуморальный иммунный ответ не может внести существенный вклад в устранение или сдерживание уже развившейся инфекции, что связывают со слабой экспрессией в желудке полимерного иммуноглобулинового рецептора, осуществляющего трансэпителиальный транспорт IgA. Количества секреторного IgA, способного полноценно функционировать в желудке, недостаточно для эффективной блокады

подвижности и адгезии *H. pylori* и устранения его с поверхности эпителия. Для продуктивной борьбы с данной бактерией необходимо, чтобы в организме человека преобладал ответ Th1 типа. Однако *H. pylori* способствует хронизации язвенного дефекта за счет смещения иммунного ответа в сторону Th2 типа, гуморального, угнетая выработку интерлейкина-2.

Интерлейкин-2 играет роль центрального регуляторного цитокина, который определяет тип и длительность иммунного ответа и участвует в реакциях приобретенного и врожденного иммунитета. Иммунобиологическая роль интерлейкина-2 заключается в определении типа и длительности иммунного ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости тех клеток, на которые он воздействует.

Лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, проводится по разработанным стандартным схемам, основой которых является эрадикация бактерии, включающая использование трех или четырех препаратов (часто назначают кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, препараты висмута). В связи с нарушением баланса иммунного ответа, способствующим персистенции инфекции, применение Ронколейкина®, аналога ИЛ-2, в комплексной терапии язвенной болезни может повысить эффективность эрадикации *H. pylori*.

Материалы и методы

В ходе написания статьи был проведен поиск, обработка и анализ данных из разных источников научной информации по теме применения иммунокорректирующих лекарственных средств при лечении язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*. Материалами являлись электронные версии документальных источников. Использованы системный и научный подходы, методы синтеза, обобщения и сравнения.

Результаты и обсуждение

Многими авторами доказано, что у разных людей иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* развивается индивидуально, что связано с полом, возрастом, полиморфизмом рецепторов иммунных клеток, влиянием окружающей среды на организм. Но в большинстве случаев выявлялись закономерности, связанные с изменением соотношения субпопуляций Т-хелперов с преобладанием Th2 типа, что вызывает дисбаланс иммунного ответа и способствует длительной персистенции инфекции в слизистой желудка, следовательно, дальнейшему развитию дефекта [1].

Первоначально развитие иммунного ответа сопровождается соотношением Th1/Th2 в пределах нормы. В дальнейшем уреаса, вырабатываемая *H. pylori*, образует аммиак, повреждающий мембраны фагоцитов, что ведет к снижению синтеза ИЛ-1 и снижению активации наивных Т-хелперов. Следствием снижения количества активированных наивных Т-хелперов является снижение синтеза ИЛ-2. Данный эффект

ведет к относительному повышению содержания ИЛ-4, синтезированного не только уже имеющимися активированными наивными Т-хелперами, но и уже имеющимися Th2 типа. ИЛ-4 подавляет дифференцировку Th1 типа, что ведет к нарушению эффективного соотношения Th1 и Th2. Ослабляется активность Т-киллеров, повышается дифференцировка В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела к антигенам *H. pylori*, однако при хроническом воспалении этого не достаточно.

По данным исследований Т. А. Смирновой «Иммунотерапия язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* препаратом рекомбинантного ИЛ-2» (2017 г.) предлагаемый метод комплексного лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, является эффективным, клинически и патогенетически обоснованным [2, 3]. К месячному сроку мониторинга заживление язв желудка наблюдалось у 93,1% (40 чел.) пациентов группы, в лечении которых использован рекомбинантный ИЛ-2, Ронколейкин®, и лишь у 72,3% (47 чел.) больных группы, лечение которых проводилось по традиционной антисекреторно-антибактериальной схеме. Через 3 месяца после проведения терапии с использованием Ронколейкина®, т.е. в основной группе, рецидивов заболевания не отмечалось, тогда, как в группе сравнения на этом сроке мониторинга эрозивно-язвенные повреждения были выявлены у 10,7% пациентов. К 3 году наблюдения рецидивы язвенной болезни желудка зарегистрированы у 13,95% пациентов основной группы и у 36,9% – в группе сравнения за период наблюдения рецидивы наблюдались в 2,6 раза чаще, чем в основной.

В статье Н.И. Белоногова «Клинико-морфологические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной пенетрацией и стенозом» (2014 г.) выявлено, что локальное лечение в предоперационной подготовке с использованием Ронколейкина® позволяет уменьшить сроки купирования воспалительного процесса в параульцерозной зоне и улучшить местный иммунный статус [4, 8]. Клинический анализ лечения 36 больных с осложненной язвенной болезнью желудка: Локальное лечение (n=19), Традиционный способ (n=17). В дополнение, пациентам основной группы в период предоперационной подготовки включили эндоскопическое введение Ронколейкина®. В инфильтрате подсчитывали процентное содержание лимфоцитов, плазмоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, количество межэпителиальных лимфоцитов.

Происходит увеличение:

- межэпителиальных лимфоцитов: локальное лечение - $19,4 \pm 0,3\%$, традиционный способ - $13,8 \pm 0,6\%$;

- количества лимфоцитов в строме слизистой: локальное лечение - $38,6 \pm 0,3\%$, традиционный способ - $34,7 \pm 0,8\%$.

Данное исследование выявило, что при локальном применении в предоперационной подготовке Ронколейкина® улучшились результаты хирургического лечения осложненной язвенной болезни желудка.

Согласно информации взятой из исследования А.М. Мамедовой «Роль рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкин® в комплексном лечении гастродуоденальных язв» (2011 г.) комплексная эрадикационная терапия, включающая Ронколейкин®, позволяет более эффективно проводить терапию и тем самым ускорить сроки лечения почти в 1,5 - 2 раза [5]. Было изучено состояние 163 больных с гастродуоденальными язвами. У 131 больного наблюдалось острое гастродуоденальное кровотечение, остальные 32 больных наблюдались с неосложненной формой гастродуоденальной язвы. 22 больным из каждой группы вводили внутривенно-капельно аналог интерлейкина-2 – Ронколейкин®. При сравнении эффективности лечения, установлено, что сроки заживления язвы и эпителизация язвенного дефекта в группе с гастродуоденальными кровотечениями, получавших Ронколейкин®, наблюдалась на 11-12 сутки. У пациентов без кровотечения на фоне комплексной терапии Ронколейкином® эпителизация язвенного дефекта так же отмечалась на 10-11 сутки, а окончательная эпителизация – на 20 сутки. Сроки заживления язвы у больных, получавших базисное лечение без препарата Ронколейкин®, отмечалась в среднем на 35-36 сутки. Через 2 месяца в группе больных, которым вводили рекомбинантный ИЛ-2, эрадикация *H. pylori* отмечена у 93,2%, а у больных, не получивших рекомбинантного ИЛ-2, эрадикация *H. pylori* отмечена лишь у 80,2% больных.

По приведенным данным можно сделать вывод, что при восполнении ИЛ-2 в процессе лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, повышается эффективность эрадикационной терапии, увеличивается период ремиссии, снижаются сроки заживления язв [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. С целью регулирования иммунного ответа, целесообразно включить в базисную терапию язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, иммунокорректирующий препарат, Ронколейкин®, являющийся рекомбинантным аналогом эндогенного ИЛ-2.

Выводы

Интерлейкин-2 играет роль центрального регуляторного цитокина, определяющего тип иммунного ответа, один из главных факторов, влияющих на активность Т- и В-лимфоцитов. Данный цитокин влияет на соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, что способствует уменьшению сроков заживления язвы, снижению риска развития рецидивов. Включение в базисную терапию язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, рекомбинантного ИЛ-2 – Ронколейкина® – с целью регулирования иммунного ответа позволяет увеличить активность Th1 типа,

соответственно, препятствуя хронизации воспалительного процесса и повышая эффективность эрадикации *H. pylori*.

Литература / References:

1. Нестерова И.В. Иммунопатогенез и иммунотерапия язвенной болезни//Кубанский научный медицинский вестник. 2006. №8. С. 168-180.
2. Смирнова Т.А. Иммунотерапия язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* препаратом рекомбинантного ИЛ-2//Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т.24, №4. С. 122-127.
3. Смирнова Т.А. *Helicobacter pylori*-ассоциированная язвенная болезнь желудка: микробиологическая и клиничко-иммунологическая эффективность терапии без использования антибиотиков// Медицинская Иммунология. 2005. Т.7, №4. С.397-404.
4. Роменская В.А. Иммуномодулирующая терапия цитокинами в комплексном лечении язвенной болезни//Кубанский научный медицинский вестник. 2006. №7-8. С. 192-195.
5. Мамедов А.М. Роль рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкин в комплексном лечении гастродуоденальных язв//Вестник хирургии Казахстана. 2011. Т.25, №1. С. 26-28.
6. Кривигина Е.В. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью//Acta Biomedica Scientifica. 2011. №1-2. С. 260-261.
7. Старостина Н.М. Эффективность Ронколейкина® в лечении хронических рецидивирующих инфекций//Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, №2-3. С 227-236.
8. Белоногова Н.И. Клиничко-морфологические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной пенетрацией и стенозом//Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15316>.

МИЦКИХ А.А., БОЧКАРЕВА С.А.

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор О.В.Груздева

MITSKIH A.A., BOCHKAREVA S.A.

**MODERN METHODS OF DRUG TREATMENT OF CHRONIC
LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

Department Pathological Physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, Professor O.V. Gruzdeva

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание системы кроветворения, которое характеризуется накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах, и других органах иммунной системы, таких как селезенка и печень. В РФ на 2021 год является вторым по распространенности гемобластомой после острого лимфолейкоза [1]. Согласно статистике, заболевание распространено у лиц зрелого и пожилого возраста, преимущественно у мужчин.

Материалы и методы – Решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе анализа существующих литературных данных из общедоступных источников, таких как PubMed, Cyberleninka, клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ, а также источников, предоставляющих статистику по заболеваемости ХЛЛ.

Результаты – На основе данных клинических рекомендаций Минздрава России и литературы общедоступных источников, были получены данные об эффективности применения в лечении больных с ХЛЛ новыми препаратами: Ибрутинибом и Обинутузумабом (зарегистрированы в РФ в 2021 году).

Обсуждение - Патогенез хронического лимфоцитарного лейкоза обусловлен пролиферацией клона трансформированных лимфоцитов, что приводит к увеличению лимфатических узлов, других лимфоидных органов, прогрессирующей лимфоидной инфильтрации костного мозга с вытеснением нормального кроветворения. CD5-положительные В-клетки становятся злокачественными, постоянно активируются, приобретая мутации, что приводит к моноклональному В-клеточному лимфоцитозу (MBL). В дальнейшем генетические аномалии накапливаются, и моноклональные В-клетки становятся раковыми, что приводит к развитию ХЛЛ.

О хроническом лимфоцитарном лейкозе говорит значительное увеличение количества В-лимфоцитов до 5×10^9 /л или более. Для подтверждения диагноза при обнаруженном лимфоцитозе проводится иммунофенотипирование. Могут назначаться биопсия лимфоузла или селезенки, иммуногистохимическое исследование биоптата (для определения экспрессии специфических антигенов В-лимфоцитов, а именно CD5, CD23, CD19).

Хронический лимфолейкоз считается неизлечимым заболеванием при существующих стандартах лечения, направленных только на улучшение симптомов. Терапию пациентам с данной онкопатологией назначают только при наличии общесоматических симптомов, значительном увеличении печени, селезенки и лимфаденопатии,

клинических проявлениях анемии и/или тромбоцитопении и рецидивирующих инфекциях. Лечение дает возможность сдерживать прогрессирование ХЛЛ в течение многих лет и часто может успешно применяться повторно при рецидивах лейкоза.

Стандартные комбинации препаратов, применяемые для лечения ХЛЛ, отсутствуют. Первичная фармакотерапия, как правило, включает такие ЛС, как флударабин и циклофосфамид, которые воздействуют на ДНК, угнетая синтез её ферментов, тем самым уничтожая злокачественные клетки. В настоящее время для лечения хронического лимфолейкоза также применяется химиотерапия и моноклональное антитело под названием ритуксимаб, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток [2].

Такое комбинированное лечение часто позволяет добиваться контроля ХЛЛ (в том числе ремиссии). В большинстве случаев заболевание приобретает устойчивость к этим лекарственным средствам. В таком случае рассматривается вариант фармакотерапии другими лекарствами или моноклональными антителами.

Ибрутиниб - таргетный ингибитор брутон-тирозинкиназы, подавляет передачу сигнала через В-клеточный рецептор (BCR), который определяет жизнеспособность клеток ХЛЛ. ЛС ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo* [3]. В клинических испытаниях эффективность ибрутиниба составила 71% в группе больных с рецидивами ХЛЛ. Более того, ибрутиниб оказался так же эффективен у больных, относящихся к категории высокого риска. [4].

Обинутузумаб – гликоинженерное моноклональное антитело II типа к CD20. Он избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена, напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, путем привлечения Fcγ-рецептор положительных эффекторных клеток иммунной системы. Обинутузумаб в низкой степени индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность. По сравнению с анти-CD20 антителами I типа обинутузумаб (антитело II типа) обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток [5]. В исследовании немецкой группы по изучению ХЛЛ показано, что обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом превосходит по эффективности комбинацию ритуксимаба и хлорамбуцила и монотерапию хлорамбуцилом. Добавление обинутузумаба к хлорамбуцилу приводит к увеличению общей выживаемости.

Выводы – Фармакотерапия ХЛЛ с каждым годом выходит на высокий уровень. Синтезируются новые лекарственные препараты, которые продлевают жизнь людям с данной неизлечимой патологией крови, позволяют им добиваться ремиссии на десятки лет.

Литература / References:

1. Голенков А.К., Чуксина Ю.Ю. Новые медицинские технологии в диагностике и лечении гаммапатий и лимфопролиферативных заболеваний. // 29-Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство» Москва 2022 г. доступно по ссылке: https://internist.ru/events/detail/650187/?sphrase_id=398342
2. Валиахметова Ч.Х. Телеконсилиум по гематологии: реальная клиническая практика в Приволжском федеральном округе. // Передача из цикла: Хронический лимфолейкоз и неходжкинская лимфома: реальная клиническая практика. Уфа 2017 г. доступно по ссылке: https://internist.ru/events/detail/27696/?sphrase_id=398342
3. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures // Am J Hematol 2021 Dec 1;96(12):1679-1705. doi: 10.1002/ajh.26367 доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625994/>
4. Савченко В.Г., Поддубная И.В. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом // Национальное Гематологическое общество Российское профессиональное общество онкогематологов. 2014 г. С.16 доступно по ссылке: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
5. Copyright © Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» // Описание Обинутузумаб показания, дозировки, противопоказания активного вещества Obinutuzumabum доступно по ссылке: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2375>

ЧАХЛОВА В.Ю., ЮРЧЕНКО Д.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ,
ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРИНЦИПАХ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н.Г.П. Макшанова

CHAKHLOVA V.Yu., YURCHENKO D.M.

**MODERN CONCEPTS ON THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND
PRINCIPLES OF THERAPY OF HYPERTENSION DISEASE**

Department of Pathological Physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor : Doctor of Medical Sciences, Associate Professor G.P. Makshanova

Введение

Гипертоническая болезнь относится к самым распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям и является актуальной проблемой в экономически развитых странах, поскольку характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности работоспособного населения.

По данным Росстата за 2020 год зарегистрировано 11191,9 (15,5% от общей заболеваемости) случаев на 100000 населения, в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни - 934,0. По сравнению с данными за 2010 год произошло повышение заболеваемости на 27% [1]. Несмотря на многочисленные исследования, остается много вопросов касательно истинной причины возникновения, механизмов развития, методов диагностики и терапии данного заболевания.

Материалы и методы

Материалом исследования служили учебные пособия, научные статьи и данные статистики, опубликованные в PubMed, Cyberleninka, GoogleScholar, E-library, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям.

Литературный обзор проводился с использованием метода контент-анализа.

Результаты и их обсуждение

Под гипертонической болезнью (ГБ) принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления, не связанное с наличием патологических процессов, при которых повышение артериального давления (АД) является одним из дополнительных симптомов (симптоматические артериальные гипертензии (АГ)) [2].

Этиология эссенциальной АГ (ГБ) пока изучена не до конца. Причина эссенциальной АГ (ГБ) остается неизвестной, но в настоящее время хорошо изучены некоторые этиологические факторы, которые относят к факторам риска, предрасполагающим к развитию ГБ.

К ведущим факторам риска относится длительное психоэмоциональное перенапряжение. Об этом свидетельствуют частые её случаи у людей «стрессовых профессий». Особую роль играют отрицательные эмоции. Современный цивилизованный человек часто не имеет возможности погасить своё эмоциональное возбуждение двигательной активностью. Это способствует длительному сохранению в коре головного мозга очага застойного возбуждения и развитию артериальной гипертензии [3].

Помимо психоэмоционального перенапряжения к факторам риска ГБ относится пол (мужчины в возрасте от 35 до 55 лет обладают большей предрасположенностью к развитию гипертонической болезни, чем женщины), возраст (за последние 10 лет ГБ встречается у лиц старше 30 лет, но может быть и у молодых), повышенное потребление поваренной соли, ожирение (наличие метаболического синдрома), гиперлипидемия

(развитие атеросклероза), алкоголь, курение (нарушение функционального состояния эндотелия со склонностью к спазмам), гиподинамия [4].

Пристальное внимание исследователей в последние годы приковано к наследственным механизмам формирования ГБ. При артериальной гипертензии нарушение регуляции АД происходит в результате различных генетических дефектов, определяющих функциональный ответ кровообращения на внешние и внутренние воздействия. Генетические дефекты могут влиять на нарушение трансмембранного клеточного перемещения ионов натрия и кальция с накоплением последних внутри клеток, что играет особую роль в изменении состояния ГМК мелких сосудов и повышении их склонности к сокращению и возникновению сосудистого спазма. Носительство «аллелей предрасположенности» к гипертензии, приводит к реализации патологии в более молодом возрасте при воздействии факторов риска окружающей среды. Большинство известных генетических маркеров ГБ, представляют собой однонуклеотидные замены (полиморфизмы). На данный момент, идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем АД, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [5].

В настоящее время установлены гены, мутации которых способствуют развитию АГ: мутации ангиотензинового гена (тимин (Т) заменяется на цитозин (С) в позиции 704, с образованием генетического маркера Т704С); мутации, приводящие к экспрессии фермента альдостеронсинтазы (замена С в позиции 344 на Т, с образованием генетического маркера С (-344)Т); мутации β -субъединиц амилоридчувствительных натриевых каналов почечного эпителия. Также ведущую роль в развитии эссенциальной АГ отводят полиморфизму следующих генов: REN (ген ренина), ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II), AGTR2 (ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II), VKR2 (ген брадикининового рецептора 2 типа), ADRB1 (ген β 1-адренорецепторов), ADRB2 (ген β 2-адренорецепторов), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NOS3 (ген NO-синтазы 3 типа). Продукты этих генов обеспечивают различные этапы одной метаболической цепи. Системный подход к изучению генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) позволяет более адекватно оценить роль каждого полиморфного аллеля в формировании патогенетического варианта эссенциальной АГ [6].

Наиболее изученным полиморфизмом, играющим важную роль в развитии сосудистых нарушений, является полиморфизм гена ACE, заключающийся в наличии или отсутствии Alu-вставки длиной 287 пар оснований. Этот полиморфизм обычно обозначается кодом AluI/D. Таким образом, возможны три варианты генотипа: II, ID, DD. Носители аллеля D

имеют более высокие уровни ангиотензина II. Генотип DD обнаруживается у 28-31% людей, попадающих в группу риска развития артериальной гипертензии [7].

В гене ангиотензиногена (AGT) известен полиморфизм rs699 A>G. Участок ДНК данного гена, в котором тимин (Т) заменяется на цитозин (С) в позиции 704, называется генетическим маркером T704C. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 235 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты метионина на триптофан (Met235Thr), что приводит к повышению риска развития АГ. Так, в Российском исследовании, включавшем 514 пациентов, была показана ассоциация аллеля Grs699 с риском развития АГ у мужчин с отношением шансов 1,95 ($p=0,003$) [8].

Патогенез ГБ до конца не изучен. Можно выделить несколько клиничко-патогенетических вариантов (форм). Гиперадренергическая форма, её развитие обусловлено снижением концентрации норадреналина в высших подкорковых симпатических ядрах, что приводит к нарушению стимуляции тормозных α_2 -адренорецепторов. В результате происходит повышение тонуса всей симпато-адреналовой системы (САС), что оказывает положительное инотропное действие на миокард и повышает тонус гладкомышечных клеток (ГМК) артерий и артериол, сопровождаясь повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Гипергидратационная форма ГБ (объем зависимая, чувствительная к водной нагрузке и натрию), её развитие обусловлено гиперсекрецией эндогенного дигиталесподобного фактора - оубаина. Этот фактор синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах и блокирует натрий-калиевый канал мембраны ГМК. Это приводит к нарушению удаления ионов натрия из ГМК. Накопление натрия приводит к активации в мембране натрий-кальциевого обменника. В клетке формируется избыток кальция, под влиянием которого повышается тонус ГМК.

Высокорениновая форма связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ренин синтезируется в ответ на падение перфузионного давления в приносящих артериолах, либо на повышение тонуса симпато-адреналовой системы (САС), либо на пониженное содержание ионов натрия в дистальных каналах. Главное прессорное воздействие связано со стимуляцией ангиотензиновых рецепторов, которые находятся в миокарде и ГМК сосудов (стимулирует ангиотензин-2). Их стимуляция повышает тонус САС, оказывая положительное инотропное влияние на миокард и прямое сосудосуживающее действие.

При кальций-зависимой АГ вследствие генетического мембранного дефекта (во всех органах и тканях организма) в клетках незначительно повышается уровень кальция, что приводит к тому, что снижается

чувствительность всех рецепторов клетки к биологически активным веществам (БАВ). Поэтому для нормального функционирования клетки необходимы большие концентрации БАВ.

Эндотелий зависимая форма ГБ обусловлена дисфункцией эндотелия, приводящей к гиперпродукции прессорных субстанций, под влиянием которых происходит длительное повышение тонуса гладкой мускулатуры, которая с течением времени закрепляется морфологически, то есть развиваются процессы гипертрофии и в целом происходит ремоделирование сосудов резистивного отдела. Для которого характерно утолщение комплекса интима-медиа артерии с кольцевым сужением просвета и нередко с увеличением интерадвентициального диаметра [8]. Ремоделирование распределительного отдела артериального русла и других органов мишеней (гипертрофия миокарда) при гипертонической болезни носит вторичный характер, но гемодинамически значимо. В настоящее время этим изменениям придают важное значение в развитии ГБ [9].

Развитие ГБ может начинаться с одного из вышеперечисленных клиничко-патогенетических вариантов, но в последующем возможно подключение и других патогенетических форм. У каждого конкретного больного возможны различные комбинации представленных вариантов.

Основной целью современной терапии ГБ является максимальное снижение сердечно-сосудистых осложнений и устранение преждевременной смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение поражения органов-мишеней, лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний. Целевым уровнем АД для всех пациентов является $<140/90$ мм рт. ст., при наличии сахарного диабета диастолическое давление должно не превышать 85 мм рт. ст. [9].

Всем больным с АГ, в том числе, получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии ФР, рекомендуют мероприятия по изменению образа жизни (ОЖ). ОЖ основан на привычных поведенческих реакциях. Привычки формируются в детском и юношеском возрасте в результате взаимодействия генетических, средовых факторов и сохраняются под влиянием социальной среды во взрослом периоде. Именно поэтому у лиц из разных социальных групп поведенческие реакции различны. Изменение ОЖ включают в себя отказ от курения (рандомизированные исследования свидетельствуют, что после прекращения курения в течение 10-15 лет риск приближается к уровню никогда не куривших людей, однако никогда не достигает того же уровня), нормализацию массы тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), увеличение физической активности, изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в

овошах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров, снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут., снижение потребления алкогольных напитков (< 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г/сут. для женщин) [10].

К медикаментозным принципам лечения относится использование 2-х стратегий стартовой терапии АГ: монотерапия и низкодозовая комбинированная терапия с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. Монотерапия базируется на поиске оптимального для больного препарата; переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта от монотерапии. В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ1-рецепторов, антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (β -АБ), диуретики. Препараты данных классов в равной степени могут быть использованы для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций [11].

Выводы

Таким образом, в ходе проведенного обзора были рассмотрены современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лекарственной терапии гипертонической болезни. Данное заболевание является актуальным в настоящее время и обладает этиологической и патогенетической многофакторностью, что обуславливает затруднение его ранней диагностики и своевременного лечения.

Литература:

1. Смелов, П. А. Здоровоохранение в России/ П. А. Смелов, С. Ю. Никитина и др. // Статистический сборник. - 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2021. - 30-32 с.
2. Клиника, диагностика, принципы лечения и профилактика артериальной гипертонии/ Под редакцией профессора И. Г. Миньшиковой. - г. Благовещенск, 2015. - 11 с.
3. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система) / Г. Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. - 2019. - 592 с.
4. Патологическая физиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Т. 2. - 592 с.
5. Кох, Н. В. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармако-генетические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Новосибирск, 2015. - 5 с.

6. Шевченко, О. В. Генетические основы патогенеза эссенциальной гипертензии / Шевченко О. В., Свистунов А. А., Бородулин В. Б. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, №1. – 83-87 с.

7. Генетические аспекты артериальной гипертензии / М. А. Ермакова, О. В. Портнова. - Молодой учёный. - 2021. - 109-114 с.

8. Максимов, В. Н. Ассоциация генетических маркёров с артериальной гипертензией в сибирской популяции / В. Н. Максимов, П. С. Орлов, С. К. Малютна и др. // Российский кардиологический журнал. - 2014. - Т. 10, № 114. - 73-76 с.

9. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». - 2020. - 13 с.

10. Чазова, И. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. / И. Чазова, Ю. Жернакова // Системные гипертензии. - 2018; 15: 6-10 с.

11. Пропедевтика внутренних болезней: учебник / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 422 с.

ЧАХЛОВА В.Ю., ЮРЧЕНКО Д.М.

РОЛЬ COVID-19 В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Кафедра морфологии и судебной медицины

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

CHAHLOVA V.Y., YURCHENKO D.M.

THE ROLE OF COVID-19 IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Department of Morphology and Forensic Medicine

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Yu.A. Gorbaneva

Введение.

В 2019 году человечество столкнулось с эпидемией неизвестного ранее вируса: Covid-19. Тогда же считалось, что наибольшая смертность наблюдается среди людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В период всеобщей паники первоочередной задачей была разработка вакцины, для предотвращения пандемии, поэтому влиянию вируса на развитие других заболеваний, если они не приводили к смерти, уделяли мало внимания. Сейчас же, научное сообщество стало куда внимательнее изучать влияние коронавируса SARS-CoV-2 на развитие других заболеваний.

Материалы и методы.

При исследовании использовался метод контент-анализа. В качестве материалов для исследования были использованы учебные пособия, научные статьи и данные статистики, связанные с коронавирусной инфекцией.

Результаты.

В ходе анализа статистических данных было установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы являлся переход стабильной формы ИБС в нестабильную, увеличение степени и стадии артериальной гипертензии (АГ), выявление хронической сердечной недостаточности (ХСН) и прогрессирование её стадии (41,9%) [1]. Важно отметить, что COVID-19 способствует не только прогрессированию АГ, но и развитию гипертензии у лиц, которым ранее не выставлялся данный диагноз. По полученным данным, впервые АГ регистрировалась у 5,7% пациентов. У 33,3% больных отмечалось чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза [2].

Повышение АД варьировало от 150/80 мм. рт. ст. до 220/100 мм. рт. ст. У 13,3 % пациентов в отдаленном периоде регистрировалось 2 и более гипертонических криза, что расценивалось как их учащение. ХСН диагностировалась на основании жалоб, результатов Эхо-КГ. ХСН была впервые выявлена после COVID-19 в 11,4 % случаях, что связано с непосредственным влиянием вируса на ССС. В то же время число больных, у которых наблюдалось утяжеление степени ХСН, составило 2,9%. По данным ряда авторов, процент впервые диагностированной ХСН составлял до 23% [3].

В ходе множества исследований было установлено, что развитие коронавируса ускоряет развитие других патологических процессов практически во всех системах. Но наибольшее опасение вызывает влияние ковида на сердечно-сосудистую систему поскольку воспаление играет важную патогенетическую роль при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях в целом, и при ишемической болезни сердца в частности. По данным Росстата, за 2020г. смертность от COVID-19 в России составила не менее 144 тыс. человек, а смертность от болезней кровообращения, на которые традиционно приходится самая большая доля смертей в нашей стране, выросла на 11,6%, несмотря на то что в последние годы данный показатель неизменно снижался, до наступления пандемии [1].

При изучении изменений в миокарде у умерших от COVID-19 исследователи отмечают отсутствие обширных участков некроза кардиомиоцитов. Известно, что на увеличении $\times 100$ в миокарде определяются: интерстициальный отек, неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, вокруг

которых находились кардиомиоциты с дистрофическими изменениями, вакуолизацией и неровными границами саркоплазмы, гиперхромией и умеренно выраженным полиморфизмом ядер, с неравномерной гомогенизацией и эозинофилией саркоплазмы, наличием малых лимфоцитов и гистиоцитов в непосредственной близости от краев сарколеммы, эритростыазы и десквамация эндотелия капилляров и артериол, лейкостыазы в дилатированных сосудах микроциркуляторного русла [3]. Тем не менее, причина рассеянной атипичной дегенерации кардиомиоцитов, выявляемая при COVID-19, остается пока неясной. Анализ данных аутопсий у пациентов с COVID-19, проведенных в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова показал, что во всех наблюдениях выявлялось поражение сосудов среднего калибра и микроциркуляторного русла с наличием стаза, очаговыми кровоизлияниями, формированием тромбов, пролиферации и повреждения эндотелиальной выстилки [4].

Собственно, миокардит выявлялся в 10% исследованных случаев. Для него была характерна выраженная диффузная лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация миокарда, с очагами безъядерных кардиомиоцитов, гиперемией, очагами свежих тромбов в артериолах и венах, кровоизлияниями в очаге некроза. Так же в 10% в миокарде левого желудочка были обнаружены поля рыхлой соединительной ткани с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией и гипертрофированные кардиомиоциты с липофусцинозом, свидетельствующие о перенесенном остром воспалительном процессе в сердечной мышце [3].

Встречающиеся в 60% случаев в миокарде левых отделов сердца обширные диффузные межклеточные разрастания плотной соединительной ткани, также возможно связаны с перенесенным миокардитом. Умеренные и выраженные контрактурные изменения кардиомиоцитов с признаками пересокращения, волнообразной деформацией и диссоциацией встречались в двух третях случаев. В 10% случаев определялись очаговые кровоизлияния [3].

Обсуждение.

В основе патогенетических механизмов, играющих роль в большинстве вышеописанных изменений, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, выступают поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток, экспрессирующих АПФ-2, и дисфункция эндотелия.

Основными клетками-мишенями для вируса SARS-CoV-2 являются пневмоциты и энтероциты II типа. Связывание белка S коронавируса с рецептором АПФ-2 вызывает конформационное изменение в белке S коронавируса, что позволяет обеспечить протеолитическое переваривание протеазами клеток-хозяев (трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа TMPRSS2). Таким образом в клетку попадает нуклеокапсид. После высвобождения хромосомной РНК все ресурсы клетки перенаправляются на синтез и сборку новых вирионов, которые в итоге начинают

отпочковываться от мембраны клетки, разрушая ее и заражая соседние клетки. И так повторяется много раз [4].

Ведущими механизмами патологического влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему являются: провоспалительный статус («цитокиновый шторм»); прокоагулянтный статус; гипоксия в связи с острым респираторным дистресс-синдромом; непосредственное повреждающее действие на сосуды и миокард; гиперактивация симпатoadреналовой системы (в том числе зависимый от АПФ-2 рецептора механизм) [5].

Острое повреждение миокарда отражает тяжесть состояния пациента с COVID-19, часто имеющего такие тяжелые расстройства, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и «цитокиновый шторм», и является следствием прямого вирусного поражения миокарда, непосредственного влияния цитокинов, приводящему к апоптозу миокардиоцитов [6].

Вероятно, в патогенезе миокардита при COVID-19 может играть роль поражение миокардиальных перицитов, которые обильно экспрессируют АПФ2, являющийся функциональным рецептором для вируса. Перициты участвуют в регуляции функции эндотелия в миокарде, и их повреждение приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению коронарной микроциркуляции с вторичной ишемией миокарда и некрозом кардиомиоцитов [7]. При поражении миокарда патологический процесс действует следующими путями: прямое вирусное повреждение и вторичное воспаление как часть системного воспалительного ответа.

Вирус SARS-CoV-2 может АПФ2-опосредованно проникать и напрямую поражать клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов [4]. Сосудистый эндотелий – это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, играющий важнейшую роль в регуляции сосудистого гомеостаза и гемостаза. Повреждение эндотелия и системное воспаление могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. Нарушение функции эндотелия запускает каскад реакций, в результате которых равновесие сосудистого гомеостаза смещается в сторону вазоконстрикции и гиперкоагуляции. Эндотелиальная дисфункция и гипертрофия являются взаимосвязанными триггерами коагулопатии, характерной для COVID-19 и приводящей в конечном итоге к тромботическим осложнениям. Кроме того, гипоксия, характерная для тяжелого течения COVID-19, также может усугублять коагулопатию за счет увеличения вязкости крови и посредством стимуляции тромбообразования через сигнальный путь гипоксией индуцированного фактора транскрипции [8].

Таким образом, патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 включает множество взаимосвязанных звеньев и в

настоящее время продолжает изучаться, что необходимо для выработки оптимальной терапевтической стратегии.

Атеросклероз является основным предиктором большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Двумя основными компонентами патогенеза являются воспаление в ответ на повреждение артериальной стенки и изменения липидного обмена. Эндотелиальная дисфункция часто лежит в основе развития атеросклероза, наряду с последующей экспрессией молекул клеточной адгезии, адгезии циркулирующих лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, а также миграции лейкоцитов и образования фиброзной шапочки вокруг липидного ядра, что отрицательно влияет на просвет сосудов. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) также участвует в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения, в ряде исследований показана важная роль РААС в процессах атерогенеза [9].

Согласно патогенезу COVID-19, роль вирусной индукции АПФ2 может быть связана с уменьшением выработки и высвобождением рецептора, что приводит к дисфункции РААС, а также повышению проницаемости сосудов. Дефицит АПФ2, который участвует в модуляции РААС, связан с повышением уровня АТ II, что приводит к хорошо известным побочным эффектам, таким как гипертензия, экссудация, гипертрофия, фиброз, и впоследствии к более тяжелому течению инфекции.

Неясно, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. 12-летнее наблюдение пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, продемонстрировало изменения липидного обмена по сравнению с пациентами без анамнеза данной инфекции. Учитывая, что SARS-CoV-2 имеет структуру, аналогичную SARS-CoV, этот новый вирус может также вызвать метаболические нарушения, что требует оценки при ведении пациентов с COVID-19 [10].

Выводы.

В результате анализа всех материалов можно прийти к выводам, что основной механизм взаимодействия вируса COVID 19 связан с взаимодействием с АПФ2 рецепторами. Таким образом вирион проникает в клетки эндотелия сосудов, в кардиомиоциты, оказывая как прямое действие и вызывая апоптоз клеток, так и опосредованное, активируя процессы воспаления и вызывая цитокиновый шторм, пролиферацию сосудов, а также нарушает функционирование РААС. Дисбаланс в РААС приводит к нарушению дилатации сосудистой стенки и повышению сосудистого давления, что в свою очередь вызывает осложненное течение, уже имеющихся у пациента заболеваний ССС, а также их развитие и соответствующие нарушения в тканях и органах.

Литература / References:

1. Росстат Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. / Росстат. - М.,3-46, 2021.
2. Кравцова А.В. Поражение сердечно – сосудистой системы при COVID-19 / Кравцова А.В., Гуляева А.А., Голованова Е.Д., Айрапетов К.В - Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2021. Т 20, №4.
3. Крюков Е.В. Патогенез и клинические проявления поражения сердечнососудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID19) / Е.В. Крюков [и др.]. – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. СПб.: Вера Принт, 2021.
4. Явелов И.С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания / Явелов И.С. - Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, 2020. – Т.8, №27.
5. Халирахманов А.Ф. Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19 / Халирахманов А.Ф., Гатиятуллина Г.Д., Гайфуллина Р.Ф. [и др.] - Практическая медицина, 2020. – Т.18, №1.
6. Бубнова М.Г., COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / Бубнова М.Г., Аронов Д.М. – Пульмонология, 2020. – №30 (5).
7. Барбараш О.Л. коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / Барбараш О.Л., Каретникова В.Н. [и др.] - Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2020. – №9 (2).
8. Митьковская Н.П. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) / Митьковская Н.П., Карпов И.А., Арутюнов Г.П. [и др.] - Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т.4, №1.
9. Литвиненко Р.И. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция: сходства и различия / Литвиненко Р.И., Гайдук С.В., Суржииков П.В. - Современные проблемы науки и образования, 2022. – № 6 часть 1.
10. Шляхто Е.В. Руководство по диагностике и лечению болезней систему кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID 19 / Шляхто Е. В., [и др.] – Российский кардиологический журнал, 2022.

ЧЕРЕПКОВСКАЯ М. В., ЗАВЫРЫЛИНА П. Н.

**МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ
ИНФЕКЦИИ COVID-19 И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

Кафедра патологической физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А. В.Б удаев

SHEREPKOVSKAYA M. V., ZAVYRYLINA P.N.

**MECHANISMS OF COGNITIVE IMPAIRMENT AGAINST THE
BACKGROUND OF COVID-19 INFECTION AND METHODS OF
THEIR CORRECTION.**

Department of pathological physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, professor Budaev A. V.

Введение

В настоящее время описаны случаи течения коронавирусной инфекции с неврологическими симптомами, в связи с чем ученые выдвигают гипотезы механизмов нейрпатогенности вируса Covid-19 для человека. До сих пор малоизученными остаются механизмы ряда когнитивных нарушений – снижения концентрации, памяти, умственной работоспособности. В представленной статье рассматриваются такие патогенетические механизмы как: нейротропность вируса SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование, системная воспалительная реакция.

Материалы и методы

Изучено 35 статей по данной теме с использованием таких источников, как PubMed, Cyberleninka, Google Scholar и e-library. Было выявлено пять основных механизмов когнитивных нарушений на фоне инфекции Ковид-19: нейротропность вируса SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование, системная воспалительная реакция.

Результаты

Как в остром, так и в постгоспитальном периодах спектр когнитивных нарушений неоднороден и включает нарушения памяти, внимания, нарушения фонетико-семантической деятельности речи, регуляторных функций. Тяжесть когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 варьирует и нарастает на фоне повреждения легких, гипоперфузионных нарушений, наличия коморбидных заболеваний.

В патогенезе неврологических нарушений при COVID-19 значительное место занимают такие факторы, как цитокиновый шторм, гипоксемия, микроциркуляторные нарушения, нарушения гемостаза, нейротропность и нейровирулентность SARS-CoV-2, а также сочетанное

действие перечисленных факторов.

Тоцилизумаб является подходящей терапией для коррекции цитокинового шторма, системной воспалительной реакции, Винпоцетин - подходящий препарат для коррекции коагулопатии, Актовегин направлен на терапию эндотелиальной дисфункции. Поликлональные антитела к рецептору TMPRSS2 оказывают положительный эффект в предотвращении нейротропности вируса.

Обсуждение

Эндотелиальная дисфункция. При COVID-19 повреждение эндотелия и его дисфункция чаще всего возникают в результате сочетания ряда причин: Одной из них может быть непосредственное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки. Особенности вируса SARS-CoV-2 по сравнению с вирусом гриппа H1N1 09 (свиной грипп) являются гораздо более активная воспалительная реакция и более выраженное поражение эндотелиальных клеток, определяемое на основании анализа экспрессии интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-а, внутриклеточной молекулы адгезии-1 и каспазы-1. Другой причиной эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 может быть иммуноопосредованное поражение эндотелиоцитов. По данным A. Petrey и соавт. [1], повышение содержания провоспалительных цитокинов у больных COVID-19 прямо коррелирует с увеличением уровней маркеров, отражающих системное сосудистое поражение по типу васкулита, и маркеров ремоделирования сосудистого русла. При COVID-19 отмечается сдвиг гемостаза в прокоагулянтную сторону, что находит отражение в повышении уровня фибриногена, продуктов распада фибрина, D-димера и фактора фон Виллебранда, и это повышение коррелирует с тяжестью заболевания и риском тромбозов и является отражением эндотелиальной дисфункции [2]. SARS-CoV-2 взаимодействует с АПФ-2 в качестве первичного рецептора для проникновения внутрь клетки, поэтому вполне вероятно, что COVID-19 может вызвать снижение биодоступности АПФ-2 вследствие эндосомально-лизосомальной реакции, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга. Снижение экспрессии рецепторов ACE может отрицательно влиять на РААС, усложняя контроль над сосудистым тонусом в системе головного и спинного мозга, влияя на регуляцию артериального давления в целом, что потенциально может привести к острым нарушениям мозгового кровообращения [5]. Инфицирование эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 сопровождается их апоптозом, что рассматривается, как основной механизм, приводящий к ЭД при COVID-19. По данным литературы, у большого количества пациентов с COVID-19 было продемонстрировано тяжелое микрососудистое повреждение эндотелия, опосредованное активацией альтернативного и лектинового путей активации комплемента, которое ассоциируется с прокоагулянтным

состоянием и приводит к снижению микрососудистой перфузии в ЦНС и других органах. Снижение кровотока в ЦНС приводит к тканевой гипоксии и ишемии участка коры с непосредственным повреждением клеток нейроглии, что приводит к снижению трофики функциональных нейронов коры головного мозга. При деструкции эпендимоцитов первого типа развивается нарушение структуры и функции гематоэнцефалического барьера, что впоследствии приводит к проникновению вируса непосредственно в вещество мозга и инфицированию нейронов коры головного мозга с потерей их функции и апоптозом. Этим может объясняться возникновение различных видов когнитивной дисфункции.

Тромбообразование и коагулопатии. COVID-19 часто сопровождается клинически значимыми тромбозами, в том числе ТЭЛА, частота которой в 3,4 раза выше у больных COVID-19, чем у пациентов с заболеваниями аналогичной тяжести. Из данных обзоров следует, что основной причиной тромботических осложнений при COVID-19 являются ДВС, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). В большинстве случаев наблюдается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что является свидетельством снижения активности фактора Хагемана (FXII). Основным патогеном коронавирусной инфекции является спайк-белок вируса, способный принимать амилоидную прокоагулянтную форму, которая в свою очередь вызывает быстрый острый амилоидогенез при участии собственных амилоидогенных белков организма. В-амилоид, и АА-амилоид, взаимодействуя с Фактором XII, являются контактными активаторами системы коагуляционного гемостаза. Белки острой фазы воспаления, такие как: С-реактивный белок, ферритин, сывороточный амилоид А и прокальцитонин, были выявлены как чувствительные маркеры острой фазы COVID-19. Ситуация с тромбозами усугубилась тем, что вакцинирование против COVID-19 препаратом ChAdOx1 nCoV-19 (вакцина, взаимодействующая с рецептором CAR - AstraZeneca) вызвало 242 зарегистрированных случая тромбоцитопении и тромбообразования в нетипичных отделах кровеносного русла (церебральный венозный синус, воротная, чревная, печеночная вены), помимо глубоких вен бедра и голени, тромбоэмболии легочной артерии, острых артериальных тромбозов[3]. Ученые из Университета Стелленбоша под руководством Итерезии Преториус изучили способность частиц S-белка взаимодействовать напрямую с тромбоцитами и белком фибриногеном, вызывая в нем изменения и, как следствие, нарушения свертываемости крови. Сначала исследователи при помощи флуоресцентной микроскопии проверили, накапливаются ли аномальные амилоидные комплексы в плазме здоровых людей с добавлением частиц S-белка и без них. В тех образцах, куда попал вирусный белок, формировались более плотные фибриновые сгустки. В образцах цельной крови спайковый белок вируса

вызывал гиперактивацию тромбоцитов. Напоследок, исследователи проверили, как S-белок влияет на ток плазмы в моделированных проточных камерах, имитирующих микрососуды. Камеры обработали тромбином, а затем в течение пяти минут вводили образцы плазмы здоровых людей, смешанные со спайк-белком образцы, а также образцы пациентов с коронавирусной инфекцией. За время эксперимента в образцах плазмы здоровых людей постепенно сформировались лишь небольшие сгустки на дне камеры. В плазме пациентов с коронавирусной инфекцией по прошествии 90 секунд сформировались волокнистые и бесформенные сгустки, которые заняли основной объем камеры, препятствуя току жидкости [4]. Тромбообразование в микрососудистом русле головного мозга приводит к кровоизлияниям, гипоксии и ишемии ткани коры головного мозга, снижением ее трофики и газообмена, чем может объясняться ковид-опосредованное развитие когнитивных дисфункций.

Нейротропность вируса SARS-CoV2. Как известно, инвазия вируса Covid-19 в клетки различных органов опосредована клеточным рецептором ACE 2. ACE 2 в небольшом количестве присутствует на клетках ЦНС, в частности на астроцитах, но большая его концентрация наблюдается в эндотелии мозговых сосудов. Главный путь инфицирования - не интрааксональный, а гематогенный. ГЭБ становится более проницаемым для вируса в присутствии S-белка, а также гистохимические исследования подтверждают способность вируса непосредственно инфицировать клетки нейроглии – эпендимоциты первого типа, структурно образующие гематоэнцефалический барьер. В таких условиях вирус проникает в паренхиму головного мозга и инфицирует непосредственно функциональные нейроны коры ГМ, чему есть подтверждение - следы вирусного белка на биопсии паренхимы головного мозга[6]. Кроме того, в ряде случаев биопсия мозга пациентов, перенесших тяжелое течение коронавирусной инфекции, показала наличие в ткани мозга некоторых белков хозяина (катепсин L и CD-147) в концентрации, превышающей нормальную в 3-4 раза. Данные белки являются внутриклеточной лизосомальной протеазой и рецептором для ее экспрессии соответственно, и их повышенная концентрация в строме мозговой ткани свидетельствует о нарушении клеточных мембран нейроцитов и их массовой гибели[8]. Механизм инфицирования нейроцитов нагляден на примере синдрома Гийена- Барре, который проявляется мышечной слабостью на фоне коронавирусной инфекции. Синдром Гийена-Барре имеет иммунный генез: нейроны двигательных долей коры ГМ, инфицированные Covid-19, приобретают молекулу МНС 1 на поверхности мембраны, что стимулирует цитотоксическую атаку против инфицированных нейроцитов и их апоптоз. Ученые выдвигают гипотезу о схожем механизме цитотоксичности против групп нейроцитов,

отвечающих за когнитивные функции ЦНС. После нарушения целостности ГЭБ коронавирус инфицирует клетки коры ГМ, что приводит к возникновению массовых очагов апоптоза в ЦНС. Этим объясняются явления ковид-опосредованного нарушения памяти, концентрации и других когнитивных дисфункций.

Патогенетическая терапия.

Терапия, направленная на коррекцию коагулопатии. Винпоцетин - препарат, который обладает нейропротекторным действием, улучшает церебральную микроциркуляцию, реологические свойства крови и препятствует повреждению эндотелия сосудов, поэтому он потенциально может быть эффективен у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН. Винпоцетин воздействует на вазоконстрикцию за счет торможения Ca^{2+} -кальмодулин зависимой фосфодиэстеразы 1-го типа, что приводит к релаксации сосудов головного мозга, снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает патологически увеличенную вязкость крови. За счет ингибирования натрийзависимых кальциевых каналов на мембранах эритроцитов нормализуется деформируемость эритроцитов, улучшается их проходимость через микроциркуляторное русло, уменьшаются их хрупкость и высвобождение из них аденозиндифосфата (АДФ), снижается АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Винпоцетин избирательно повышает церебральный кровоток, снижает сопротивление церебральных сосудов без воздействия на системное кровообращение (не влияет на артериальное давление, минутный объем, частоту сердечных сокращений). Он не вызывает феномен «обкрадывания», улучшает кровоснабжение поврежденного участка, при этом кровоток в интактном участке головного мозга остается неизменным, что значительно потворствует коррекции коагулопатии и предупреждает развитие гипоксии участков коры ГМ [10].

Терапия, направленная на коррекцию эндотелиальной дисфункции. Коррекция дисфункции эндотелия должна проводиться с учетом ведущих патогенетических факторов ее развития и в большинстве случаев достигается сочетанным назначением антигипертензивных, антикоагулянтных, антиагрегантных, гиполипидемических и некоторых других препаратов. Кроме этого, у больных COVID-19, особенно при развитии выраженной СВР с цитокиновым штормом, опосредованное благоприятное влияние на функцию эндотелия могут оказывать глюкокортикоиды, моноклональные антитела и другие препараты с системным противовоспалительным действием. Особой группой препаратов являются нейропротекторы, которые позволяют корректировать неврологические, в том числе когнитивные нарушения и обладают положительным действием на эндотелий сосудистой стенки. Одним из таких препаратов является Актовегин. Актовегин — это депротеинизированный гемодериват, не содержащий антигенов и белков, полученный из крови теленка через две стадии ультрафильтрации. Одной

из основных мишеней Актовегина является эндотелий, улучшение функции которого влечет большой спектр различных клинических эффектов. В клинических условиях при применении лазерной флоуметрии было показано увеличение скорости капиллярного кровотока и количества функционирующих капилляров, уменьшение артериоловеноулярного шунтирования на фоне введения Актовегина. Этот эффект мог быть связан с влиянием Актовегина на активацию выработки оксида азота эндотелием, а также с прямым миотропным действием препарата на прекапиллярное русло [11]. Направленная стимуляция перфузии тканей ЦНС с применением Актовегина позволяет избежать гипоксических явлений в ЦНС при коронавирусной инфекции.

Патогенетическая терапия, направленная против нейротропности Covid-19: Рецептор TMPRSS2 необходим коронавирусу для синтеза S-белка, присутствие которого повышает проницаемость ГЭБ. Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиоцитов сосудов головного мозга и непосредственно нейроцитов возможно предотвратить ингибиторами TMPRSS2 (поликлональными антителами к TMPRSS2), что минимализирует фокусы апоптоза [11].

Выводы

Представленные механизмы нейротоксичности вируса SARS - CoV-2: нейротропность вируса SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование, системная воспалительная реакция, являются гипотетическими. Доказать состоятельность этих гипотез представляется возможным при осуществлении патогенетической терапии, гипотетически корректирующей эти воздействия вируса на ЦНС и ее когнитивную функцию. Раннее выявление нейропсихологических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19, может снизить риск последующих необратимых нарушений и дальнейшего когнитивного ухудшения, поэтому необходимо наблюдение за пациентами после заражения COVID-19 для коррекции неврологического дефицита.

Литература:

1. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk IV, Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):55-66. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR>
2. Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 - ключевой механизм развития осложнений. *Системные гипертензии.* 2022;19(4):37-44. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>
3. Shomuradova AS, Vagida MS, Sheetikov SA, Zornikova KV, Kiryukhin D, Titov A, Peshkova IO, Khmelevskaya A, Dianov DV, Malasheva M, Shmelev A, Serdyuk Y, Bagaev DV, Pivnyuk A, Shcherbinin DS, Maleeva AV, Shakirova NT, Pilunov A, Malko DB, Khamaganova EG, Biderman B, Ivanov

A, Shugay M, Efimov GA. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors. *Immunity*. 2020 Dec 15;53(6):1245-1257.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33326767; PMCID: PMC7664363.

4. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*. 2008 Apr;133(1):13- 9. doi: 10.1016/j.virusres.2007.02.014. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17374415; PMCID: PMC7114310.

5. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):92-97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192>

6. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32753076; PMCID: PMC7533477.

7. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33446327; PMCID: PMC7832485.

8. Таубэ А.А., Казаков А.С., Дармостукова М.А., Вельц Н.Ю., Шубникова Е.В., Аляутдин Р.Н. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. №3.

9. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения при covid-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. №2.

10. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID- 19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):93-99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>

11. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):93-99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>

**СЕКЦИЯ «МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ,
ФАРМАЦИЯ»**

КИРИЛЛОВА Е.В.

**АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАННОСТИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА
ГЕНА *TREN* rs2276064 В ЛОКАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ РОССИИ**

*Кафедра молекулярной и клеточной биологии
Кемеровского государственного медицинского университета,
г. Кемерово*

Научный руководитель- ассистент кафедры Д.О. Имекина

KIRILLOVA E.V.

**ANALYSIS OF THE STUDY OF THE POLYMORPHIC VARIANT OF
THE *TREN* rs 2276064 GENE IN LOCAL POPULATIONS OF RUSSIA**

*Department of Molecular and Cellular Biology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: assistant of the department D.O. Imekina*

Введение. Трегалаза представляет собой 1-(α -глюкопиранозидо)- α -глюкопиранозид, невосстанавливающийся дисахарид, состоящий из двух молекул глюкозы, связанных α -1,1-гликозидной связью. В живых системах трегалаза защищает белки и мембраны клеток от денатурации и инактивации, которые могут быть вызваны различными стрессовыми воздействиями и условиями, включая тепловой шок, длительное отсутствие кислорода, окисление, обезвоживание. Трегалаза усиливает процессы, при которых клетка избавляется от «клеточного мусора» - поврежденных органелл и дефектных белков, способствуя этим переработке клеточных структур и предотвращая быстрое старение клеток. Нарушение данных процессов в организме человека приводит к развитию: болезни Паркинсона, диабета II типа, раковых заболеваний. Также трегалаза модифицирует аномальное накопление белка при нейродегенеративных заболеваниях человека, положительно влияет на обменные процессы в организме.

Целью исследования стало исследование полиморфного варианта rs2276064 гена *TREN* в популяциях России на основе анализа открытых баз данных и опубликованных материалов.

Материалы и методы

Проведен поиск статей, представленных в российских и международных базах данных (eLIBRARY, PubMed, OMIM, NCBI, MDPI) и электронных библиотеках (dissertCat, ScienceDirect, Wiley online library, Future medicine). В качестве ключевых слов использованы: ген *TREN*; однонуклеотидные полиморфизмы. В результате скрининга и анализа

опубликованных данных в материалы обзорной статьи включено 3 публикации.

Результаты и их обсуждение

Ген *TREN* локализован на хромосоме 11q23.3, имеет 15 экзонов. Этот ген кодирует фермент трегалазы, который гидролизует трегалозу. Возникающие мутации в данном гене приводят к дефициту трегалазы, врожденной лактазной недостаточности, врожденному дефициту сахаразы-изомальтазы, олигогидрамниосу, болезни Лу Герига. Перспективным для дальнейшего исследования выделен полиморфный вариант гена *TREN* rs2276064 - сопряженный с заменой аллели G на A, вследствие чего происходит замена аминокислоты триптофана на аргинин, приводящая к снижению активности фермента, расщепляющего трегалозу (микозу).

В работе Козлова А.И. и коллег исследовалось распределение аллелей и частот генотипов трегалазы (rs2276064 *TREN*) в основных группах населения России и сопредельных государств. Выявлено, что частота носительства аллеля A**TREN* убывает с востока на запад. Генотип AA**TREN* (в фенотипе - непереносимость трегалозы) имеют до 1% населения европейской части России. Генотип GA**TREN* – сниженная способность к усвоению дисахарида- имеют до 15%. Популяции Сибири, Алтая, Забайкалья (азиатская часть страны) соответствующие риски достигают 46%. Также в данном исследовании было установлено, что ключевым фактором является замена аллелей G → A в локусе rs2276064. Максимальным уровнем активности фермента (29,3 ед.) характеризуются носители генотипа GG**TREN*, минимальным (10,2 ед.) - гомозиготы AA; у гетерозигот AG регистрируются промежуточные показатели (20,5 ед.) [1].

В исследовании Имекиной Д.О. с коллегами обсуждаются результаты исследования популяционных частот полиморфного варианта гена *TREN* (rs2276064) в популяции шорцев. Исследование показало, что популяция шорцев (ареал расселения в Таштагольском районе Кемеровской обл.) характеризуется высокой частотой носительства полиморфного варианта A гена *TREN* rs2276064 - 0,214, у выборки из Республик Якутия и Тыва наблюдаются близкие показатели - 0,313 и 0,324 соответственно. В популяции русских Кемеровской области показатель частоты *TREN**A составил лишь 0,02 [2].

В работе Малярчук Б.А. и Деренко М.В. исследовался полиморфизм гена трегалазы (*TREN*) у коренного населения Сибири. Анализ экзомного полиморфизма выявил наличие в популяциях семи гаплотипов гена *TREN*. Три из них определяются вариантом rs2276064-A, который ассоциируется с самой низкой активностью фермента трегалазы. Максимальная частота гаплотипов этой группы наблюдается в выборках коренного населения Северо-Восточной Азии (около 60 %), в популяциях других регионов Сибири ее частота составляет 30–40 % [3].

Выводы

В европейской части РФ около 1% населения имеет генотип $AA*ТREN$, который является определяющим в непереносимости трегалозы, а до 15% (носители генотипа $GA*ТREN$) имеют сниженную способность усваивать данный дисахарид. В группах азиатской части страны (Сибирь, Алтай, Забайкалье) соответствующие риски достигают 12 и 46% соответственно. Шорцы, по сравнению с русскими Кузбасса, наделены довольно высокой частотой полиморфных вариантов гена $ТREN*A$. Вариант rs2276064-A относится к числу довольно частых в различных регионах мира, самые высокие его частоты отмечаются в популяциях Восточной Азии, с максимумом на Северо-Востоке Сибири.

Литература / References:

1. Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Балановская Е.В., Лавряшина М.Б. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 5. С. 96-103.
2. Имекина, Д. О. Исследование частот генов, детерминирующих обмен сахаров, в популяции шорцев [Текст] / Д. О. Имекина и др. // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXI-ой Международной научно-практической конференции (Кемерово, 5-6 октября 2022 г.) / отв. ред. Л. В. Начева, Г. В. Акименко, Л. В. Гукина, И. А. Кудряшова. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 189-191.
3. Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена трегалазы (TREN) у коеренного населения Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(8):964-968. DOI 10.18699/VJ17.320

КОУРОВА Н.И., ШИРОКОВА В.В.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ.

Кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А.В. Шабалдин

KOUROVA N.I., SHIROKOVA V.V.

FEATURES OF THE FORMATION OF IMMUNITY IN CHILDREN.

Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and Postgraduate Training

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD., Professor, A.V. Shabaldin

Введение

Иммунная система человека начинает свое формирование еще до рождения ребенка. Структура и функция иммунной системы формируются

от первых недель внутриутробного развития, до конца полового созревания. Зная сроки формирования иммунной системы у детей, позволяет предотвратить ряд заболеваний [1].

Материалы и методы

Произведен обзор научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций. Изучены статьи по особенностям формирования иммунитета у детей.

Результаты и обсуждение

Иммунитет - это способность поддерживать гомеостаз супергенома, сформировавшегося в раннем детстве. Конкретный иммунологический ответ на чужеродные антигены осуществляют Т- и В-лимфоциты [2]. Внутриутробный период развития характеризуется последовательной сменой этапов созревания лимфоидной системы. Становление системы иммунитета начинается с 3 недели гестации, во время которой происходит гемопоэз в желточном мешке. На 5 неделе начинают появляться лимфоидные клетки в печени, происходит начало формирования селезенки. С 6 недели закладывается вилочковая железа, появляются антигены гистосовместимости. С 7 недели лимфоциты в крови, с 8 лимфоциты в тимусе, начало синтеза интерферона, С2, С4, С5. Во время 9 недели начинает синтезироваться лизоцим, а также лимфоциты с IgM на мембране [3]. Далее синтез IgM, реакция тимоцитов на ФГА. С 11 недели начинает функционировать костный мозг, и начинает происходить лимфопоэз в селезенке. На 12 неделе синтезируются IgG, происходит морфологическое выделение лимфатических узлов. В последующем происходит разделение коры и пульпы вилочковой железы, синтез С1, цитотоксическая активность лимфоцитов крови и селезенки. Лимфоидные клетки селезенки и крови реагируют на ФГА, образуют Е-розетки. С 16 недели цитотоксическая активность тимоцитов, синтез С7, С9 и С3 активатора. На 20 неделе, появление скоплений лимфоцитов и первичных фолликулов в слизистых поверхностях, максимальная лейкопоэтическая активность клеток селезенки, на 30 неделе максимальная гемопоэтическая активность клеток костного мозга, начало синтеза IgA [1, 4].

Становление всех систем иммунитета, как специфического, так и неспецифического происходит на 2-3 недели, во время формирования мультипотентных стволовых клеток. За клеточный иммунитет отвечают лимфоциты, которые развиваются из недифференцированных лимфоидных костномозговых предшественников и при дифференцировке получают функциональные и морфологические признаки (наличие маркеров, поверхностных рецепторов). 0-лимфоциты (нулевые) лишены поверхностных маркеров и рассматриваются как резервная популяция недифференцированных лимфоцитов. В-лимфоциты участвуют в продукции антител (АТ). Все АТ представлены основными классами иммуно-глобулинов – IgG, IgA, IgM, IgE, IgD [1, 5]. Организм плода

приобретает способность вырабатывать IgG на 5 месяце онтогенеза. IgG представляют собой мономеры, включающие в себя четыре подкласса (IgG1; IgG2; IgG3; IgG4), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Этот класс иммуноглобулинов способен проникать через плаценту и формировать антиинфекционный иммунитет у новорожденных. IgM начинает вырабатываться на 3 месяце гестации, этот класс включает в себя два субкласса: IgM1 и IgM2. Появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите, способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза, образуются на ранних сроках инфекционного процесса. IgA – это секреторные иммуноглобулины, включающие в себя два субкласса: IgA1 и IgA2, начинает вырабатываться на 7 месяце онтогенеза [1,6]. В состав IgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов. Иммуноглобулины E – это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало. К этому классу относится основная масса аллергических антител – реагинов. Иммуноглобулины D – это мономеры. Функционируют в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена. Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. Сроки синтеза иммуноглобулина D во внутриутробном периоде не установлены.

Цитокины - это малые белки, работающие в качестве клеточных мессенджеров и направляющие иммунный ответ организма. Интерликины - группа цитокинов. К моменту рождения число Т-лимфоцитов у ребенка превосходит значения взрослого человека [7, 8]. Функционально данная система дееспособна, но некоторые характеристики лимфоцитов уступают показателям у детей старшего возраста и взрослых. Дети до 6 лет обладают ослабленной способностью к продуцированию интерликинов 4 и 6, а также γ -интерферона. ИЛ-4 в раннем возрасте очень трудно обнаружить в периферической крови, и, как правило, его значение приравнивают к нулю. На шестом году жизни данный показатель превышает 1 пг/мл. Уровень ИЛ-6 до 6 лет достигал 2 пг/мл, в то время как после 6 лет его значение было 6,5 пг/мл. Показатель γ -интерферона также повышается после 6 года жизни ребенка с 1,5 пг/мл до 7 пг/мл [1, 9]. Надо отметить, что провоспалительные цитокины ИЛ-1- β и ФНО- α также изначально находятся в области низких значений, после возрастают.

Выводы

Таким образом, зарождение иммунной системы начинается еще в эмбриональном периоде. Основная его закладка происходит на 3 неделе гестации. Но полный функционал иммунной системы раскрывается только

после 6 лет жизни ребенка, следовательно дети раннего возраста являются более уязвимыми для инфекционных заболеваний.

Литература/References:

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. -3-е изд., доп. и перераб. - СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2009. - 1008 с.; ил.
2. Головкин А.С., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В. Возрастные особенности продукции цитокинов крови у детей в г. Кемерово // *Мать и дитя в Кузбассе: издательский дом «Медицина и просвещение»*. - 2007. - № 4. - с. 16-18.
3. Зайцева О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии. Кафедра педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва. *Immunity formation: topical issues of pediatrics*. - 2014;
4. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015 Dec 22;
5. Yu J.C., Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles ÉDSL, Bhatia J, Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Frontiers in immunology* vol. 9 1759. 30 Jul. 2018;
6. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.М. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*.-2000. -Т.8 6.-№3.- С.280-284;
7. Ярилин, А. А. Иммунологии: учебник / А. А. Ярилин. М: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа» – 2010. – 740 с.;
8. Иммуногенетические аспекты хемокоммуникации и нарушений в раннем онтогенезе на примере формирования врожденных пороков сердца / Н.А. Литвинова, А.А. Чуянова, А.В. Цепокина, А.В. Шабалдин. – Кемерово, 2021. – 171 с.;
9. Хаитов, Р.М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека (HLA и естественный отбор) / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, М.Н. Болдырева // *Физиологический журнал им. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, № 4. – С. 393–401.

МИХАЙЛОВА А.М., ТОПОЕВА Д.В.

ГИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра пропедевтики детских болезней

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель - д.м.н., профессор А.В. Шабалдин

MIKHAILOVA A.M., TOPOEVA D.V.

HYPERTENSION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Department of Propaedeutics of Children's Diseases

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, Assoc. Prof. A.V. Shabaldin

В последние десятилетия происходит ухудшение состояния здоровья детей и подростков. Возраст начала многих заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно снизился. Взрослые болезни “молодеют”, иными словами теми же недугами начинает страдать детское население [1].

Артериальная гипертензия представляет собой одну из главных проблем современной медицины, так как она является значимой причиной летального исхода у лиц трудоспособного возраста и ведущим фактором риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, составляющих большую часть в структуре причин смерти среди взрослого населения [2].

Истоки первичной артериальной гипертензии лежат в детском и подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и артериального давления. Эпидемиологические данные показывают, что распространенность заболевания среди школьников составляет от 20 до 80%. Это свидетельствует о том, что артериальная гипертензия требует особого внимания со стороны врачей-педиатров.

Материалы и методы: произведен обзор научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций. Изучены статьи по теме артериальная гипертензия у детей.

Результаты

Артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Артериальная гипертензия может быть первичной (эссенциальной) или вторичной (симптоматической).

Классификация:

Первичная или эссенциальная АГ - самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неизвестными причинами.

Лабильная АГ - нестойкое повышение АД.

Диагноз лабильной АГ устанавливается в том случае, когда повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении).

Если у пациента наряду с лабильной АГ имеются признаки вегетативной дисфункции, то диагноз можно сформулировать следующим образом: Нейроциркуляторная астеня (НЦА). Лабильная АГ. АД, обусловленное известными причинами - наличием патологических процессов в различных органах и системах. Вторичная или симптоматическая АГ - повышение АД, обусловленное известными причинами - наличием патологических процессов в различных органах и системах [1, 4].

У детей и подростков целесообразно выделять 2 степени АГ:

I степень - средние уровни САД и /или ДАД из трех измерений равные или превышающие (менее чем на 10 мм рт. ст.) значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы.

II степень (тяжелая) - средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений превышающие на 10 мм рт. ст. и более значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы.

Если уровни САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ устанавливается по более высокому значению одного из этих показателей.

Степень АГ определяется в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивной терапии [2, 4].

Определение группы риска

У подростков 16-ти лет и старше может быть использовано установление группы риска по адаптированным критериям для подросткового возраста, опубликованным в Рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2001 года.

Изменяемые факторы риска:

- Нерациональное питание (потребление соли в больших количествах)
- Низкая физическая активность
- Курение
- Избыточный вес
- Чрезмерное потребление алкоголя
- Психоэмоциональные стрессы
- Неправильное чередование труда и отдыха [3].

Неизменяемые факторы риска:

- Пол и возраст:
- мужчины старше 55 лет
- женщины старше 65 лет
- Наследственность [3].

Группы риска АГ I степени:

Низкий риск - нет факторов риска и нет поражения органов - мишеней.

1. Паренхиматозные заболевания почек (например, гломерулонефрит, пиелонефрит, рефлюкс-нефропатия) или структурные аномалии почек (например, обструктивная уропатия, поликистоз почек, диспластические почки)

2. Реноваскулярные заболевания (например, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной вены)

3. Сердечно-сосудистые заболевания (например, коарктация аорты, артериовенозный свищ)

4. Эндокринные заболевания (например, гипертиреоз, избыток минералокортикоидов, избыток кортикостероидов, избыток катехоламинов)

Другие причины вторичной гипертензии включают:

1. Нарушение дыхания во сне

2. Неврологические причины (например, повышенное внутричерепное давление)

3. Лекарственные препараты (например, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, стимуляторы, пероральные контрацептивы, никотин, кофеин, некоторые запрещенные препараты)

4. Психологический стресс или боль

5. Прочие причины (например, нейробластома, комплекс туберозного склероза, опухоль Вильмса)

Ортопедическая гипертензия связана с вытяжением или наложением гипсовой повязки на нижнюю конечность, обычно после перелома бедренной кости. Предполагается, что этот тип гипертензии вызван давлением на бедренный нерв [6].

Наиболее частые причины артериальной гипертензии в различных возрастных периодах:

До года: тромбоз почечных артерий или вен, стеноз почечных артерий, врожденные аномалии почек, коарктация аорты, бронхолегочная дисплазия.

1-6 лет: стеноз почечных артерий, паренхиматозные заболевания почек, опухоль Вильмса, нейробластома, коарктация аорты, опухоль надпочечников (кортикостерома), болезнь Иценко-Кушинга (аденома гипофиза), феохромоцитома, узелковый периартериит.

7-12 лет: паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная патология, коарктация аорты, эссенциальная АГ, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитома, неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу), узелковый периартериит.

Подростки: эссенциальная АГ, паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная АГ, врожденная дисфункция коры надпочечников гипертоническая форма, феохромоцитома, синдром Иценко-Кушинга, узелковый периартериит [7].

Патофизиология и патогенез:

Артериальное давление является продуктом сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Сердечный выброс является произведением частоты сердечных сокращений и ударного объема. В свою очередь, ударный объем определяется преднагрузкой, сократительной способностью и постнагрузкой/ЛСС [1, 8].

Любой фактор, который увеличивает частоту сердечных сокращений и детерминанты ударного объема, может привести к гипертонии. Патогенез гипертонического криза является многофакторным, и большая часть подтверждающих данных основана на исследованиях как на животных, так и на взрослых людях. Факторы, вовлеченные в патогенез, включают повышенное кровяное давление, перегрузку жидкостью, симпатическую гиперактивность, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Между всеми этими факторами существует сложное взаимодействие, и все или некоторые факторы, возникающие одновременно, могут быть вовлечены в патогенез гипертонического криза.

Лептин, гормон жировой ткани, регулирующий прием пищи, также участвует в патогенезе артериальной гипертонии. Концентрация лептина в плазме повышена у лиц с ожирением. Хроническое введение лептина или трансгенная гиперэкспрессия повышают артериальное давление у экспериментальных животных, и некоторые исследования показывают, что уровень лептина в плазме повышен у гипертоников независимо от массы тела. Лептин оказывает зависящее от дозы и времени влияние на экскрецию натрия с мочой. Высокие дозы лептина кратковременно увеличивают экскрецию Na^+ ; частично за счет снижения активности почечной Na^+, K^+ -АТФазы (натриевой помпы). Этот эффект опосредуется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) и нарушается у животных с диетическим ожирением. В отличие от острого, хроническое повышение уровня лептина плазмы до уровня, наблюдаемого у больных с метаболическим синдромом, ухудшает почечную экскрецию Na^+ , что связано с повышением почечной активности Na^+, K^+ -АТФазы. Этот эффект возникает в результате вызванного окислительным стрессом дефицита оксида азота и/или трансактивации рецептора эпидермального фактора роста и последующей стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами. Улучшение «почечной резистентности к лептину» или снижение уровня лептина и/или передачи сигналов лептина при состояниях хронической гиперлептинемии может быть новой стратегией лечения артериальной гипертонии, связанной с метаболическим синдромом. Этот эффект возникает в результате вызванного окислительным стрессом дефицита оксида азота и/или трансактивации рецептора эпидермального фактора роста и последующей стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами. Улучшение «почечной резистентности к лептину» или снижение уровня лептина и/или

передачи сигналов лептина при состояниях хронической гиперлептинемии может быть новой стратегией лечения артериальной гипертензии, связанной с метаболическим синдромом. Этот эффект возникает в результате вызванного окислительным стрессом дефицита оксида азота и/или трансактивации рецептора эпидермального фактора роста и последующей стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами. Улучшение «почечной резистентности к лептину» или снижение уровня лептина и/или передачи сигналов лептина при состояниях хронической гиперлептинемии может быть новой стратегией лечения артериальной гипертензии, связанной с метаболическим синдромом [2, 8].

Чаще всего у детей артериальная гипертензия наблюдается как симптом вегето-сосудистой дистонии.

Вегето-сосудистая дистония - распространенное в лечебно-диагностической практике обозначение разнообразных по происхождению и проявлениям, но функциональных в своей основе вегетативных расстройств, обусловленных нарушением регуляции вегетативных функций.

Сбои в работе вегетативной части нервной системы возникают в случае нарушения взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной систем. Эти нарушения и есть нейроциркуляторная или вегето-сосудистая дистония.

Например, если вы резко встали, у вас закружится голова и потемнеет в глазах, так как сосуды неверно отреагировали на изменение положения тела и в мозг поступило меньше кислорода. В спойном состоянии неадекватное расширение сосудов ведет к пониженному давлению, а излишнее сужение к повышенному.

Вегето-сосудистая дистония преимущественно развивается на фоне стресса и (или) других нарушений в работе организма, может проявляться в период как бодрствования, так и сна [7, 9].

Симптоматика:

Признаками артериальной гипертензии выступают:

- шум в ушах из-за прилива крови к голове;
- головные боли, головокружения;
- учащенное сердцебиение;
- отечность;
- состояние озноба на фоне обильного потовыделения;
- нарушение пульсации;
- приступы тревоги и раздражительности;
- чувство усталости и недосыпания;
- отечность и онемение пальцев на ногах и руках.

Симптомы гипертонии носят периодический характер и проходят в состоянии покоя. При отсутствии своевременной медицинской помощи перечень признаков заболевания дополняют:

- падение остроты зрения;
- ухудшение памяти и качества умственной деятельности;
- сбои в работе сосудов и почек
- слабость в руках и ногах;
- изменения походки;
- снижение чувствительности.

Целью лечения артериальной гипертонии является достижение стойкой нормализации АД . Применение профилактических мер имеет первостепенное значение при лечении АГ у детей и подростков, так как своевременная коррекция факторов риска позволяет избежать и/или замедлить развитие АГ, поражения органов-мишеней и, следовательно, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее значимыми факторами риска повышения АД являются избыточная масса тела, ростовые показатели при рождении, особенности питания и пищевые привычки с раннего возраста и другие [9].

Первичная профилактика начинается с выявления во время плановых профилактических медицинских осмотров детей и подростков с факторами риска развития АГ. В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения РФ от 03.07.2000 №241 АД должно измеряться трехкратно в возрасте 3 лет (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), за 1 год до школы (в 5-6 лет), непосредственно перед школой(6-7 лет), после окончания 1-го класса (7-8 лет), в возрасте 10, 12, 14-17 лет.

Выводы

Таким образом, своевременная диагностика, профилактика и лечение АГ у детей будет способствовать их нормальному росту и развитию, повышению эффективности обучения, а также профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни, ведь зачастую именно с первичной артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте начинается развитие дальнейших осложнений не только в сердечно-сосудистой, но и других систем организма.

Литература/References:

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-

1904. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: Pediatrics. 2017 Nov 30; Erratum in: Pediatrics. 2018 Sep;142(3): PMID: 28827377.

2. Садыкова Д. И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика // ПМ. 2010. №44.

3. Ледяев М. Я., Сафанеева Т. А. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Вестник ВолГМУ. 2007. №3 (23).

4. Авдони娜 Наталья Георгиевна, Первунина Татьяна Михайловна, Коростовцева Людмила Сергеева, Звартау Надежда Эдвиновна, Конради Александра Олеговна Особенности тактики ведения детей и подростков с артериальной гипертензией // АГ. 2015. №1.

5. Beltowski Jerzy, Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na⁺- Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension, Current Cardiology Reviews 2010; 6(1) .

6. Dinesh Singh, Olugbenga Akingbola, Ihor Yosypiv, Samir El-Dahr, "Emergency Management of Hypertension in Children", *International Journal of Nephrology*, vol. 2012, Article ID 420247, 15 pages, 2012.

7. Е.Б. Береславская //«Веgetососудистая дистония. Современный взгляд на лечение и профилактику». ИГ «Весь». 2014.

8. Bruce A. Kaiser , MD, Nemours/Alfred I. DuPont Hospital for Children // *Медицинский обзор. 2021*

9. Matthew R Kaplan, MD and Lilia G Hernandez, MD// «The Pathogenesis and Diagnosis of Hypertension in Children» *Pediatric Annals*, 2013;11(7):592–602

НИКИТИНА С. М., ЗАЛЯЛИЕВ Д. А.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЬБИНИЗМА

*Кафедра биологии с основами генетики и паразитологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – д.б.н., доцент О.И. Бибик

NIKITINA S. M., ZALYALIEV D. A.

PREVALENCE AND MEDICAL-GENETIC ASPECTS OF ALBINISM

*Department of Biology with the basics of Genetics and Parasitology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: D.Sc. in Biology, Associate Professor O. I. Bibik

Введение

В данной статье рассматриваются медико-генетические аспекты альбинизма, приведена классификация данного заболевания, методы диагностики и способы поддержания нормальной жизнедеятельности людей, больных альбинизмом. Выявлены страны, где альбинизм

встречается чаще всего, а также синдромы, при которых альбинизм является сопутствующим заболеванием.

Материалы и методы исследования

Исследование базируется на системном подходе общенаучных методах анализа и статистической обработки данных. Для изучения необходимого научного материала применялись: научные конференции и работы учёных, посвящённые такой генетической аномалии, как альбинизм, книги по биологии и генетике.

Результаты и их обсуждения

Альбинизм – это группа наследственных заболеваний с различными путями наследования, проявляющееся в отсутствии пигментации в определенных частях тела. Также данная болезнь связана с развитием зрительного анализатора, нередко приводит к снижению остроты зрения, косоглазию, нистагму (непроизвольное колебание глазных яблок), астигматизму (несферическая форма хрусталика и роговицы), светобоязни и другим признакам. У страдающих альбинизмом часто выявляют дефекты развития нервных зрительных окончаний, что также отражается на функциональной способности зрительного аппарата.

На данный момент известно 19 генов, отвечающих за проявление альбинизма. Большая часть из них располагается в аутосомных хромосомах и лишь один – в половой.

Классификация альбинизма достаточно затруднена, так как мутация в одном и том же гене сопровождается различными фенотипическими проявлениями, и наоборот, разные гены дают схожий фенотип. Выделяют 2 вида альбинизма: глазной, причиной проявления которого является мутация в гене GPR143, сцепленном с X-хромосомой, и глазо-кожный, проявляющийся во всех остальных случаях. В зависимости от генов, отвечающих за проявление альбинизма, глазо-кожный вид делят на множество типов.

Глазной альбинизм 1 типа — X-сцепленный рецессивный тип альбинизма, затрагивающий развитие только зрительного аппарата, чаще проявляется у мужчин, чем у женщин. Из-за мутации в гене нарушается биосинтез белка GPR143, который связан с G-белком, вырабатываемым меланоцитами и пигментным эпителием сетчатки. Основным проявлением данного типа альбинизма является снижение остроты зрения до 0,3, а также гипопигментация радужки и сетчатки, отсутствие центральной ямки сетчатки, нистагм. В то же время пигментация кожи и волос остается практически без изменений. У женщин-носительниц данного типа иногда проявляется мозаичная пигментация радужной оболочки, не сопровождающаяся снижением зрения. Частота развития данной аномалии составляет 9:100000 [1].

Глазо-кожный альбинизм является группой рецессивно-аутосомных заболеваний, имеющих большое количество различных проявлений от

частичного до полного отсутствия меланина в организме. Эти аномалии развития распространяются не только на сетчатку глаза, но и на пигментацию кожи и волос. В зависимости от наследуемых генов, передающих определённый признак, выделяют несколько типов альбинизма [2].

Глазо-кожный альбинизм 1 типа (OCA1) связан с мутацией в гене *TYR*, который отвечает за продуцирование фермента тирозиназы. Данное вещество участвует в процессе меланогенеза: гидроксилирует тирозин до диоксифенилаланина, который после окисляется до L-диоксифенилаланина. Этот альбинизм делится на 2 подтипа: 1А, при котором меланин не синтезируется и 1В, при котором происходит частичное продуцирование меланина [2].

При 1А меланин полностью отсутствует в организме, что сопровождается наличием белых волос, кожи, неспособной к загару и отсутствием пигмента в радужной оболочке и на глазном дне. Острота зрения варьируется от 0,05 до 0,15.

При 1В происходит небольшой синтез меланина. При рождении признаки почти не отличаются от 1А типа, однако с возрастом происходит накопление меланина, что способствует небольшому потемнению кожи и волос. Радужки глаз также темнеют со временем. Острота составляет 0,3 – 0,5. Около 40% всех зафиксированных случаев альбинизма приходится на данный тип заболевания.

2 тип заболевания – связан с геном *OCA2*, который кодирует трансмембранный хлоридный канал, обеспечивающий поддержание нормального рН в меланосомах и меланоцитах. Уровень пигментации кожных покровов, волос и глаз варьируется от минимального до нормального. При рождении имеется небольшое количество пигмента в волосах, бровях и ресницах, которые темнеют с возрастом. Средняя острота зрения составляет около 0,3. Данный тип альбинизма – второй по распространенности среди видов альбинизма, на его долю приходится около 30% больных [2].

Глазо-кожный альбинизм 3 типа (OCA3) или рыжий тип, связан с мутациями в гене *TYRP1*, который кодирует синтез фермента В-каталазы, являющейся стабилизирующим белком тирозиназы и принимающей участие в продуцировании эумеланина (чёрно-коричневый пигмент). За счет накопления феомеланина (красно-жёлтый пигмент) кожа имеет некоторую пигментацию и способна к загару. Также возможно проявление веснушек, а волосы имеют рыжеватый оттенок, что и дало название этому типу альбинизма. Патологии развития органа зрения проявляются не во всех случаях за счёт синтеза небольшого количества феомеланина. В основном у людей, болеющих данным типом альбинизма, обнаруживают нистагм, трансиллюминацию радужки. Частота встречаемости данного

типа заболевания достаточно низкая – 1:1000000 в мире и 1:8500 на Юге Африки [2].

Глазо-кожный альбинизм 4 типа (OCA4) ассоциирован с геном *SLC45A2*, что связано с синтезом мембранного белка – переносчика сахарозы (H^+). Данный тип имеет широкое фенотипическое проявление от нормальной пигментации до практически полного её отсутствия. Волосы при рождении обычно белого или светло-желтого цвета, однако со временем они темнеют. Острота зрения также колеблется в широких пределах от 0,05 до 0,6, но обычно находится в диапазоне 0,1 – 0,2. Наибольшее распространение эта аномалия развития получила в Японии. Средняя частота обнаружения колеблется в пределах 1:100000 [2].

5-ый тип глазо-кожного альбинизма связан с делецией локуса 4q24 в хромосоме. Больные имеют кожу светлого оттенка, золотистые волосы и типичные проявления аномалий развития зрительного анализатора. Средняя острота зрения составляет 0,1.

При глазо-кожном альбинизме 6 типа (OCA6) снижается выработка эумеланина, однако за счет наличия феомеланина кожа способна к лёгкому загару. Острота зрения варьируется в пределах 0,05-0,3. Болезнь имеет очень малое распространение. Им страдает менее 1:1000000 [2].

Глазо-кожный альбинизм 7 типа (OCA7) зависит от гена *LRMDA*, кодирующего белок, связанный с дифференцировкой меланоцитов. Кожа светлая, способная к загару, возможно появление веснушек. Глаза голубые или светло-зеленые. Острота зрения, как и в 6 типе, колеблется от 0,05 до 0,3. Распространенность крайне низкая, 1:1000000 [2].

Глазо-кожный альбинизм 8 типа (OCA8) ассоциирован с геном *DCT* или *TYRP2*. Данный ген отвечает за синтез фермента допахромтаутомеразы, участвующего в образовании меланина. Кожа и волосы при данной патологии развития слегка гипопигментированы. Наблюдается нистагм, светобоязнь и другие аномалии зрительного анализатора. Фиксируется снижение остроты зрения до 0,4–0,5.

Альбинизм может быть отдельным заболеванием или являться частью какого-либо синдрома, который имеет характерные проявления и определённый тип наследования.

У людей, имеющих синдром, в котором альбинизм является лишь одним из его проявлений, наблюдаются проблемы со зрением, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, лёгких, регуляции процессов вдоха и выдоха, нарушение кровообращения и иммунитета.

Известно несколько типов альбинизма, как сопутствующего заболевания, в составе синдромов.

Синдром Германски–Пудлака (HPS) был впервые описан в 1959 г. в работах чешских терапевтов Ф. Германски и П. Пудлака. Частота встречаемости – 1 случай на 500 тыс. человек. В настоящее время известно 9 разных молекулярных вариантов болезни. Наиболее известным считается

первый тип, связанный с повреждением гена, кодирующего образование белка, который содержится в лизосомах, меланосомах, тромбоцитах. Из-за нарушений в работе меланосомы у пациентов проявляется глазо-кожный альбинизм, сопровождающийся косоглазием, светобоязнью, снижением зрения [3].

Клиническими проявлениями синдрома Германски–Пудлака являются: геморрагический диатез, поражение кожи и слизистых оболочек, спонтанные кровотечения из носа, рвота с кровью, кашель с примесью крови, маточные геморрагии у женщин, очень бледная и тонкая кожа с розоватым оттенком из-за просвечивающих сосудов, светло-голубые или красные глаза, иммунодефицит, снижение зрения [3].

Вследствие отложения специфических молекул в лизосомах у 68% больных со временем появляются симптомы лёгочного фиброза с дыхательной недостаточностью рестриктивного типа (ограничение, расширения и сужения легочной ткани), при этом у 45% пациентов выявляются нарушения при рентгенографии грудной клетки. При синдроме Германски–Пудлака сохраняется повышенный риск развития кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности. У 15% больных проявляется гранулематозный колит [3].

При синдроме HPS к симптомам альбинизма неизменно присоединяются проблемы с коагуляцией кровяных пластинок – тромбоцитов. Проявляется это замедленным свертыванием крови, что ведёт к носовым кровотечениям, кровоточивости дёсен, появлению гематом даже при незначительном повреждении тканей. Нарушение кровообращения чревато осложнениями при различных хирургических вмешательствах или во время родов. В данном случае очень опасно использовать определённые препараты, к примеру, аспирин, который обладает кроверазжижающим действием, или нестероидные противовоспалительные препараты [3].

Лечение данного синдрома пока не разработано, но существуют некоторые медицинские рекомендации, при соблюдении которых пациенты доживают до глубокой старости при условии отсутствия острого иммунодефицита: курсы антибиотиков, Т-клеточная терапия, пересадка гемопоэтических стволовых клеток, кислородотерапия, глюкокортикостероиды, антифиброзные препараты, бронхолитики, ношение очков или линз, защищающих сетчатку глаза от попадания прямых солнечных лучей.

Синдром Чедиака-Хигаси (СЧХ) – исключительно редкая патология, встречающаяся примерно 1 случай на 1 млн новорождённых. Впервые описан в 1952 году кубинским врачом Чедиаком, а в 1954 г. японским педиатром Хигаси. В настоящее время описано более 500 случаев заболевания [4].

Данный синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и ответственен за нарушение биосинтеза белка, отвечающего за транспорт органоидов и связь белков с мембранами. В следствие этого в клетках образуются гигантские гранулы, что нарушают работу большого количества биологических процессов [4].

При данном синдроме снижается эффективность фагоцитирующих лимфоцитов и натуральных киллеров, что приводит к ослаблению иммунитета и повышенной подверженности инфекционным заболеваниям. Также нарушается транспорт меланина в организме, из-за чего проявляются типичные признаки альбинизма: гипопигментация волос, кожи, глаз [5].

Симптомы проявляются уже в первые годы жизни. Помимо светобоязни, косоглазия, нистагма, снижения остроты зрения, иммунитета и недостаточной выработки меланина данное заболевания сопровождается многочисленными неврологическими патологиями, происходят нарушения в сенсорной и моторной функциях, снижаются умственные способности [5]. Как и в случае с HPS, пациентам присущи проблемы со свёртываемостью крови [6].

Синдром обладает фазой «акселерации», при которой развивается гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, сопровождающийся воспалительными процессами по всему организму, увеличением печени, селезёнки и периферических лимфатических узлов, лихорадкой, желтухой.

Единственным возможным вариантом коррекции на сегодняшний день является трансплантация костного мозга, которая должна проводиться в первые годы жизни. Трансплантация костного мозга нормализует работу кровеносной и иммунной системы, восполняет дефицит клеток, но не предотвращает невропатию [5].

Синдром Ваарденбурга впервые был описан в 1951 г. голландским офтальмологом, который выделил комплекс главных симптомов заболевания.

Большинство типов данного синдрома наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [6].

Патологии синдрома связаны с нарушением развития нервного гребня в эмбриогенезе. Для данного заболевания характерны: нейросенсорная тугоухость, лицевые дизморфии, нарушение пигментации прядей волос, гипопигментация радужки и глазного дна, нистагм, широкая переносица из-за латерального смещения внутреннего угла глаза, пигментные аномалии кожи [6].

Специфической терапии данного синдрома на сегодняшний день не существует, однако разработан комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больного. Тугоухость и глухоту при синдроме Ваарденбурга можно компенсировать имплантацией кохлеарного

импланта, причем это необходимо делать как можно раньше для полноценного развития ребёнка. Гипоплазия мышц, характерная для синдрома Ваарденбурга 3-го типа, может уменьшаться при регулярных занятиях лечебной гимнастикой и использовании физиотерапевтических процедур. Поражение желудочно-кишечного тракта при 4 типе заболевания устраняется хирургическим путем – посредством удаления патологически измененных участков кишечника [6].

Прогноз при данном заболевании зачастую благоприятный, так как пороки развития не несут опасности для жизни человека и не прогрессируют.

Зачастую выявить альбинизм возможно сразу после рождения ребенка. Врач-дерматолог оценивает состояние кожи, волос и способен предположить его разновидность. Врач-офтальмолог способен выявить альбинизм при осмотре глаз, на основе их пигментации и других признаков, сопровождающих альбинизм: нистагм, миопия, косоглазие [7].

Для подтверждения диагноза и его уточнения требуется врач-генетик, который проводит секвенирование генов. Также при уточнении типа аномалии развития поможет генетическое обследование родственников больного для составления наследственного анамнеза и выявления носителей дефектных генов.

При диагностике альбинизма следует проводить дифференцировку с другими наследственными заболеваниями, которые сопровождаются сходными фенотипическими проявлениями, например, синдром Германски – Пудлака, синдром Чедиака – Хигаси, синдром Ваарденбурга и т.д [7].

Альбинизм встречается среди представителей всех расовых и этнических групп. Средняя распространённость альбиносов в мире составляет 1:17000. Однако в Африке, на территории к югу от Сахары, альбинизм может встречаться примерно у одного человека из 5 тысяч. Для представителей некоторых народностей в Зимбабве и в других частях Южной Африки этот показатель ещё выше — один альбинос на тысячу жителей. Рекордсменом по количеству альбиносов считается индейский народ куна, живущий в Панаме и Колумбии, где частота встречаемости альбинизма составляет 1:145 [8].

Учёные не могут дать однозначного ответа на вопрос, почему такая генетическая мутация, как альбинизм, имеет большое распространение среди народов, населяющих страны Третьего мира. Существует несколько гипотез о причине данного феномена. Первой считается «эффект основателя» - явление, при котором мутация встречается чаще там, где она впервые появилась. Второй гипотезой, которой придерживается большинство, являются множественные близкородственные браки среди представителей негроидной расы, распространённые ещё со времен родоплеменных отношений и повышающие вероятность проявления генетических аномалий в потомстве [8].

Самая большая семья альбиносов в мире проживает в Индии. Отец семейства Розитурай Пуллан (Roseturai Pullan), его жена Мани и их шесть детей. Старшая дочь главы семьи, Рену, вышла замуж за другого альбиноса Рошиха и у них родился сын-альбинос Дхарамрадх. Таким образом всего в клане Пуллан сейчас 11 альбиносов [9].

В наше время ещё нет способов полностью вылечить альбинизм, однако существует множество методов профилактики, позволяющих улучшить качество жизни больных и комфортно чувствовать себя, не смотря на проблемы со здоровьем. Для улучшения зрения следует носить специальные солнцезащитные очки или контактные линзы, что уменьшают воздействие света на сетчатку глаза. Необходимо защищать кожу от ультрафиолетового излучения, прикрывая её достаточно плотной тканью или используя крема и лосьоны. Также следует не забывать о прохождении регулярных консультаций у дерматолога и офтальмолога для предупреждения развития различных осложнений, связанных с особенностями заболевания, например, рак кожи, отслойка сетчатки [10].

Если придерживаться данных рекомендаций, то жизнь даже с таким наследственным заболеванием, как альбинизм, будет ничем не отличаться от жизни людей без данного заболевания.

Выводы

Альбинизм (от лат. *Albus* — белый) является генетической аномалией, передающейся по наследству. Патология наследуется по аутосомно-рецессивному и X-цепленному типам наследования. Заболевание характеризуется частичным или полным отсутствием пигмента меланина. Для альбинизма характерны проблемы со зрением: недостаточная пигментация сетчатки, недоразвитие глазных оболочек, дефекты в работе зрительных нервных окончаний. Последствиями этих нарушений может стать: снижение остроты зрения (амблиопия), нистагм, светобоязнь (фотофобия) и косоглазие (страбизм). В случае, когда нарушения в работе зрительного аппарата сопровождаются снижением пигментации кожного и волосяного покрова, говорят о глазо-кожном альбинизме. В случае, когда гипопигментация не выражена – о глазном.

Альбинизм может быть отдельным заболеванием или являться одним из проявлений более серьезного синдрома.

Данная аномалия развития находит широкое распространение среди стран Третьего мира: Зимбабве, Колумбия, Индия.

Литература / References

1. Барсуков Н.П., Толль Ю.М., Сотникова А.С. К вопросу о глазном альбинизме, его формах, механизмах возникновения и передачи // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. Т.6, №3. С.156-161.

2. Кадышев В.В., Ряжская С.А., Халанская О.В. Клинико-генетические аспекты альбинизма // Клиническая офтальмология. 2021. Т.21, №3. С. 175-180.
3. Синдром Германски-Пудлака. Доступно по: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/Hermansky-Pudlak>. Ссылка активна на 9 марта 2023 г.
4. Синдром Чедиака-Хигаси. Доступно по: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/Chediak-Higashi>. Ссылка активна на 9 марта 2023 г.
5. Синдром Чедиака-Хигаси. Клиника и диагностика. Доступно по: https://meduniver.com/Medical/Physiology/sindrom_chediaka_xegasi.html. Ссылка активна на 10 марта 2023 г.
6. Синдром Ваарденбурга. Доступно по: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/Waardenburg-syndrome>. Ссылка активна на 11 марта 2023 г.
7. Альбинизм. Общие сведения. Диагностика альбинизма. Доступно по: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/albinism>. Ссылка активна на 15 марта 2023 г.
8. Распространённость альбинизма среди людей. Доступно по: <https://vrachi74.ru/articles/844/>. Ссылка активна на 20 марта 2023 г.
9. Самая большая семья альбиносов в мире. Доступно по: <https://bigpicture.ru/samaya-bolshaya-semya-albinosov/>. Ссылка активна на 21 марта 2023 г.
10. Люди альбиносы: особенности и последствия. Доступно по: <https://merilin-clinic.ru/zdorove/что-такое-albinizm-u-cheloveka-prichiny-simptomu-i-osobennosti-zabolevaniya>. Ссылка активна на 23 марта 2023 г.

РОМАНОВА Е.Л.

АССОЦИАЦИИ ПСОРИАЗА И ЗАВИСИМОСТЕЙ
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
Научный руководитель – д.м.н., доцент А.В. Шабалдин

ROMANOVA E.L.

ASSOCIATIONS OF PSORIASIS AND DEPENDENCES
Kemerovo State University
Supervisor: MD., Professor, A.V. Shabaldin

Введение

В литературе широко обсуждается вопрос об ассоциативных связях зависимостей с псориазом. Более исследованы такие зависимости, как употребление алкоголя и курение [1,2], в то время как данные о других зависимостях, таких как азартные игры и наркомания, встречаются редко [3].

Исследования показывают, что пациенты с псориазом имеют большую вероятность нескольких видов зависимостей по сравнению с репрезентативными выборками, включая ежедневное курение (30,3% против 15,1%) [4], алкогольную зависимость (8,6% против 3,1%) [4], патологические азартные игры (1,2% против 0,2%) [5], и легальное или нелегальное злоупотребление наркотиками (6,0% vs. 3.2%-5.2%) [5]. Повышенная психическая нагрузка, связанная с кожными заболеваниями может играть важную роль в этой ассоциации [6,7].

Цель исследования – по данным литературных источников изучить ассоциации и зависимостей.

Материалы и методы исследования

Теоретический анализ современной научной и научно-методической литературы.

Результаты и их обсуждение

Доля больных псориазом, которые в настоящее время курят широко варьируется в литературе, от 14,0% до 51,3% [1]. В исследованиях, проведенных в Турции с участием 133 пациентов с псориазом, была выявлена привычка курения [8]. В данном исследовании показано, что курение увеличивает PASI у пациентов с псориазом, а также риск умеренного/тяжелого псориаза и поражения ногтей.

Основной механизм связи между псориазом и курением не ясен. Однако существует множество теорий, объясняющих эту связь [9]. Сигаретный дым увеличивает окислительный стресс и вредные свободные радикалы; препятствует важным сигнальным путям, участвующим в патогенезе псориаза, таким как ядерный фактор каппа В (NF-κB) и янускиназа/преобразователи сигнала и активаторы транскрипции (JAK-STAT) [10]. Никотин в сигаретах также увеличивает высвобождение многих цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-12, фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-2 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, которые играют важную роль в патогенезе псориаза [10]. Также было показано, что сигаретный дым может модифицировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, который является важным фактором ангиогенеза при псориазе [11]. Было показано, что курение увеличивает риск вульгарного псориаза [12,13], а также ладонно-подошвенного пустулезного псориаза [14]. Установлено, что положительный семейный анамнез и стресс являются также факторами, увеличивающими риск каплевидного псориаза [15]. Псориатическое поражение ногтей наблюдается у 15-79% пациентов с псориазом, а поражение ногтей увеличивает риск псориатического артрита [16]. Британскими учеными показано, что курение негативно влияет на соблюдение режима лечения пациентами с псориазом [17,18]. У пациентов с псориазом курение было определено как фактор риска неадекватного ответа на лечение анти-ФНО [19]. Связь между курением и лечением у

пациентов с псориазом сложна, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить эту связь. Выяснение привычки к курению и поддержка отказа от курения могут внести вклад в борьбу с негативными последствиями псориаза.

В одном из систематических обзоров сообщалось, что у пациентов с псориазом распространенность алкогольной зависимости составляет от 11,1% до 28,0% [10]. Алкоголь может ускорить начало псориаза [20] и может усугубить псориаз и помешать лечению псориаза [21]. Чрезмерное употребление алкоголя было связано с повышенным риском псориатического артрита у женщин [22]. Учеными установлено неблагоприятное влияние алкоголя на течение псориаза [21] и на психологическое благополучие пациентов с псориазом [23]. К Adamzik с соавторами [24] в своей обзорной статье отметили, что пациенты с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, чаще страдают от заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, и имеют более высокий уровень смертности. Ученые полагают, что чрезмерное употребление алкоголя может вызывать системное воспаление и быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии. E. Brenaut с соавторами [25] в своем систематическом обзоре, ссылаясь на большое количество публикаций, отмечают, что пациенты с псориазом, по-видимому, потребляют больше алкоголя по сравнению с контрольной группой; тем не менее, необходимы дальнейшие исследования. Употребление алкоголя может отвлекать от психологических проблем пациентов с псориазом, которые избегают социальной активности из-за страха негативной оценки [26]. Алекситимия была значимо связана с алкоголем, что согласуется с результатами исследований с участием пациентов с псориазом (например, Sampogna et al., 2017) и другими популяциями [27,28]. В исследовании Kirby et al. [24] показано, что алкоголь был значительно связан с тревогой. Имеются исследования, подтверждающие связь между алкоголем, настроением и тревожными расстройствами [29].

Немецкими учеными проведено изучение интернет-зависимости и наркотической зависимости у больных псориазом [30]. В исследовании участвовало 502 пациента. В целом, 3,8% пациентов продемонстрировали патологическое интернет-поведение, а 2,0% имели пограничное и патологическое интернет-пользование. Сообщается, что с возрастом интернет-зависимость уменьшается [31]. Около 15,0% участников продемонстрировали, низкий уровень злоупотребления наркотиками, при этом положительные результаты при скрининге на наркоманию у 6,0%. При рассмотрении других изученных зависимостей данные ограничены одним исследованием, включающим 102 пациента из одной университетской больницы [3]. Авторы обнаружили более высокие показатели для компульсивных азартных игр (2,0% против 1,2%), и

наркотической зависимости (1,0% против 2,4%; порог адаптирован к Zink et al.) [3]. Поскольку не было значительных различий в отношении возраста и тяжести псориаза, результаты подчеркивают необходимость дальнейшего уточнения и проведения исследований в этом направлении.

Вывод. Таким образом, зависимости, по-видимому, распространены среди пациентов с псориазом. Проведенный анализ публикаций подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований и стандартизированного скрининга для раннего выявления зависимостей при оценке тяжести псориаза и их своевременного лечения.

Литература / References:

1. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, et al. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis//Br J Dermatol.- 2014. - 170. - P. 304-14.
2. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review//J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2013 - 27. - P. 30-5.
3. Zink A, Herrmann M, Fischer T, et al. Addiction: an underestimated problem in psoriasis health care// J Eur Acad Dermatol Venereol.- 2017. - 31. - P. 1308-15.
4. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz N-N, et al. The use of alcohol, tobacco, illegal drugs and medicines//Dtsch Arztebl Int.- 2019. - 116. - P. 577-84.
5. Erbas B, Buchner UG. Pathological gambling: prevalence, diagnosis, comorbidity and intervention in Germany// Dtsch Arztebl Int.- 2012. - 109. - P. 173-9.
6. Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, et al. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study// Br J Dermatol 2019. - 180. - P. 116-21.
7. Schielein MC, Tizek L, Schuster B, et al. Always online? Internet addiction and social impairment in psoriasis across Germany//J Clin Med. - 2020. - 9. - P.1818.
8. Yıldız Hayran, Başak Yalçın Smoking habits amongst patients with psoriasis and the effect of smoking on clinical and treatment-associated characteristics: A cross-sectional study// International Journal of Clinical Practice 2020 –Volume 75, Issue 2 e13751 <https://doi.org/10.1111/ijcp.13751>
9. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms //Br J Dermatol. - 2011.- 165. - P.1162-1168.
10. Brenaut, E., Horreau, C., Pouplard, C., Barnette, T., Paul, C., Richard, M. A., Misery, L. Alcohol consumption and psoriasis: A systematic literature review//Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2013. - 27(3). - P. 30–35.

11. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. //Nat Rev Cardiol. – 2013. - 10. - P. 219-230.
12. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management//Arch Dermatol. - 2005. - 141:1527. - P. 1534.
13. Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults// Dermatology. - 2008. - 216:40. - P.45.
14. Miot HA, Miot LDB, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study// J Eur Acad Dermatol Venereol. -2009. - 23. - P. 1173-1177.
15. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study// J Am Acad Dermatol. - 2001. - 44. - P. 433-438.
16. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis// J Eur Acad Dermatol Venereol. -2009. - 23. - P. 15-21.
17. Zaghloul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment// Arch Dermatol. - 2004. - 140. - P. 408-414.
18. Chan SA, Hussain F, Lawson LG, Ormerod AD. Factors affecting adherence to treatment of psoriasis: comparing biologic therapy to other modalities// J Dermatolog Treat. - 2013. - 24.- P. 64-69.
19. Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study// J Dermatolog Treat. - 2014. - 25. - P. 73-74.
20. Qureshi, A., Dominguez, P. L., Choi, H., Han, J., & Curhan, G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: A prospective study// Archives of Dermatology - 2010. - 146. - P. 1364–1369. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.204>.
21. Smith, K. E., & Fenske, N. A. Cutaneous manifestations of alcohol abuse// J. of American Academy of Dermatology.- 2000. - 43. - P. 1–16. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.104512>.
22. Wu, S., Cho, E., Li, W. Q., Han, J., & Qureshi, A. A. (2015). Alcohol Intake and risk of psoriatic arthritis in women//Journal of Rheumatology. - 42(5). – P. 835–840.
23. Kirby, B., Richards, H. L., Mason, D. L., Fortune, D. G., Main, C. J., & Griffiths, C. E. M. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis // British Journal of Dermatology.- 2008. - 158. - P. 138–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08299.x>
24. Adamzik, K., McAleer, M. A., & Kirby, B. Alcohol and psoriasis: Sobering thoughts. //Clinical Dermatology.- 2013. - 38(8). - P. 819–822. <https://doi.org/10.1111/ced.12013>.

25. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review// J Eur Acad Dermatol Venereol.- 2013. - 27. - P. 30-5.
26. Buckner, J. D., & Heimberg, R. G. Drinking behaviours in social situations account for alcohol-related problems among socially anxious individuals//Psychology of Addictive Behaviours.- 2010. - 24. - P. 640–648. <https://doi.org/10.1037/a00209868>.
27. Betka, S., Pfeifer, G., Garfinkel, S., Prins, H., Bond, R., Sequeira, H., ... Critchley, H. How do self-assessment of alexithymia and sensitivity to bodily sensations relate to alcohol consumption? Alcoholism// Clinical and Experimental Research. – 2018. - 42. - P. 81–88.
28. Ghorbani, F., Khosravani, V., Bastan, S. F., & Ardakani, J. A. The alexithymia, emotion regulation difficulties, positive and negative affects and suicidal risk in alcohol-dependent outpatients//Psychiatry Research. - 2017. - 252. - P. 223–230.
29. Rodgers, B., Korten, A. E., Jorm, A. F., Jacomb, P. A., Christensen, H., & Henderson, A. S. Non-linear relationships in associations of depression and anxiety with alcohol use// Psychological Medicine. - 2000. - 30. - P. 421–432
30. Maximilian C. SCHIELEIN, Linda TIZEK, Lisanne KNOBLOCH, Dirk MAAßEN, Tilo BIEDERMANN, Alexander ZINK. Psoriasis and addiction: assessing mental health based on a cross-sectional study in Germany//Eur J Dermatol. - 2021. - 31(6). - P. 722-9.
31. Rumpf H-J, Vermulst AA, Bischof A, et al. Occurrence of internet addiction in a general population sample: a latent class analysis// Eur Addict Res. - 2014. -20. - P. 159-66.

**СЕКЦИЯ «НЕВРОЛОГИЯ, НЕЙРОХИРУРГИЯ. МЕДИЦИНСКАЯ
ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ»**

**ОЛЕНДЕР А.В., ПЕРВУШКИНА А.С.
СИНДРОМ ВСТРЯХНУТОГО РЕБЕНКА**

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – ассистент В.А. Гончаренко

OLENDER A.V., PERVUSHKINA A.S.
SHAKEN BABY SYNDROME
Department of Ophthalmology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor – assistant V.A. Goncharenko

Введение

Данная тема имеет высокую актуальность в связи со сложностью дифференциальной диагностики. Данные литературы о частоте и исходах случаев синдрома «ShakenBaby» свидетельствуют о потенциальной опасности даже малейшей встряски младенца. Своевременная постановка диагноза определяет тактику и эффективность лечения. Сложность диагностики заключается в неспецифичности и полиморфности симптомов.

Материалы и методы

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, а также научных статей, публикаций в материалах конференций, клинических исследований, раскрывающих проблему синдрома «ShakenBaby».

Результаты и их обсуждение

Синдром встрянутого ребенка (СВР), синдром «ShakenBaby» - симптомокомплекс травматического повреждения головного мозга, которое приводит к серьезным последствиям и инвалидизации ребенка в раннем возрасте. У большинства грудных детей с синдромом встрянутого ребенка сохраняются стойкие неврологические нарушения, более 25% случаев заканчивается летально [1].

Основной причиной, приводящей к Синдрому встрянутого ребенка, является сам факт тряски младенца. Стресс, длительный плач ребенка, отсутствие сна и навыков ухода за младенцем у родителей – факторы, которые в совокупности могут приводить к смертельным травмам у детей.

"Родители могут оставить плачущего ребенка одного в кроватке, надеясь, что он успокоится самостоятельно, или решают потрясти его; при этом родитель берет ребенка за плечи или подмышки и начинает интенсивно встряхивать, что вызывает резкое движение головы младенца"[1].

Травмировать ребенка могут не только родители, а также любые лица, ухаживающие за ребенком.

Billmire and Meyers утверждают, что, как правило, такие повреждения не сопровождаются переломами черепа, но 95% тяжелых внутричерепных травм и 64% всех повреждений головы у детей младше 1 года были результатом насилия [2].

Во втором триместре беременности продолжает свое непрерывное развитие центральная нервная системы ребенка.

В раннем постнатальном периоде отмечается быстрый рост мозга, который отражает процессы созревания, включая возрастание количества нейронов, увеличение размеров дендритов и миелинизацию. На момент рождения у ребенка насчитывается приблизительно 1 млрд нейронов, каждый из которых может участвовать в организации около 15 000 синапсов, большинство из которых развивается в первые три года жизни. Это объясняет скудные клинические проявления травмы мозга,

возникающей в критический период его развития [1].

Из-за особенностей в анатомическом строении головы и черепа у младенцев риск получения травмы особенно высок. У детей первого года жизни голова - самая большая часть тела, которая составляет примерно 10-15% от всей массы. Наличие швов и большого родничка облегчают прохождение головки через родовые пути, создают условия для быстрого роста мозга в течение первых лет жизни, кости черепа тонкие, не полностью окостеневшие. Подвижность нефиксированной головы ребенка во всех направлениях обусловлена слабостью неразвитых мышц и связок шеи. В совокупности эти факторы делают младенца особенно восприимчивым к физическим воздействиям и развитию СВР.

Незафиксированная голова ребенка при сильной тряске раскачивается, при этом линейные и ротационные силы воздействуют на мозг. Эти силы нарушают ликвородинамику, целостность сосудов, вызывая субарахноидальные или субдуральные кровотечения, ведут к диффузно-аксональной травме [1].

Субдуральное и субарахноидальное кровоизлияния - наиболее распространенный морфологический субстрат внутричерепной травмы при СВР. Внутричерепные кровоизлияния могут иметь как одностороннюю, так и двустороннюю локализацию. Диффузное аксональное повреждение, возникающее вследствие ускорительно-замедлительных движений, встречается нечасто. Двусторонние кровоизлияния в сетчатку и клетчатку глазниц были отмечены в 85% случаев. [1].

Чаще всего травма происходит при тряске поднятого младенца за плечи или под руки, в результате этого случается сдавление грудной клетки, что в свою очередь может препятствовать оттоку венозной крови от сосудов головы и шеи, увеличивая интратетинальное давление и стимулируя кровотечение из сосудов сетчатки. Таким образом, силы, возникающие во время сильной тряски ребенка, намного больше, чем связанные с его игровой активностью [3].

При отсутствии достоверного анамнеза, диагностика СВР представляет существенные трудности. Клиническая картина часто трактуется как проявление других заболеваний, в частности, инфекций. Проявление симптомов преимущественно обусловлено генерализованным отеком головного мозга и носит вторичный характер по отношению к травме. Симптомы при СВР достигают своего пика в основном через 4-5 часов после травмы.

На СВР могут указывать следующие признаки и симптомы: изменение сознания ребенка, сонливость в сочетании с раздражительностью, синкопальные состояния, расширенные зрачки с отсутствием реакции на свет, рвота, нарушение дыхания, переломы ребер, аномально низкое артериальное давление, напряженный родничок, менингеальная поза. Также для синдрома травматической тряски ребенка

характерны кровоизлияние в сетчатку, субдуральное или субарахноидальное кровоизлияния, выявляемые дополнительными методами исследования [1].

Перед началом диагностики необходимо собрать подробный анамнез, чтобы подтвердить вероятность насилия в отношении ребенка.

Лабораторные исследования при СВР малоинформативны из-за отсутствия специфических маркеров. Лейкоцитоз наблюдается почти в 50% случаев. Биохимический анализ крови обычно в пределах нормы, но возможен ацидоз. Анализ спинномозговой жидкости может выявить наличие крови в случае субарахноидальное кровоизлияние [1].

Нейровизуализация является основным, наиболее информативным методом, используемым для диагностики СВР. Компьютерная томография (КТ) играет важную роль в диагностике черепно-мозговых травм у детей и помогает принять правильное решение в экстренных ситуациях [1]. Первичное КТ-исследование должно проводиться без внутривенного контрастирования. Неконтрастная компьютерная томография головы обычно является начальной рентгенологической оценкой предполагаемой травмы головы, позволяющей выявить наличие субдурального или субарахноидального кровоизлияния, участков ишемии, отека головного мозга и наличие скоплений крови лучше всего выявляется с помощью томографии [4]. КТ необходимо повторить спустя определенный интервал времени или при быстром прогрессировании неврологической симптоматики [1].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается дополнением к КТ из-за ее недостаточной универсальности. МРТ может помочь дифференцировать хроническое субдуральное и субарахноидальное кровоизлияние, выявить подострое субдуральное кровотечение, кровоизлияние в сетчатку и гипоксически-ишемические повреждения, а также позволяет обнаружить более тонкие признаки, такие как разрывы паренхимы, повреждения позвоночника и области кранио-verteбрального сочленения [5]. МРТ проводится на 2–3-й день, для более точной диагностики характера повреждения паренхимы головного мозга [1].

В последнее время диффузионно-взвешенная визуализация играет важную роль в диагностике СВР. Она демонстрирует ишемию головного мозга в течение нескольких минут после начала и позволяет отличить острый инфаркт от хронического. Изменения можно заметить раньше, чем при обычной компьютерной томографии или МРТ. В настоящее время это наиболее чувствительный и специфический метод выявления морфо-функциональных изменений при СВР, в связи с чем МРТ с диффузионно-взвешенными последовательностями следует проводить одновременно с компьютерной томографией [6].

Рентгенография скелета, включая длинные кости конечностей, череп, позвоночник и ребра должна быть проведена, как только позволит

состояние ребенка. Рентгеновское исследование с использованием специального укладочного оборудования поможет обнаружить скрытые переломы. У некоторых пациентов повторное исследование скелета требуется через две недели, чтобы выявить ранее не диагностированные переломы до их консолидации [1].

Консультация офтальмолога имеет решающее значение для диагностики СВР и должна быть проведена в течение 24 часов после травмы, поскольку небольшие или поверхностные кровоизлияния часто быстро регрессируют [7]. Офтальмологическое обследование и фундоскопия с расширением зрачка имеют основополагающее значение для исследования сетчатки и выявления кровоизлияния [8]. С помощью прямой офтальмоскопии выявляются ретинальные проявления СВР. Отек соска зрительного нерва, связанный с повышением внутричерепного давления, и ретинальное кровоизлияние в виде интенсивных распространенных пятен являются диагностическими критериями СВР [1].

Случайная черепно-мозговая травма (эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное, мозжечковое и паренхиматозное кровоизлияние), васкулит, артериовенозная мальформация, инсульт, опухолевые состояния, нарушения обмена веществ, заболевания соединительной ткани, несовершенный остеогенез, глутаровая ацидурия и дефицит витамина К должны быть включены в круг дифференциальной диагностики [5].

Дифференциально-диагностические признаки между жестокой (преднамеренной) травмой головы и случайной травмой головы следующие. Чаще встречается при жестокой травме головы: кровоизлияние в сетчатку, двусторонние судороги, повышение внутричерепного давления без перелома черепа, субдуральное кровоизлияние, множественные кровоизлияния, кровоизлияния смешанной плотности. Для случайной травмы головы характерны кровоизлияние в сетчатку, односторонний отек кожи головы и кровоподтеки, изолированный перелом черепа, эпидуральное кровоизлияние [9].

Причины кровоизлияний в сетчатку у детей разнообразны и многочисленны. Большинство причин, таких как коагулопатии, лейкемия, гипер / гипонатриемия или анемия, легко диагностируются с помощью анамнеза, лабораторных исследований, осмотра глаз или системного физического обследования и, за исключением лейкемии, редко вызывают более нескольких кровоизлияний в заднем полюсе, обычно интравитреальных и преретинальных. У пациентов с лейкемией кровоизлияния, обычно интравитреальные, регистрировались в 49% случаев, обычно в заднем полюсе, но некоторые также документировались на периферии. Эти кровоизлияния часто связаны с очевидной лейкозной инфильтрацией сетчатки.

Глутаровая ацидурия I типа (GA1), нарушение метаболизма органических кислот, вызванное мутациями в гене глутарил-КоА-

дегидрогеназы, является известным имитатором синдрома жестокого обращения с детьми. Это может вызвать субдуральное кровоизлияние вместе с кровоизлиянием в сетчатку после незначительной травмы головы. Диагноз устанавливается на основании специфических неврологических и нейрорадиологических данных, которые отличаются от тяжелой черепно-мозговой травмы, вместе с соответствующим системным метаболическим тестированием. Кровоизлияния почти всегда незначительны и ограничены задним полюсом [10,11].

Распространенной причиной кровоизлияния в сетчатку у детей являются нормальные роды, которые могут привести к обширной геморрагической ретинопатии. До 50% нормальных доношенных детей, обследованных в первые 24 часа жизни, могут иметь кровоизлияния в сетчатку. Они чаще всего возникают после вакуумной экстракции (75%), самопроизвольных физиологических родов (33%) и кесарева сечения (6,7%). Кровотечения в форме пламени регрессируют в течение 7 дней после родов, а внутриретиальные точечные кровотечения - обычно в течение месяца [12].

Перипапиллярные кровоизлияния могут быть связаны с отеком сосочков - неспецифическим маркером повышенного внутричерепного давления. У жертв жестокой травмы головы, характеризующейся многократным ускорением-замедлением с ударом головой или без него, редко бывает отек сосочков, даже при наличии повышенного внутричерепного давления. Когда они присутствуют, их, как правило, немного, интратинально или преретинально, и они ограничены задним полюсом, в частности, перипапиллярной областью.

Первая помощь, своевременность ее оказания имеют большое значение в формировании прогноза заболевания. Необходимо немедленно вызвать скорую медицинскую помощь. Если ребенок перестал дышать, то до ее приезда нужно провести сердечно-легочную реанимацию. При возникновении рвоты голову ребенка следует повернуть в сторону, чтобы предотвратить удушье или аспирацию, если только не подозревается повреждение спинного мозга, в этом случае ребенок должен быть повернут на бок с фиксацией области шеи. При поступлении в стационар необходимо провести дифференциальную диагностику. В диагностическую команду входят детский реаниматолог, врач-рентгенолог, детский нейрохирург и/или детский невролог, детский офтальмолог и педиатр, специализирующийся на детской насильственной травме [13].

Первоначальное лечение детей заключается в поддержании функции дыхания и кровообращения пациента. Дети без нарушений сознания могут лечиться с помощью поддерживающей терапии. Пациентам с умеренными нарушениями сознания, тяжелой дыхательной недостаточностью или

колебаниями гемодинамики может потребоваться расширенное лечение для обеспечения адекватной оксигенации и вентиляции.

Неотложная помощь при тяжелой черепно-мозговой травме заключается в лечении первичной черепно-мозговой травмы и профилактике состояний, которые приводят к вторичной черепно-мозговой травме. При первоначальном мониторинге жизненно важных показателей важно контролировать внутричерепное давление для предотвращения вторичной черепно-мозговой травмы. Основным методом является гипервентиляция для поддержания P_aCO_2 в пределах 25-30 мм рт. ст. Рекомендуется проводить капнографию для контроля конечного уровня углекислого газа, чтобы избежать чрезмерной гипервентиляции и гипокапнии, приводящих к сужению сосудов и снижению церебральной перфузии. Поднятие головы пациента на 30° - вспомогательный способ улучшить венозный возврат, оптимизировать церебральное перфузионное давление и снизить внутричерепное давление без нарушения мозгового кровотока [14].

Эпилептические приступы могут возникать на любой стадии клинического течения. Для ухода за такими пациентами показан непрерывный мониторинг электроэнцефалографии на ранних стадиях после поступления, поскольку нередко неконвульсивные припадки [15].

Для контроля внутричерепного давления может быть использование мониторирования. Целью контроля внутричерепного кровообращения является поддержание внутричерепного давления ниже 20 мм рт. ст. и минимального церебрального перфузионного давления выше 40 мм рт. ст. Можно ввести 3% гипертонического раствора (2-6 мл / кг), затем 0,1–1 мл / кг / час до достижения верхнего предела осмолярности сыворотки 360 или уровня натрия 155 г / дл. Другим вариантом является маннит (0,25–1 г / кг) внутривенно каждые 4-6 ч с верхним пределом осмолярности сыворотки 320 [16].

Пациентам с персистирующей внутричерепной гипертензией может потребоваться седативное лечение барбитуратами, которые снижают внутричерепное давление за счет снижения церебрального метаболизма, что приводит к уменьшению мозгового кровотока.

Терапевтическая гипотермия снижает метаболические потребности мозга, воспаление, острые судороги и гибель клеток. Поэтапная гипотермия проводится для поддержания температуры тела между $32^\circ C$ и $33^\circ C$ в течение 48 часов, а иногда нервно-мышечная блокада помогает предотвратить фибрилляции [17].

Декомпрессивная краниоэктомия показана при прогрессировании отека головного мозга и отсутствии реакции на предшествующую терапию. Эта хирургическая процедура включает удаление части черепа, что позволяет уменьшить отек мозга, чтобы ограничить вторичную черепно-мозговую травму [18].

Субдуральная гематома с критическим смещением вещества головного мозга (масс-эффектом) является показанием к ее хирургическому удалению.

Кроме изложенного выше, по мере регресса симптомокомплекса острого периода, при сохраняющейся неврологической симптоматике показаны физиотерапия и лечебная физкультура, а при обнаружении речевых нарушений – логопедическое лечение [1].

Естественно, что основой профилактики синдрома встрянутого ребенка является работа с родителями. Даже на этапе подготовки к родам начинающим родителям необходимо посещать курсы по формированию навыка ухода за ребенком, сопровождения его развития, обучению воспитанию детей, социальной поддержке и родительской устойчивости. Участковый педиатр также должен в ходе первичного патронажа к новорожденному или при последующих патронажах в течение первого месяца жизни предостеречь родителей от тряски ребёнка. Это особенно актуально, если в семье появился первый ребёнок или мама ухаживает за ребёнком одна, без помощи родственников [1,19,20].

Выводы

Жестокая травма головы обычно означает повреждение внутричерепного содержимого и/или черепа у младенцев в возрасте до пяти лет в результате сильной тряски или удара тупым предметом. Последствия могут быть переменными от полного выздоровления до серьезной черепно-мозговой травмы и смерти.

Травмы мозга и головы являются одной из распространенных причин смерти от травм у детей раннего возраста. Ранняя диагностика очень важна, но может быть затруднена. Медицинские работники могут не распознать признаки и симптомы, так как часто внешние признаки травмы головы или плохого обращения отсутствуют.

Решение проблемы предотвращения травм головы в результате плохого обращения с ребенком заключается в том, чтобы обучить лиц, осуществляющих уход, избегать случаев травмы головы в детстве в результате плохого обращения, а также обучить медицинских работников распознавать признаки и симптомы. Профилактическая психиатрическая помощь и психологическая поддержка - лучший способ снизить уровень жестокого обращения с детьми.

Литература/Reference:

1. Румянцев А.Г., Древаль О.Н., Фениксов В.М. Синдром «ShakenBaby»: диагностика, лечение, профилактика // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т.2, №2. С. 23-29.

2. Billmive M.E., Myers P.A. Serious head injury in infants: accident or abuse? Pediatrics, 1985; 75: 340–2.

3. Reiber G.D. Fatal falls in childhood. How far must children fall to sustain fatal head injury? Report of cases and review of the literature. *Am.J. Forensic Med. Pathol.*, 1993; 14: 201–4.

4. Жирар Н., Брюнель Х., Дори-Лотрек П., Шаброль Б. Нейровизуализационные дифференциальные диагнозы с травмой головы. *Педиатр. Radiol.* 2016; 46:603-614. doi: 10.1007/s00247-015-3509-3.

5. Детская травма головы от жестокого обращения // PubMed URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424091/#bib18> (дата обращения: 21.04.2020).

6. Нишимото Х. Недавний прогресс и будущие проблемы в лечении травм головы, связанных с жестоким обращением. *NeurolMed (Токио)* 2015; 55:296-304.

7. Джойс Т., Хьюкер М.Р. Издательство StatPearls; Остров сокровищ (Флорида): 2019, 11 февраля. Детская травма головы от жестокого обращения (синдром встрянутого ребенка). *StatPearls*.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499836/#_article-28960_s8

8. Левин А. В. Кровоизлияние в сетчатку при травме головы от жестокого обращения. *Педиатрия.* 2010; 126:961–970.

9. Бехтель К., Стессель К., Левенталь Дж.М., Огл Э., Тиг Б., Лавиетес С. Характеристики, которые отличают случайную травму от травмы от жестокого обращения у госпитализированных маленьких детей с травмой головы. *Педиатрия.* 2004; 114:165–168.

10. Уорнер Н., Кэтрин М. Маккенс и др., Алекс В. Левин, Глазные проявления жестокого обращения с детьми. Глаз при системных заболеваниях у детей, 10.1007/978-3-319-18389-3, (91-108), (2017).

11. Бхардвадж Г., Марк Б. Джейкобс и др. Фотографическая оценка кровоизлияний в сетчатку при травме головы у младенцев: исследование детской геморрагической ретинопатии. / *Журнал Американской ассоциации детской офтальмологии и косоглазия*, 10.1016 / *j.jaapos*.2016.11.020, 21, 1, (28-33. e2), (2017).

12. Миан М., Шах Дж., Далпиаз А. и др. Синдром встрянутого ребенка: обзор, патология плода и ребенка, 10.3109/15513815.2014.999394, 34, 3, (169-175), (2015).

13. American Academy of Pediatrics Committee of Child Abuse and Neglect: Shaken baby syndrome: Rotational cranial injuries – Technical report. *Pediatrics*, 2001; 108–206–210.

14. Беннетт Т.Д., Рива-Кэмбрин Дж., Кинан Х.Т. и др. Различия в мониторинге внутричерепного давления и исходы при детской черепно-мозговой травме. *ArchPediatrAdolescMed.* 2012; 166:641-647.

15. Хасбани Д.М., Топджян А.А., Фрисс С.Х. и др. Несудорожные электрографические припадки часто встречаются у детей с жестокой травмой головы. *PediatrCrit Care Med.* 2013;14: 709-715.

16. Чеснат Р.М., Темкин Н., Карни Н. и др. Исследование мониторинга внутричерепного давления при черепно-мозговой травме. N Английский J Med. 2012; 367:2471-2481.

17. Адельсон П.Д. Гипотермия после детской черепно-мозговой травмы. J Нейротравма. 2009; 26:429–436.

18. Чо Д.Ю., Ван Ю.К., Чи К.С. Декомпрессивная трепанация черепа при остром синдроме встряхивания / удара ребенка. Педиатр-нейрохирург. 1995; 23:192-198.

19. Сырчин Э.Ф., Разин М.П. Синдром «SHAKENBABY» // Детская хирургия. 2013. №4. С.44-46.

20. Шауэрс Дж. “Не тряси ребенка”: эффективность программы профилактики. Жестокое обращение с детьми Negl. 1992; 16: 11-8.

**ШАЙХИСЛАМОВА М.Х.
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕСТРУКТИВНЫХ
ТЕНДЕНЦИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ
УХОДОВ И БРОДЯЖНИЧЕСТВА**

*Кафедра психиатрии, медицинской психологии и психотерапии
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, г. Ташкент,
Республика Узбекистан*

Научный руководитель – к.м.н. С.Б. Бабарахимова

**SHAYHISLAMOVA M.H.
STUDY OF THE FEATURES OF DESTRUCTIVE TENDENCIES IN
ADOLESCENT GIRLS WITH THE SYNDROME OF ESCAPE AND
VAGRANCY**

*Department of Psychiatry, Medical Psychology and Psychotherapy
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Supervisor: PhD S.B.Babarakhimova*

Введение.

Актуальность проблемы исследования личностного профиля подростков с суицидальными тенденциями депрессивного генеза обусловлена трудностями диагностики этих состояний [1]. Суицид в детском и подростковом возрасте является наиболее тяжким проявлением трагической проблемы самоубийств [2]. Депрессивные расстройства подросткового возраста представляют одну из сложнейших медицинских проблем ввиду тяжёлых социальных последствий, к числу которых относятся самоубийства, наркомания и поведенческие девиации [3]. Повышенная опасность осуществления деструктивных тенденций, зачастую несоразмерных выраженности депрессивного аффекта, связана с низким суицидальным порогом и недостаточной психосоциальной зрелостью [4]. Необходимость более серьёзного отношения к

возникновению аутодеструктивных тенденций у детей и подростков обусловлена стремительным ростом случаев самоповреждающего несуицидального поведения среди данного контингента населения [6]. Внутрисемейные взаимоотношения, микроклимат в семье, являются значимыми факторами, формирующими поведение ребенка в семье и социуме, и влияющими на его отношения с другими людьми в будущем [7]. В пубертатном периоде отмечается нарастание депрессивной симптоматики на фоне идей собственной неполноценности и дисморфофобических включений со склонностью к суицидальному поведению, своевременно не диагностированных вследствие неблагоприятного эмоционального микроклимата в семье и отсутствия взаимопонимания между детьми и родителями [8]. В научных трудах большинство исследователей проводят корреляционную взаимосвязь аутоагрессивных тенденций с девиантными и деликвентными формами поведения, социализированными расстройствами поведения [5].

Цель исследования: изучить конституционально-личностные особенности у девочек-подростков с суицидальными тенденциями депрессивного генеза, формирующимися на фоне синдрома уходов и бродяжничества.

Материал и методы: объектом исследования явились 48 девочек-подростков в возрасте 15–19 лет с непсихотическим уровнем психопатологических расстройств, с наличием в клинической картине аутоагрессивных действий, возникающих в структуре синдрома уходов и бродяжничества. В группу вошли пациентки с наличием диагностических критериев социализированного расстройства поведения по МКБ-10–F91.2. Для определения степени выраженности синдрома бродяжничества была использована «Шкала уходов и бродяжничества», тяжесть аффективных расстройств определялась с помощью шкалы Гамильтона, а для определения конституционально-личностных характеристик девочек-подростков был применён тест Шмишека-Леонгарда.

Результаты исследования и обсуждения: при исследовании конституционально-личностных особенностей пациенток с помощью теста Шмишека-Леонгарда было обнаружено, что личностные особенности обследованных не достигали степени психопатии (личностного расстройства), однако во всех случаях можно было отметить акцентуации характера. Среди обследованных демонстративный тип личности встречался у 5 больных (10%), застревающий тип личности у 12 больных (25%), дистимический тип был выявлен в 42% случаев (20 обследованных), тревожно-боязливый тип у 6 больных (12%), в 10% случаев был выявлен эмотивный тип личности. Наибольший процент выявленной акцентуации характера оказался дистимическим типом.

У этих девочек-подростков отмечались такие характерологические черты, как ранимость, впечатлительность, склонность к тревожным

опасениям к утрированному самонаблюдению; рефлексии и длительной фиксации отрицательно окрашенных аффектов. Депрессивное расстройство средней тяжести по шкале Гамильтона было выявлено у 5 пациенток с демонстративным типом личности, которые характеризовались также наличием истерических проявлений в виде склонности к фантазированию, потребности в признании, внешней эксцентричности и оригинальности интересов и увлечений. Вместе с этим, выявлялась изменчивость настроения и черты реактивной лабильности, выраженная потребность нравиться окружающим, демонстративность, яркость эмоциональных проявлений при некоторой их поверхностности, склонность к манипулятивному поведению, эгоцентризм, честолюбие, переоценка собственных способностей. При эмотивном типе личности чаще возникала депрессия средней степени тяжести по шкале Гамильтона (80%), и лишь у 2 пациенток была диагностирована депрессия тяжелой степени. В структуре личности этих пациенток на передний план выступали особенно ярко проявляющиеся признаки аффективной и эмоциональной лабильности, в сочетании с выраженной импульсивностью, склонностью к аутодеструктивным поступкам, а иногда девиациями в сфере влечений, нестабильность при формировании объектных межличностных отношений. Среди всех обследованных тревожно-боязливый тип личности встречался в 12% случаев, и для этих пациенток характерным было развитие депрессии средней степени тяжести с формированием обсессивно-компульсивной симптоматики. В клинической картине наряду с депрессивными симптомами наблюдались навязчивые страхи, сомнения, фиксация на отрицательных воспоминаниях прошлого. В процессе изучения клинической картины синдрома уходов и бродяжничества выявлено, что девочки с гипертимными чертами характера (7%) стали совершать первые побеги из дома в 11 лет, с неустойчивыми (62%) и истероидными чертами (31 %) – в 13–14 лет. Девочки совершали частые побеги на непродолжительное время от 3 до 7 дней. Анализ степени выраженности синдрома уходов и бродяжничества показал, что уходы средней степени тяжести встречались в 69% случаев, уходы легкой степени в 23% случаев, и лишь у 1 пациентки были выявлены уходы тяжелой степени. Исследование выраженности аффективных расстройств по шкале Гамильтона в условиях стационара выявило наличие легкого депрессивного расстройства у 25% пациенток, в 61% случаев - депрессивное расстройство средней степени, у 2 пациенток выявлено депрессивное расстройство тяжелой степени. Исследование развития синдрома уходов и бродяжничества в данной группе пациентов выявил, что аффективные нарушения предшествовали проявлению синдрома и в ряде случаев (69%) возникали задолго до первой попытки ухода из дома. Формирование синдрома бродяжничества происходило на фоне измененного аффекта. В ряде наблюдений, особенно при наличии

психотравмирующих обстоятельств, депрессивная симптоматика была более очерченной, с идеями собственной неполноценности, мыслями и представлениями о смерти (69%), чувством немотивированной вины и нестойкими расстройствами влечений (23%). При наличии значимых психотравмирующих обстоятельств депрессивные состояния имели тенденцию к затяжному течению. Основными факторами, способствовавшими возникновению аутоагрессивного поведения в виде суицидальных мыслей и тенденций у девочек-подростков, были конфликты в семье, проблемы с противоположным полом, смена места жительства и сложности в учебе. В ходе исследования было установлено наличие только суицидальных мыслей у 15% обследуемых, суицидальных мыслей с намерениями и планированием у 42% обследуемых, в 1/3 (33%) случаев пациентки с суицидальными мыслями совершали суицидальные попытки. Эти действия возникали под влиянием следующих провоцирующих факторов: проблемы во взаимоотношениях с противоположным полом (50% случаев), конфликты в семье (25%), конфликты со сверстницами (15%), внутриличностными проблемами (10%). У 60% пациенток со средней степенью тяжести уходов из дома отмечалось демонстративно-шантажное суицидальное поведение, пациентки наносили неглубокие порезы на предплечье, 17% обследуемых совершали самопорезы до ухода из дома, в ряде случаев такое поведение повторялось при последующих уходах из дома. В 10 % случаев самоповреждение было совершено при попытке вернуть пациенток домой. В 21% случаев до первой попытки ухода из дома выраженных эмоциональных расстройств и суицидальных тенденций не наблюдалось, отмечались возникающие время от времени изменения настроения, причинами уходов становилось появление острого стремления к освобождению от стесняющего режима, к перемене обстановки.

Выводы: таким образом, суицидальные тенденции у девочек-подростков с синдромом уходов и бродяжничества являются в основном проблемой поведенческих и связанных со стрессом расстройств, формируются на фоне психопатологических состояний непсихотического уровня, в большинстве случаев имеют демонстративно-шантажный характер и не несут в своей основе истинного намерения покончить жизнь самоубийством.

Список литературы

1. Abdullaeva V.K., Abbasova D.S. et al. Predict depressive disorders at the earliest stages of its formation in adolescents”/Annali d/ Italia (2020) VOL 1, No 7; pp 15-18.
2. Abdullaeva V.K., Babarakhimova S.B. Analisis of psychosocial factors in development of suicidal tendencies at adolescents / Central Asian Journal of Pediatrics 2 (1), 201-204, 2019

3. Babarakhimova S.B., Abdullaeva V.K., Abbasova D.S., et al. Relationship of personal characteristics in adolescents with suicidal tendencies // NJD-i-science. VOL 2, No 40 (2020) pp. 19-22
4. Babarakhimova S.B., Abdullaeva V.K., Abbasova D.S., et al. Research of influence personal characteristics in adolescents in development types of suicidal tendencies // Austria-science. VOL 1, No 24 (2019) pp. 16-18
5. Babarakhimova S.B., Sharipova F.K. Efficacy using the psychology and pedagogical help to teenagers with diabetes of the 1st type // Education and Psychology. No 3 (2017) pp. 77-801
6. Babarakhimova S.B., Sharipova F.K. The psychology and pedagogical help to teenagers with diabetes of the 1 type // Personality in Changing World: Health, Adaptation, Development. No 3 (18) 2017, pp. 381-390
7. Matveeva A.A., Sultonova K.B., Abbasova D.S. et al. Optimization of psycho-diagnostics of emotional states // Danish Scientific Journal. VOL 3, No 5(2020) pp.24-27
8. Nurkhodjaev S., Babarakhimova S., Abdullaeva V. Early Detection and Prevention of Suicidal Behavior in Adolescents – Indian Journal of Forensic medicine & Toxicology. VOL 14, No 3(2020) pp.7258-7263

СЕКЦИЯ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ. ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ»

АЛКАЕВА А.И.

КЕРАТОКОНУС. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. доцент Г.Г. Басова

ALKAEVA A.I.

Keratoconus. New treatment options. Social rehabilitation

Department of Ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

В XXI веке проблема такого заболевания как кератоконус приобретает особую актуальность. На протяжении длительного времени активно ведутся исследования по изучению данного заболевания, подбору методов лечения и социальной реабилитации больных. Ежегодно отмечается рост числа первичных кератэктазий, чаще у лиц молодого трудоспособного возраста, что требует применения современных методов диагностики с использованием высокотехнологичного оборудования для ранней диагностики и своевременного лечения [1].

Кератоконус (КК) впервые был описан немецким врачом Бурхардом Маухартом в 1748 г. В 1854 г. Джон Ноттингем опубликовал подробную статью о КК, отделив его от других эктазий роговицы. Название болезни становится общепринятым с появлением работы «По поводу лечения кератоконуса» швейцарского офтальмолога Иоганна Хорнера (1869). Методы лечения того времени разрабатываются Альбертом фон Грэфе (1869).

В начале XX в. используют способы консервативного лечения КК с помощью витаминов, антиоксидантов, тканевой терапии. Но на визуальный результат эти методы не влияют. Знаменательным событием в коррекции возникающих аметропий при КК становится изобретение в 1888г. контактной линзы, которую впервые применяет Юджин Кальт.

По данным ВОЗ, патология роговой оболочки среди общего числа всех заболеваний глаза составляет около 25%, причем КК в этой структуре является одной из распространенных (0,01-0,9%) причин слабовидения (Севостьянов Е.Н., 2006; Owens H., 2003). Частота встречаемости КК, по данным различных исследований, колеблется от 1:250 до 1:500 000 населения. Некоторые авторы считают, что частота заболевания зависит от влияния климатических и географических факторов (Карапетян Д.В., 1992; Ltoi M., 1984; Kennedy R.N., et al., J.A., 1986).

Материалы и методы

Использовались литературные данные, посвящённые проблеме кератоконуса. Литературные источники взяты в электронных библиотеках eLIBRARY.ru, <http://www.studmedlib.ru/>

Обсуждение и результаты

По данным Национального Глазного Института США, КК является самой распространённой формой дистрофии роговицы в Соединенных Штатах, примерно 1 на 2000 американцев. Считается, что КК поражает людей независимо от пола или национальности. Данные научной литературы в этом вопросе разнятся. Британское исследование (Pearson A. R. et al., 2000; Fink V. A. et al., 2005; Georgiou T. et al., 2004) говорит о том, что риск заболевания у лиц азиатского происхождения, по сравнению с европеоидами, в 4,4 раза выше. Авторы объясняют это восточной традицией близкородственных браков [1].

В России распространенность КК составляет 1:250 000 населения (Горскова Е.Н., с соавт., 1995). Среди заболевших преобладают мужчины — до 76% случаев. В 83% случаев КК страдают дети, подростки и молодые люди в возрасте до 29 лет. Как правило, КК развивается на обоих глазах, но характер и ход заболевания обычно различаются [1].

M. Itoi (1984), R.N. Kennedy et al. (1986), O.H. Naugen (1992), S. I. Tuft et al. (1994), L. R. Lee et al. (1996) отмечают наличие одностороннего КК в 4,3 — 15% случаев. Е.Н. Севостьянов (1996) в своих исследованиях выявляет монолатеральный КК у 5,3% больных, когда на втором здоровом

глазу эмметропия сохраняется более 5 лет. N. Vechrakis et al. (1994) сообщают, что процесс эволюции КК может затянуться на 20 лет.

Принято считать, что чем в более раннем возрасте диагностируется КК, тем он более бурно развивается и раньше может потребоваться кератопластика. Первая манифестация заболевания происходит в 21 – 37 лет [2]. Международные исследования CLEK (Зотов В.В., 2016), проведенные на материале 1209 пациентов, показывают, что средний возраст пациентов составляет 39 лет, приблизительно 65% находятся в возрастной группе от 30 до 49, 20% — моложе 30 и 15% — старше 50 лет.

У трети пациентов моложе 25 лет отмечаются рубцовые изменения в роговице при длительности диагноза более 8 лет, в группе старше 25 лет — в 2 раза реже. Кератопластика при КК была произведена у 15% пациентов в возрасте до 40 лет, в то время как в группе пациентов старше 40 лет — только у 8% [1].

У 35% пациентов до 35 лет отмечается увеличение кривизны роговицы на 3 дптр за 2 года наблюдения в сравнении с группой пациентов старше 35 лет, в которой эта цифра составляет только 18% [1].

Таким образом, по литературным данным отмечается ежегодный рост числа первичных кератэктазий, преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста, что требует применения современных диагностических методов с использованием высокотехнологичного оборудования для ранней диагностики и своевременного лечения.

Этиология кератоконуса до настоящего времени остается до конца не изученной. При исследовании роговицы выявлено множество биохимических изменений, включающих пониженное содержание коллагена, снижение концентрации или неправильное строение молекул кератин-сульфата, уменьшение общего содержания белка и повышение небелкового материала, а также повышение желатинолитической и коллагенолитической активности, связанное с недостаточностью ингибиторов металлопротеиназ. Результаты исследований, проведенных в последние годы, также указывают на то, что нарушение обмена свободных радикалов и супероксидов в роговицах при КК приводит к образованию деструктивных альдегидов пероксинитритов [1,2].

Применение современных иммуногистохимических и иммуногенетических методов исследования, проведенных на различных популяциях населения, позволило установить взаимосвязь с антигенами главного комплекса гистосовместимости – HLA-I (A, B, C) и HLA-II (DR) классов (Горскова Е.Н., 1998; Adachi W. et al., 2002). Обнаружена повышенная экспрессия генных продуктов - трансмембранной фосфотирозинфосфатазы (LAR) и фактора транскрипции Sp1, имеющих регулирующее влияние на дифференцировку клеток стромы роговицы (Maruyama Y. et al., 2001).

Сегодня большинством ученых признается роль генетических факторов в возникновении КК. Подтверждением тому служит частое сочетание КК с некоторыми наследственными заболеваниями и синдромами человека: амавроз Лебера, синдром Крузона и голубых склер, болезнь Элерса-Данлоса, пигментная дегенерация сетчатки, (Perlman I.M., Zaidman G.W., 1994), а также выявленная семейная наследственность этой патологии органа зрения (Горскова Е.Н., 1998; Driver P.J. et al, 1994) с установленными особенностями течения заболевания между монозиготными и дизиготными близнецами (McMahon T.T. et al., 1999).

Тип наследования КК исследователями характеризуется по-разному: по аутосомно-рецессивному (Pouliquen Y. et al., 1980), аутосомно - доминантному типу (Rabinowitz Y.S., 1998) и по типу, сцепленному с полом (Jacobs D.S., et al., 1993). Ученые едины в одном: КК генетически неоднороден, а его фенотипическое разнообразие означает, что генетический анализ остается сложным процессом и идентификация возможного гена должна продолжаться [1,2,3].

Однако до настоящего времени нет общепринятой и удовлетворяющей современным требованиям классификации первичного КК.

Наибольшее признание специалистов всего мира получила классификация М. Амслера (M. Amsler), предложенная более 50 лет назад. Амслер выделил IV стадии заболевания, а также клинические формы (Балашевич Л.И. с соавт, 2006)

I стадия характеризуется «разряжением» стромы, проявлением нервных волокон роговицы, изменением клеток эндотелия и незначительными увеличением центрального корнеального радиуса.

Во II стадии отмечается появление линий КК, искажение офтальмометрических марок.

В III стадии заболевания присоединяются помутнения боуменовой мембраны и выраженные изменения офтальмометрической картины.

И, наконец, в IV (терминальной) стадии появляются помутнение стромы, изменение десцеметовой оболочки (офтальмометрия часто невозможна).

В настоящее время для диагностики широко используется компьютерная кератотопография, ОКТ (оптическая когерентная томография), конфокальная микроскопия, позволяющие отметить малейшие изменения, происходящие на микроуровне.

В классификации J. Vuxton (1973) за основу деления взяты данные офтальмометрии. Согласно данной классификации I стадия характеризуется радиусом роговицы около 7,5 мм и нерегулярным астигматизмом, II стадия - радиусом от 7,5 до 6,5 мм и дисторсией офтальмометрических марок, III стадия - радиусом менее 6,5 мм и IV стадия - радиусом роговицы менее 5,6 мм соответственно [3].

Титаренко З. Д. (1982) предлагает деление заболевания по степени тяжести. В I и II стадиях имеют место небольшие изменения роговицы (участки «разжижения», утолщенные нервные волокна). В III стадии происходит снижение остроты зрения до 0,1, помутнение роговицы на вершине конуса, линии Фогта. В IV стадии наблюдается резкое снижение остроты зрения (до 0,02), истончение и помутнение роговицы, трещины в десцеметовой оболочке. И, наконец, в V стадии - запущенный КК с почти тотальным помутнением роговицы [4].

Ю.Б. Слонимский (1993) выделяет дохирургическую, хирургическую и терминальную стадии КК. Согласно данной классификации дохирургическая (I) стадия характеризуется снижением остроты зрения, плохо корригируемой очковыми стеклами, но успешно корригируемой КЛ, хирургическая (II) стадия определяется по наличию характерной эпителиопатии и плохой переносимости КЛ, а на терминальной (III) стадии грубые рубцовые процессы приводят к резкому снижению остроты зрения (Абугова Т.Д., 1986).

Однако данные классификации не удовлетворяют требованиям из-за появления разнообразных современных методов лечения.

Особенного внимания заслуживает достаточно обширная классификация КК, предложенная Каспаровым А.А., Каспаровой Е.А. (2000). В ней отражены клиническая форма, стадия заболевания, методы диагностики и лечения. Авторы выделяют хроническую прогрессирующую стадию, включающую раннюю, развитую и далеко зашедшую; острую, делящуюся на начальную и развитую стадии, и осложненную форму заболевания, которая характеризуется наличием подвывиха хрусталика или синдромом Кастровьехо.

Для каждой стадии авторами даны рекомендации по диагностике и лечению. В развитой и далеко зашедшей стадиях при хроническом течении заболевания рекомендуется сквозная кератопластика; при остром течении - интракамеральная аутоцитокинотерапия, бондажное укрепление и введение аутоплазмы. Лечение осложненной формы является симптоматическим и заключается в экстракции катаракты и пластике зрачка [5]

Современная классификация, предложенная Абгуловой Т.Д. (2010), нацелена прежде всего на контактную коррекцию. Данная классификация выделяет четыре стадии заболевания, описывает клинические формы и характер течения.

Для постановки диагноза КК применяются как стандартные методы обследования: опрос, сбор анамнеза, визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, так и специальные [6].

Пациенты предъявляют характерные жалобы на прогрессирующее снижение остроты зрения, двоение, головные боли, отсутствие эффекта от

очковой коррекции. Достаточно специфическим симптомом является монокулярная полиопия.

Основными факторами риска развития КК являются: наследственная предрасположенность, возраст, наличие аллергических заболеваний, нарушений иммунитета, дисбаланс состояния ферментов и их чувствительность к свободным радикалам, перенасыщение организма кортикостероидами, неблагоприятная экологическая обстановка, загрязнение помещений, ультрафиолетовое излучение, воспаление роговицы, некачественные линзы (Edwards M. et al., 2001).

При проведении визометрии учитывается симметричность снижения остроты зрения, наличие миопического астигматизма, выявляемого при рефрактометрии, а также изменение осей цилиндра [7].

Самым ранним биомикроскопическим признаком является верхушечное истончение и выпячивание, расположенные, как правило, книзу от центра зрачка. По мере прогрессирования истончение становится выраженным, формируется апикальный рубец, который начинается в передней части стромы и может продолжаться в более глубоких слоях. Становятся видимыми тонкие линейные стрии, зачастую можно увидеть кольцо Флейшнера, подчеркивающее основание конуса. Это происходит при накоплении гемосидерина в глубоких слоях эпителия роговицы. В далеко зашедшей стадии при взгляде вниз эктазия роговицы приводит к выпячиванию нижнего века, известному как симптом Мансона.

Среди специальных методов ультразвуковая контактная пахиметрия является наиболее старым и хорошо известным методом диагностики КК.

Ранняя диагностика зачастую вызывает у специалистов затруднения, что связано с высокой остротой зрения у пациентов в молодом возрасте, отсутствием характерных жалоб и видимых изменений при биомикроскопии. Это определяет необходимость применения современных методов диагностики, что стало возможным с разработкой программно-аппаратных комплексов, таких как ОКТ, кератотопограф Pentacam, конфокальный микроскоп, аберрометр (Каспарова Е.А., 2003)

Все современные способы лечения КК можно условно разделить на терапевтические и хирургические. Выбор способа определяется в каждом случае индивидуально с учетом клинико-функциональных данных пациента. Целесообразность медикаментозной терапии в лечении данной патологии, основывается на применении антиоксидантов, подавляющих индукцию апоптоза.

Ряд авторов для оптической реабилитации пациентов с КК I стадии предлагает пользоваться очками, пока пациентов удовлетворяет в них острота зрения. При прогрессировании КК подбор эффективной очковой коррекции становится невозможным и пациенту назначается контактная коррекция (Абугова Т.Д., 2010).

Контактные линзы (КЛ) (корнеальные газопроницаемые, склеральные, комбинированные piggy-back дизайны, мягкие) – эффективное средство оптической коррекции больных с КК. Они максимально компенсируют аберрации оптической системы глаза, уменьшают анизейконию, повышают качество ретинального изображения, увеличивают фузионные резервы, запасы относительной аккомодации, снимают спазм, восстанавливают бинокулярность и позволяют добиться высокой остроты зрения даже в далеко зашедших стадиях (Семенова А.Л., 1993). Однако мнения различных авторов расходятся в плане стабилизирующего эффекта от ношения КЛ.

При КК I стадии для стабилизации заболевания применяются кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) [8,9], лазерная термокератопластика, комбинированная методика фототерапевтической (ФТК) и фоторефракционной кератэктомии (ФРК) (Сусликов С.В., с соавт., 2009; Паштаев Н.П., с соавт., 2015).

При КК II-III стадий применяются интрастромальные импланты импортного (интрастромальные роговичные сегменты (ИРС) Ferrara Ring (Kera Vision Ring, Italy), Intacs (Addition Technology Inc., USA), кольца MyoRing (Dioptrix, Австрия)), отечественного производства (ИРС от 90 до 210°, ИРС с длиной дуги 359° (ООО НЭП «Микрохирургия глаза», РФ)) или комбинированные методики имплантации ИРС или колец MyoRing с КРК [10]

Предложенная А.А. Каспаровым и Е.А. Каспаровой в 2002 г. комбинированная методика эксимерлазерной хирургии включает сочетание ФТК и ФРК. Метод применяется при начальных стадиях КК. Выполнение вторым этапом циркулярной лазерной термокератопластики за счет создания ребра жесткости, повышения ригидности и гистерезиса роговицы, сферичности роговицы способствует уменьшению аберраций низшего и части высшего порядков, повышает остроту и качество зрения (Сусликов С.В., 2008).

В 1998 г. Т. Seiler, с коллегами (Институт рефракционной и глазной хирургии Цюрихского университета, Швейцария) разрабатывают метод стабилизации КК – КРК (кросслинкинг роговичного коллагена), который на сегодняшний день является единственным патогенетически обоснованным и в 2006 г. официально утвержден Советом Европы для применения. В основе метода фотополимеризация стромальных волокон, возникающая в результате комбинированного воздействия фотосенсибилизирующего вещества (рибофлавин) и ультрафиолетового излучения длиной волны 370 нм, приводящая к усилению биомеханических свойств роговицы в результате формирования дополнительных связей между молекулами коллагена внутри вещества роговицы, за счет которых увеличивается механическая плотность. Этот метод позволяет повысить резистентность роговицы, улучшить

переносимость КЛ, снизить риск прогрессирования заболевания и в ряде случаев уменьшить миопический и астигматический компоненты рефракции [1].

В настоящее время для реабилитации пациентов с КК II и III стадий широко применяется интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов или колец MyoRing [8,9,10]. Впервые данная методика предложена в 1956 г. Е.Д. Блаватской. Первым при КК метод имплантации ИРС применяет Р. Ferrara в 1994 г., метод имплантации колец MyoRing – A.Daxer в 2008г. Однако при снижении минимальной толщины роговицы менее 350 мкм, эффективность интрастромальных имплантов снижается, так как значительно меняются архитектура роговицы, ее биомеханические свойства и увеличивается риск протрузии имплантов (Daxer A., 2014; Паштаев Н.П., с соавт., 2012; Сеницын М.В., с соавт., 2014). В связи с этим широкое применение получает глубокая передняя послойная кератопластика (DAIK - deep anterior lamellar keratoplasty), при которой остаются интактными десцеметова мембрана и задний эпителий. Это снижает риск иммунных конфликтов и отторжение трансплантата, поскольку на заднем эпителии отсутствуют молекулы HLA-DR и нет потери эндотелиальных клеток (Pakrou N., 2006; Паштаев Н.П., с соавт., 2013).

При появлении помутнений роговицы и переходе КК в IV стадию применяется сквозная кератопластика (СКП) (Каспарова Е.А., 2003; Мороз З.В., 2008; Гурбанов Р.С., 2010; Лебедь Л.В., 2013), которая является основным радикальным хирургическим методом лечения КК. Как правило, СКП выполняется при III–IV стадиях заболевания, при выраженном помутнении, истончении и угрозе перфорации роговицы. В 98% достигается прозрачное приживление трансплантата. Донорский материал может быть как свежий, так и консервированный (Мороз З.И., 2012)

Единого мнения о сроках проведения оперативного вмешательства нет. При длительном (более 5 лет) наблюдении за трансплантатом после СКП с помощью конфокального микроскопа *in vivo* выявляется продолжающийся процесс прогрессирования КК. Однако современные методы СКП с применением фемтосекундного сопровождения улучшают прогноз и долгосрочные функциональные результаты (Мороз З.И. с соавт., 2009)

Новые методики – эпикератопластика, интраламеллярная кератопластика, а также глубокая передняя послойная кератопластика – имеют более щадящий характер.

Эпикератопластика, применяется при КК в целях уплощения эктазии и уменьшения неправильного астигматизма роговицы. После ретроспективного изучения результатов эпикератопластика отмечено, что данная операция должна выполняться при отсутствии рубцовых изменений роговицы, т.е. только на ранних стадиях заболевания. В последнее

десятилетие широко внедряется в клиническую практику селективная замена патологически измененных участков роговицы (Мороз З.И., 1998, 2010).

Интраламеллярную кератопластику при КК на ранних стадиях применяли Н.В. Душин с соавт. (1990, 2000). При данной методике трансплантат пересеживают в толщу расслаиваемой стромы роговицы. Однако при значительном истончении роговицы выполнение интраламеллярной кератопластики становится невозможным.

Всё большее распространение получает глубокая передняя послойная кератопластика. Сложность с отслаиванием стромы роговицы порождает целый ряд технических приемов, включающих инфильтрацию роговицы сбалансированным солевым раствором, вискоэластиком или воздухом. Впервые этот метод, названный «big-bubble», применяет иранский офтальмолог М. Anwar (Титаренко З.Д., 1984). Э.Б. Малюгин, З.И. Мороз, А.В. Головин (2010) предлагают комбинированное использование воздуха и вискоэластика – «вискосепарацию» для отделения десцеметовой мембраны. U. Low et al. (2006) сообщают о хороших функциональных результатах применения DALK при развитой и далеко зашедшей стадиях КК при минимальной толщине роговицы 380 мкм, которые сопоставимы с таковыми при СКП.

Высокие послеоперационные результаты показывает применение фемтосекундного лазера (ФСЛ) при различных видах кератопластики. С помощью лазера формируют интрастромальные тоннели и карманы для имплантации имплантов на строго заданную глубину, с точно заданными параметрами (Паштаев Н.П., с соавт., 2014-2016). Выкраивается роговичный трансплантат любого профиля с предельно ровными краями (Паштаев Н.П., Лебедь Л.В., 2012). Можно совершенствовать и модифицировать процедуру КРК в целях локального топографически ориентированного проведения для воздействия непосредственно на место эктазии и участки роговицы со сниженной ригидностью (Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Зотов В.В., 2016).

На сегодняшний день заболевание «кератоконус» имеет хронический тип течения и полного выздоровления пациента достичь не удаётся. Отсутствие лечения приводит к прогрессивному снижению остроты зрения, потере трудоспособности и инвалидизации пациента, вплоть до слепоты.

Людам с КК рекомендуется динамическое наблюдение с контролем кератотопограмм через 4, 6, 12 месяцев с выбором тактики лечения при необходимости.

В настоящее время возможна профилактика только вторичного КК. Она включает в себя:

- качественный отбор пациентов на эксимерлазерную хирургию с выполнением кератотопограмм задней поверхности;

- при выявлении повышенного риска выбор более безопасного для пациента хирургического метода лечения (контроль роговичных показателей);
- динамическое наблюдение за пациентами, которым проведено эксимерлазерное лечение.

Выводы

Появление современных методов лечения КК позволяет не только остановить прогрессирование заболевания, но и повысить зрительные функции, если оно диагностировано на ранней стадии.

Среди исследователей не существует единого мнения относительно эффективности используемых в настоящее время методов ранней диагностики и лечения КК. Перспективными являются методы компьютерного анализа роговой оболочки, обладающие высокой точностью и позволяющие диагностировать заболевание на ранней стадии. В настоящее время отсутствует единая классификация факторов риска, общепринятые алгоритм ранней диагностики и утвержденный Министерством здравоохранения РФ стандарт лечения КК. В связи с этим актуальным является создание системы прогнозирования риска развития заболевания, которая должна повысить эффективность лечения и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

Литература/References:

1. Поздеева Н.А. Современные методы диагностики и хирургического лечения кератоконуса: учеб. пособие / Н.А. Поздеева, Н.А. Маслова, В.В. Зотов [и др.]; под общ. ред. Н.П. Паштаева. – Чебоксары: Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.С.Н. Федорова», 2017. – 143 с.
2. Аветисов С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции лечению // Вестн.офтальмологии. 2014. (6). С. 37-43.
3. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления // Вестн.офтальмологии, 2014. (4). С.110-114.
4. Абугова Т. Д. Ранняя диагностика и медицинская реабилитация больных кератоконусом средствами контактной коррекции зрения: автореф. дис... канд. мед. наук / Т. Д. Абугова. М., 2015г.
5. Маслова Н. А. Фемтолазерная интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в лечении пациентов с кератоконусом: дис. канд. мед. наук / Н.А.Маслова. М., 2012. 140 с.
6. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 944 с.

7. Фабрикантов О.Л., Манаенкова Г.Е. Этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение кератоконуса // Сибирский науч. мед. журнал. 2017. Т.37. №4. С. 64-71.

8. Егорова Г.Б. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга // Вестн.офтальмологии. 2013. (1).С. 61-66.

9. Комаровских Е.Н., Подтынных Е.В. Кератоконус: некоторые вопросы патогенеза // Medicus. 2016. (2). С. 71-73.

10. Мороз З.И. Хирургическое лечение кератоконуса на ранних стадиях заболевания методом интрастромальной кератопластики с имплантацией сегментов / З.И. Мороз, С.Б. Измайлова, Ю.Ю. Калинин, Р. Гурбанов, С.Л. Легких, И.Н. Шормаз // Офтальмохирургия. 2012. № 4. С. 22-27.

ЕЛИСТРАТОВА А.А.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ОРГАН ЗРЕНИЯ

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Басова Г.Г.

ELISTRATOVA A.A.

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON VISUAL ORGAN

Department of ophthalmologia

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

Воздействие спорта на здоровье человека интересовало врачей и ученых с самых древних времен. В настоящее время, когда здоровье человека стоит на первом месте среди основных ценностей, один из способов профилактики различных заболеваний – физические нагрузки. Активная мышечная деятельность оказывает благоприятное влияние на функционирование различных физиологических систем организма.

Физические упражнения положительно сказываются на умственной работоспособности и состоянии вегетативной сферы организма, деятельности внутренних органов. Наиболее важной для осуществления движения является работа нервных клеток коры головного мозга. Здесь формируются связи между разнообразными внешними и внутренними раздражителями, сигналами от исполнительных аппаратов и внутренних органов, обеспечивающих их работу [1].

Чёткая функциональная система нервной деятельности обеспечивает движение во всём богатстве его мышечных проявлений. Под влиянием упражнений, тренировки течение нервных процессов облегчается, осуществляется согласованность в мышечной работе и деятельности

сердца, лёгких и других органов. Двигательная активность, физические упражнения тренируют, закаляют нервную систему. Это особенно важно для воспитания подростка, так как даёт возможность выработать такие качества характера, как решительность, настойчивость, смелость, выносливость, ловкость (Д.Б. Эльконина с соавт., 1980).

Известно, что люди, занимающиеся физкультурой и спортом, более устойчивы к болезням. Согласованная деятельность многочисленных органов и физиологических систем человека обеспечивает не только быстрое и наилучшее выполнение двигательной функции, но и готовит эти системы в процессе упражнений к быстрой ответной реакции на иные, в том числе и неблагоприятные, воздействия. Физическая культура и спорт являются одним из основных средств поддержания организма от заболеваний и важным условием гармоничного развития подростка [2].

Материалы и методы

Использованы литературные данные, посвящённые проблеме влияния физической активности на орган зрения. Рассматриваются вопросы циклических и ациклических видов спорта.

Поиск литературных источников проводился в научных электронных библиотеках eLIBRARY.RU, <http://www.studmedlib.ru/> (Электронная библиотека медицинского вуза).

Результаты и их обсуждение

Спортивная деятельность подразделяется на 2 вида: циклическая и ациклическая.

Циклические упражнения — характеризуются повторяющимися движениями. Фазы движения в каждом цикле повторяются; завершающая фаза в цикле плавно переходит в начало следующего цикла. Цель циклических упражнений — в преодолении дистанции (бег, плавание, гребля). Также здесь преимущественно равномерная мощность выполнения упражнений (за исключением финишных спринтов на длинных дистанциях).

Ациклические упражнения — в них структура движений не имеет постоянного законченного акта и изменяется в ходе выполнения (гимнастические и силовые упражнения, спортивные игры, единоборства, метания, прыжки). Цель ациклических упражнений — достижение определённого спортивного результата (спортивных показателей). Для ациклических упражнений характерны резкие изменения мощности по ходу их выполнения (например, хаотичные ускорения в футболе) (Матвеев Л.П., 1977).

В комплексе средств и методов физической культуры важное место занимают циклические виды спорта. Циклическая деятельность - это двигательные акты, состоящие из одних и тех же элементов (циклов), многократно повторяющихся во время мышечной активности.

Разнообразие двигательных навыков, различных по координационной структуре, большой их объем, интенсивность помогают в воспитании основных физических качеств: скоростно-силовых, ловкости, силы, быстроты, выносливости. Также циклические виды спорта воспитывают выносливость и морально-волевые качества. Занятия циклическими видами способствует всестороннему развитию, оказывают весьма разностороннее влияние на организм человека. Способствуют равномерному развитию мышц, тренируют и укрепляют сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы, опорно-двигательный аппарат, повышают обмен веществ. Развивают силу, быстроту, улучшают подвижность в суставах, способствуют закаливанию организма. Кроме того, важное значение имеет развитие моральных и волевых качеств: смелости, настойчивости, выдержки [3,4].

К циклическим движениям (видам спорта) относятся легкоатлетический бег, спортивная ходьба, плавание, греблю на каноэ и байдарках; лыжные гонки и двоеборье, конькобежный спорт; шорт-трек; биатлон; триатлон; скандинавскую ходьбу; велотрековые гонки; академическую греблю; пятиборье; подводный спорт; метание. Циклические виды спорта, как правило, включают в оздоровительные программы с целью профилактики ряда заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также с лечебной целью.

Ациклическая деятельность включает целостные, законченные двигательные акты, не связанные между собой, имеющие самостоятельное значение. К ациклической деятельности относятся спортивные игры, спортивные единоборства, метания и прыжки, гимнастические и акробатические упражнения, упражнения на водных горных лыжах, в фигурном катании на коньках.

Общность циклических движений заключается в том, что все фазы движений, существующие в одном цикле, присутствуют и в остальных, причем в той же последовательности. Циклы друг от друга неотделимы.

Роль физиологической основы циклических движений выполняет ритмический двигательный цепной рефлекс, имеющий рефлекторное происхождение и поддерживаемый автоматически. Значительная часть циклических движений представляют собой естественные движения или базируются на них. Основными переменными величинами в циклических движениях являются мощность и длительность (продолжительность) выполняемой работы. Мощность определяется частотой двигательных циклов, амплитудой и силой движений.

Общими показателями циклических движений будут:

1. Многократность повторения одного и того же цикла, состоящего из нескольких фаз;
2. Все фазы движения одного цикла последовательно повторяются в другом цикле;

3. Последняя фаза одного цикла является началом первой фазы движения последующего цикла;

Во время занятий циклическими видами спорта расходуется большое количество энергии, а сама работа выполняется, с высокой интенсивностью. Эти виды спорта требуют поддержки метаболизма, специализированного питания, особенно при марафонских дистанциях, когда происходит переключение энергетических источников с углеводов на жировые. Контроль гормональной системы этих видов обмена веществ имеет существенное значение как в прогнозировании, так и в коррекции работоспособности фармакологическими препаратами (Верхошанский Ю.В., 1998). Высокий результат в этих видах спорта в первую очередь зависит от функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, устойчивости организма к гипоксии, волевой способности спортсмена противостоять утомлению.

Циклическая физическая активность, если она умеренная, приносит существенную пользу организму, а именно:

- создает выраженный, близкий к естественному мышечный рельеф;
- помогает вырабатывать гормоны и молочную кислоту;
- эффективно и быстро сжигает жир;
- позитивно влияет на липидный обмен и мышечное состояние;
- ускоряет метаболизм;
- улучшает выносливость и силу;
- нормализует функционирование внутренних систем и органов;
- придает эластичность сосудам и клеткам;
- укрепляет сердце;
- приводит в порядок кровообращение и сон;
- улучшает самочувствие.

Разновидности спорта с циклическими повторениями при несоблюдении определенных правил могут привести к травмам и растяжениям; болям в суставах и мышцах; проблемам с позвоночником; компрессионной нейропатии (Бабенкова Р.Д. с соавт., 1988).

Влияние физической нагрузки на орган зрения.

Установлено, что разумная двигательная активность, физическая нагрузка способствуют улучшению аккомодации глаз, повышению работоспособности глазных мышц, укреплению склеры глаз [5].

Учеными доказано, что циклические физические упражнения умеренной интенсивности (пульс 100-140 ударов в минуту) оказывают благоприятное воздействие на кровоснабжение и аккомодативную способность органа зрения, вызывая реактивное усиление кровотока в глазу через некоторое время после нагрузки и повышение работоспособности цилиарной мышцы. Вызывая приток крови к глазам, эти упражнения улучшают работу цилиарной мышцы глаза и нормализуют циркуляцию внутриглазной жидкости [6].

Циклические упражнения высокой интенсивности, а также акробатика, прыжки, упражнения на гимнастических снарядах, вызывающие учащение пульса до 180 ударов в минуту, приводят к значительной длительно сохраняющейся ишемии глаз, сохраняющейся длительное время, и ухудшению работоспособности цилиарной мышцы [6].

Учитывая значительное влияние физических нагрузок на показатели глазного кровотока и степень кровоснабжения различных отделов глаза, здоровым лицам показаны физические нагрузки, при которых частота сердечных сокращений не превышает 175 ударов в минуту. Противопоказанием являются любые физические нагрузки при частоте сердечных сокращений выше 175 ударов в минуту, так как приводят к ухудшению кровоснабжения тканей глаза.

С другой стороны, при ограничении физической активности у близоруких людей наблюдается ухудшение кровоснабжения различных органов, в том числе глаз, что приводит к ухудшению способности к аккомодации. Уменьшение общей физической активности и гиподинамия в сочетании со значительными зрительными нагрузками, часто встречающаяся у школьников и студентов, способствует развитию и прогрессированию близорукости [6].

Гиподинамия у детей еще более опасна, чем у взрослых, так как растущий организм требует адекватной работы мышц, сердца, сосудов, а от этого зависит и умственная деятельность, развитие интеллекта, способность к дальнейшему обучению.

Летом 2020 г. на сайте Медицинской школы Виргинского университета (США) были опубликованы результаты исследования, в ходе которого ученые анализировали связь между физической активностью и некоторыми распространенными офтальмологическими заболеваниями [7]. В частности, по данным, полученным учеными, физическая активность не только не вредит глазам, а может замедлить и даже предотвратить развитие диабетической ретинопатии, глаукомы, дегенерации желтого пятна, а также некоторых других расстройств, которые в преклонном возрасте являются причиной слепоты. Исследование, проведенное на мышах, показало, что физическая активность почти на 45% снижает патологическое разрастание кровеносных сосудов в глазах. А именно этот фактор является ключевым в появлении ряда офтальмологических заболеваний, ведущих к потере зрения.

Ученые из Виргинского университета сделали свои выводы после наблюдения за лабораторными мышами, которые бегали в колесе. Физическая активность улучшила циркуляцию крови и тем самым послужила фактором, предотвращающим разрастание кровеносных сосудов. Но в то же время исследователи обнаружили и другой интересный факт. Положительный офтальмологический эффект был

достигнут при низких уровнях физической активности, и повышение нагрузки не послужило фактором для получения еще лучших результатов. Наоборот, когда подопытным мышам повысили нагрузку, полученный ранее показатель снизился с 45% до 32% [7].

В том, что любые физические нагрузки улучшают кровообращение в организме, в том числе активизируют кровоснабжение органа зрения, еще до исследования американских ученых были уверены и российские офтальмологи. В детском возрасте, когда формируется зрение, показана физическая активность, особенно на свежем воздухе. Подвижный образ жизни способствует развитию мышц, в том числе и глазодвигательных, которые важны для хорошего зрения [8].

Во время физической активности улучшается кровоснабжение головного мозга, увеличивается потребление кислорода, который ему жизненно необходим. Умеренная, не разрушающая, физическая активность ведет к стимуляции работы нервных клеток мозга, а также к ускорению развития и разветвления нейронных отростков. То есть во время физической активности начинают усиленно образовываться и расти ответвления наших нервных клеток. Именно их рост и развитие обуславливают все интеллектуальные процессы.

В своем исследовании, американский психолог, профессор Хиллман и его команда (2008) обнаружили, что дети, принимавшие участие в активных физических упражнениях после школы, длившихся не менее одного часа, продемонстрировали значительное улучшение концентрации внимания. Эти дети показали лучшую работоспособность на уроках и большую гибкость при переключении с одной познавательной задачи на другую, по сравнению с детьми, ежедневная физическая активность которых была незначительной [9].

Считается, что обычной гимнастики вполне достаточно, чтобы получить положительный эффект для зрения. В списке рекомендованных для глаз упражнений также: бег трусцой или в медленном темпе; спортивная ходьба; езда на велосипеде; плавание. Кроме того, по мнению американских исследователей спокойный бег или активная ходьба помогают снизить риск возрастной катаракты. Выполнение физических упражнений 3 и больше раз в неделю – хорошая профилактика дегенерации желтого пятна, а занятия с небольшой нагрузкой позволяет снизить глазное давление у молодых людей с глаукомой [10].

Ученые из Калифорнийского университета наблюдали за 18 добровольцами, которые с разной интенсивностью занимались на велотренажере. В ходе эксперимента специалисты обнаружили интересную закономерность. При более низкой интенсивности нагрузки активизируются участки головного мозга, отвечающие за восприятие и обработку визуальной информации и происходит обострение зрения. Если нагрузка высокая, острота зрения снижается. Существование такой

взаимосвязи подтвердили и сами спортсмены, занимающиеся бегом. После тяжелых продолжительных забегов многие замечают у себя ухудшение зрения. Специалисты объясняют этот факт изменениями давления в кровеносных сосудах, а также обезвоживанием организма [10].

Важно понимать разницу между допустимой нагрузкой и предельной (экстремальной). Специалистам известны случаи, когда у рожаящих женщин на фоне чрезмерного повышения давления в кровеносных сосудах глаза временно пропадало или ухудшалось зрение. Аналогичное состояние происходит и во время экстремальной нагрузки во время занятия спортом. Но если упражнения выполнять на уровне, достаточном для поддержания физической формы, а не с целью бить мировые рекорды, то польза для глаз очевидна. Таким образом, даже бодибилдинг может быть безопасным с точки зрения офтальмологии, если не превышать свой уровень выносливости [11].

Очень часто при выборе вида спорта не учитывают состояние зрения, хотя спортивные достижения имеют прямую зависимость от его функций. Например, занятия борьбой, тяжелой атлетикой, конькобежным спортом, фигурным катанием, плаванием, греблей, туризмом возможны при небольшом понижении зрения. Но есть виды спорта, которые представляют риск для потери зрения, к примеру, конный, парусный спорт, прыжки в воду. Занятия художественной гимнастикой, акробатикой, отдельными видами легкой атлетики, фигурным катанием, фехтованием, стрельбой, теннисом, волейболом, баскетболом допустимы с применением корректирующих очков. А бокс, футбол, все виды борьбы, хоккей, водное поло, альпинизм не совместимы с применением очковой коррекции.

Физические нагрузки противопоказаны при близорукости средней и высокой степени, так как могут спровоцировать появление или усугубление изменений сетчатки (отслойка сетчатки, кровоизлияния и др.). Если близорукость невысокая, то умеренные занятия могут быть даже полезными. Особенно это касается детского и подросткового возраста, когда нарушения со зрением только начинают формироваться. В числе вредных для зрения – бокс и разные виды единоборств, при которых существует риск травмы глаз [12].

Выводы

В настоящее время все больше людей рано начинают заниматься спортом, а с ростом мастерства возрастают объемы и интенсивность физической нагрузки, как во время тренировок, так и во время соревнований. В этих условиях организм, в том числе и орган зрения, должен адаптироваться к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, чтобы нормально расти, развиваться и физически совершенствоваться. В результате можно вызвать и перегрузки организма в целом, и расстройства зрения. С другой стороны, дозированная физическая нагрузка часто способствует развитию глаза, предупреждает заболевание.

Малоподвижный образ жизни сопровождается замедлением кровоснабжения органа зрения, что приводит к снижению аккомодации хрусталика и, соответственно, падению остроты зрения. Влияние спорта на зрение является очевидным фактом, и при грамотном подходе к этому вопросу будет исключительно положительным. В каждом конкретном случае определить состояние зрения и посоветовать вид спорта может только врач-офтальмолог

Литература

1. Струганов С. М., Никитина К. В. Влияние физической культуры и спорта на формирование психического здоровья человека в современном обществе // Совершенствование системы физического воспитания, спортивной тренировки, туризма, психологического сопровождения и оздоровления различных категорий населения : Сборник статей XVIII Всероссийской научно-практической конференции с между-народным участием (Сургут, 15-16 ноября 2019 г.) / под ред. С. И. Логинова, Ж. И. Бушевой. Сургут : Россиздат (ИП Казаченко Л.Ю.), 2019. С. 400-404.

2. Струганов С. М., Грушко В. М., Глубокий В. А. Физическая культура и спорт как основная форма формирования устойчивости организма к стрессовым ситуациям в профессиональной деятельности // Научный Дайджест Восточно-Сибирского института МВД России. 2020. № 2 (5). С. 211-216.

3. Антипина, Р. Г., Фетищев Н.И. Спорт (циклические виды) : «Лёгкая атлетика», «Лыжная подготовка» : учебно-методическое пособие для обучающихся по основной профессиональной образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 31.05.02 «Педиатрия» / Р. Г. Антипина., Н. И. Фетищев. – Кемерово, 2021. – 51 с.

4. Антипина Р.Г. Спорт (циклические виды) «Плавание», «Легкая атлетика», «Лыжная подготовка»: учебно-методическое пособие для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программе специалитета по специальности 31.05.03 «Стоматология» / Р.Г. Антипина, Н.И. Фетищев, А.Н. Брюхачев. – Кемерово, 2020. – 72 с.

5. Источник: <https://kidteam.ru/vidy-sporta-tsiklicheskie-atsiklicheskie.html>

6. Щетинкина, Л. А. Занятия физической культурой и спортом при близорукости в Тверском медицинском колледже / Л. А. Щетинкина. — Текст : непосредственный // Медицина и здравоохранение : материалы II Междунар. науч. конф. (г. Уфа, май 2014 г.). — Т. 0. — Уфа : Лето, 2014. — С. 8-11. — URL: <https://moluch.ru/conf/med/archive/119/5560/>

7. University of Virginia Health System. – Exercise Can Slow or Prevent Vision Loss, Study Finds.

8. ДОКТОР.ru/ - Зрение и физические нагрузки.

9. Источник: https://medspecial.ru/for_patients/7/21909/ (исследование Хиллмана)

10. Источник: <https://foodandhealth.ru/info/polza-fizicheskikh-nagruzok-dlya-zreniya/>

11. YourSightMatters.com. – Exercise and Eye Health/

12. Смирнов Ю.А., Фролович В.В. Влияние силовых тренировок на зрение // В сб. : IX Международная студенческая научная конференция "Студенческий научный форум 2017". - Северный (Арктический) Федеральный Университет имени М.В. Ломоносова, Архангельск, 2017.

ЖУКОВА Е.Э.

ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. Г.Г. Басова

ZHUKOVA E.E.

OCULAR MANIFESTATIONS OF PITUITARY ADENOMA

Department of Ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor Basova G.G.

Введение.

Аденома гипофиза — это опухолевое образование доброкачественного характера, исходящее из железистой ткани передней доли гипофиза. Занимает третье место среди всех опухолей ЦНС и по данным различных авторов составляет от 7 до 18% всех внутричерепных новообразований, проявляется в наиболее работоспособном возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. По данным эпидемиологических исследований, распространённость клинических случаев аденом гипофиза составляет 1,6 на 100000 человек населения. Согласно статистическим данным ежегодно в России и странах СНГ выявляется около 3 тысяч вновь заболевших человек [1,2].

Клинически аденома характеризуется офтальмо-неврологическим синдромом (головная боль, глазодвигательные нарушения, двоение, сужение полей зрения) и эндокринно-обменным синдромом, при котором в зависимости от вида аденомы гипофиза могут наблюдаться гигантизм и акромегалия, галакторея, нарушение половой функции, гиперкортицизм, гипо- или гипертиреоз, гипогонадизм.

Новообразование может возникать при воздействии таких провоцирующих факторов, как черепно-мозговые травмы, нейроинфекции (туберкулез, нейросифилис, бруцеллез, полиомиелит, энцефалит, менингит, абсцесс головного мозга, церебральная малярия и др.),

неблагоприятные воздействия на плод в период его внутриутробного развития. Отмечается, что аденома у женщин может быть связана с длительным применением препаратов оральной контрацепции. Исследования показали, что в некоторых случаях новообразование возникает в результате повышенной гипоталамической стимуляции гипофиза, которая является реакцией на первичное снижение гормональной активности периферических эндокринных желез. Подобный механизм возникновения аденомы может наблюдаться, например, при первичном гипогонадизме и гипотиреозе.

Материалы и методы.

Использовались литературные данные, посвящённые проблеме глазных проявлений аденомы гипофиза и аденоме гипофиза в целом. Поиск литературных источников проводился в научных статьях как российских, так и зарубежных электронных библиотек.

Результаты.

Выделяют два типа опухолей — функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли производят достаточно много гормона (Пролактин, Соматотропный гормон, Адренкортикотропный, Тиреотропный гормон), обычно вырабатываемого гипофизом, а нефункционирующие опухоли этого не делают. Оба типа опухолей могут мешать нормальной функции гипофиза и/или оказывать давление на близлежащие структуры головного мозга [2].

Аденомы гипофиза подразделяются на:

- микроаденомы (нет изменений размеров турецкого седла);
- небольшие (16 – 25 мм);
- средние (26 – 35 мм);
- большие (36 – 59 мм);
- гигантские (больше 60 мм).

Топографоанатомическая классификация аденом гипофиза:

- Эндоселлярные аденомы – опухоли, не выходящие за пределы турецкого седла.
 - Эндоекстраселлярные аденомы – с распространением опухоли за пределы турецкого седла.
 - Супраселлярный рост – распространение опухоли в полость черепа.
 - Латероселлярный рост – распространение опухоли в кавернозный синус и/или под ТМО, выстилающую дно средней черепной ямки.
 - Инфраселлярный рост – распространение опухоли в основную пазуху и/или в носоглотку.
 - Антеселлярный рост – распространение опухоли в решетчатый лабиринт и/или орбиту.

➤ Ретроселлярный рост – распространение опухоли в ЗЧЯ, под ТМО ската.

Классификация аденом гипофиза по гормональной активности [1]:

- Гормонально-неактивные аденомы гипофиза
- Гормонально-активные аденомы гипофиза
- Пролактин – секретирующие
- Соматотропный гормон – секретирующие
- Адrenокортикотропный гормон – секретирующие
- Тиреотропный гормон – секретирующие
- Смешанные формы

Обсуждение

Клиническая картина аденомы гипофиза складывается из трех основных групп симптомов – неврологических нарушений, нейроофтальмологической симптоматики, а также симптомов гиперпродукции тропных гормонов гипофиза и/или симптоматики гормональной недостаточности [2].

Клинические признаки аденомы гипофиза можно разделить на две группы:

- офтальмо-неврологические – возникают в случае роста опухоли в пределах головного мозга и связаны со сдавлением опухолью рядом расположенных образований, а это, в первую очередь, зрительные нервы [3];
- эндокринные признаки - связаны с продукцией опухолью определенных гормонов. К этой же группе признаков следует относить и явления недостаточности отдельных гормонов, которые могут возникать при разрушении опухолью гормонпродуцирующих клеток гипофиза. Следовательно, это могут быть симптомы как повышенного содержания гормонов, так и пониженного [1,2].

Офтальмо-неврологические симптомы.

Эта группа симптомов тем более выражена, чем больше размер опухоли. Микроаденомы могут вообще не проявлять себя ни одним из офтальмо-неврологических симптомов за счет того, что не выходят за пределы турецкого седла и не сдавливают окружающие структуры.

Макроаденомы практически всегда имеют хотя бы один из офтальмо-неврологических признаков. Это могут быть:

- головная боль. Она носит тупой и ноющий характер, не зависит от положения тела, времени суток, не сопровождается тошнотой и рвотой, локализуется в лобной, височной области, в области глазницы, плохо снимается анальгетиками. Головная боль связана с давлением растущей опухоли на стенки турецкого седла. Если головная боль резко

усиливается, то это может быть связано с кровоизлиянием в ткань опухоли либо с внезапным усиленным ростом опухоли;

- изменение полей зрения. Как правило, это выпадение боковых половин зрения (так называемая битемпоральная гемианопсия). Этот симптом появляется в результате сдавления растущей аденомой зрительных нервов, проходящих под гипофизом. В этом месте они осуществляют свой перекрест, поэтому, в зависимости от степени сдавления волокон зрительных нервов, выпадение участков зрения может иметь различные размеры: от незначительных черных пятен (точек) в поле зрения до полного выпадения половины поля зрения. Довольно часто свои ощущения больные описывают, как «взгляд в трубу». При длительно существующем сдавлении зрительных нервов возможно возникновение атрофии зрительных нервов, что проявляется снижением остроты зрения, причем коррегировать это явление с помощью линз невозможно;

- глазодвигательные нарушения. Эти симптомы связаны со сдавлением нервов, осуществляющих иннервацию внутренних и наружных глазных мышц. Прежде всего, это двоение в глазах, причем оно может быть непостоянным, а только, например, при взгляде в одну сторону; косоглазие; ограничение движений одним или двумя глазами в стороны, вверх или вниз. Такие симптомы обычно возникают при боковом направлении роста аденомы гипофиза;

- чувство заложенности носа и истечение ликвора из носовых ходов. Этот симптом характерен для макроаденом гипофиза и связан с распространением процесса на клиновидную или решетчатую пазухи;

- пароксизмальные нарушения сознания (обмороки). Этот симптом может появляться при макроаденоме гипофиза, растущей вверх и сдавливающей гипоталамус [4].

Эндокринные признаки связаны с избытком одного или нескольких гормонов гипофиза либо с недостатком всех гормонов при больших размерах аденомы [5].

Макроаденомы сдавливают нормальную ткань гипофиза, что приводит к снижению продукции гормонов. В этом случае развиваются признаки пангипопитуитаризма:

- снижение функции щитовидной железы (слабость, вялость, отеки, отечность тканей организма, сухость кожи, рост массы тела за счет отеков, плохая переносимость физических и умственных нагрузок, холода, уменьшение эмоциональности);

- снижение функции надпочечников (понижение артериального давления, усталость, головокружение, снижение аппетита, чувство тошноты вплоть до рвоты);

- снижение половой функции (снижение полового влечения, импотенция, аноргазмия, нарушения менструального цикла, бесплодие);

- у детей и подростков — нарушение роста (отставание в физическом развитии).

Гормонально активные опухоли, в зависимости от разновидности продуцируемого гормона, могут проявлять себя различными симптомами. Остановимся на клинических признаках некоторых из них:

- соматотропиномы проявляют себя ярче у детей и подростков, поскольку вызывают явления избыточного роста всего организма (гигантизм) или отдельных его частей (акромегалией). Непропорциональный рост отдельных частей тела (чаще кистей, стоп, носа, нижней челюсти) может сопровождаться появлением болей и нарушений чувствительности в этих областях. Как у детей, так и у взрослых возможно ожирение, повышение потоотделения и сальности кожи, избыточный рост волос на теле, появление большого числа родинок и бородавок, увеличение размеров щитовидной железы без нарушения ее функции, возникновение сахарного диабета;

- кортикотропиномы приводят к повышению содержания в крови адренкортикотропного гормона и вызывают синдром Иценко-Кушинга. Основными проявлениями этого синдрома служат повышение артериального давления, избыточный рост волос, пигментация кожи, ожирение (с преимущественным отложением жира на лице, шее, груди и животе), мышечная слабость, растяжки на животе красновато-синюшного цвета (стрии), снижение иммунитета. Кортикотропиномы могут перерождаться и становиться злокачественными, а также давать метастазы;

- пролактиномы вызывают у женщин нарушения менструального цикла вплоть до полного отсутствия менструаций, бесплодие, выделение грудного молока из молочных желез. У мужчин основными симптомами являются нарушения потенции, снижение полового влечения, увеличение молочных желез (гинекомастия). Симптомами, свойственными как женскому, так и мужскому полу, являются кожные угревые сыпи, себорея, избыточный рост волос на теле. Это, пожалуй, самая часто встречающаяся разновидность аденомы гипофиза;

- тиреотропиномы заставляют щитовидную железу производить свои гормоны в избытке. Развиваются явления тиреотоксикоза: повышенная потливость, озноб, повышение температуры тела, лихорадочный блеск глаз, повышение артериального давления, нарушения ритма сердечной деятельности, похудение, частое и обильное мочеиспускание, жидкий стул, эмоциональная неустойчивость, плаксивость;

- гонадотропиномы приводят к нарушению содержания половых гормонов. Это проявляется изменениями полового влечения, нарушением менструального цикла, однако менее выраженными, чем при

пролактиномах. Гонадотропиномы чаще находят случайно или при наличии сопутствующих офтальмо-неврологических изменений.

Тиреотропиномы и гонадотропиномы встречаются очень редко.

Неврологические проявления: нарушение функции черепных нервов (в первую очередь глазодвигательные нарушения, поражение ветвей тройничного нерва) чаще всего возникает при поражении структур кавернозного синуса при латероселлярном росте опухоли. Встречается не более чем у 5% пациентов с аденомами гипофиза. Крайне редко опухоль имеет ретроселлярный рост, сопровождающийся стволовыми нарушениями и альтернирующими синдромами [4,5]

Нейроофтальмологическая симптоматика.

Возникает при механической компрессии хиазмы и зрительных нервов супраселлярной частью аденомы гипофиза и представлена хиазмальным синдромом, включающим в себя битемпоральный тип нарушения полей зрения, снижение остроты зрения, атрофией диска зрительного нерва. Такие симптомы отмечены у 56% пациентов с аденомами гипофиза (RUCKER, C. W., 1956)

Офтальмологическая симптоматика обусловлена локализацией и направлением преимущественного роста опухоли (О.Н. Соколова, 1959). Аденома гипофиза может распространяться в различных направлениях.

Чаще опухоль, увеличиваясь в размере, распространяется за пределы турецкого седла через естественное отверстие в диафрагме седла и растет вверх по направлению к зрительному пути на основании мозга; к хиазме и интракраниальному отрезку зрительных нервов – интра–супраселлярный рост. Супраселлярный рост опухоли приводит, как правило, к развитию хиазмального синдрома [4,5].

Хиазмальный синдром включает в себя битемпоральные дефекты поля зрения и побледнение дисков зрительных нервов по типу первичной нисходящей атрофии.

При наиболее часто встречающемся срединном варианте расположения хиазмы опухоль начинает сдавливать центральные перекрещенные волокна нижней поверхности хиазмы, идущие от носовых половин сетчатки. Клинически это проявляется появлением дефектов в верхних височных квадрантах поля зрения на обоих глазах – начальный хиазмальный синдром.

Следует отметить, что дефекты в поле зрения поначалу можно выявить только с помощью цветных объектов, красного и зеленого. Исследование поля зрения на цвета более чувствительно, чем кинетическая периметрия на белый цвет. Острота зрения на этом этапе развития заболевания, как правило, сохраняется высокой. Диски зрительных нервов обычной окраски. Постепенно, по мере роста опухоли, усугубляются битемпоральные дефекты поля зрения, начальный хиазмальный синдром переходит в развернутый хиазмальный синдром с полным или почти

полным выпадением височных половин поля зрения. Появляется побледнение дисков зрительных нервов преимущественно в височной половине – развивается первичная нисходящая атрофия зрительных нервов. Важно знать, что изменения на глазном дне наступают спустя месяцы от момента развития первых дефектов поля зрения [4].

Нередко пациенты не фиксируют внимания на периферических дефектах в поле зрения и обращаются к офтальмологу только тогда, когда появляется понижение остроты зрения. Порой и врачи не придают должного значения жалобам пациентов в случае сохранной остроты зрения и/или нормального диска зрительного нерва. Пациенты годами наблюдаются и лечатся у офтальмологов по поводу атрофии зрительного нерва.

Снижение остроты зрения имеет место при воздействии опухоли на интракраниальный отрезок зрительных нервов, когда в процесс вовлекается папилло–макулярный пучок. Это происходит либо при непосредственном сдавлении зрительного нерва опухолью, либо в результате смещения его опухолью и придавливания нерва к серповидной связке или костным структурам интракраниального отверстия зрительного канала. Клинически симптом воздействия на интракраниальный отрезок зрительного нерва проявляется центральной или парацентральной скотомой. Но чаще это сочетается с периферическими височными дефектами поля зрения.

Понижение остроты зрения возможно и в результате распространения височного дефекта поля зрения на центральную зону.

Сочетание снижения остроты зрения на одном глазу или на обоих, но разной степени выраженности, и битемпоральных дефектов поля зрения приводит к развитию асимметричного хиазмального синдрома, свидетельствующего об асимметричном росте опухоли.

Снижение зрения, которое появляется прежде или в относительно короткий срок после развития битемпоральных дефектов поля зрения, указывает на преимущественный рост опухоли кпереди – супраселлярно–антеселлярно или о заднем расположении хиазмы. При таком расположении хиазмы опухоль локализуется перед хиазмой, воздействуя в первую очередь или преимущественно на интракраниальные отрезки зрительных нервов [4,6].

Внимание пациента также могут привлекать парацентральные битемпоральные скотомы. Острота зрения при этом бывает высокой. Наличие таких дефектов поля зрения свидетельствует о сдавлении задне–верхних отделов хиазмы, вблизи расположения папилло–макулярного пучка. Подобная симптоматика имеет место при росте опухоли интраселлярно и преимущественно кзади – супраселлярно–ретрохиазмально или при переднем расположении хиазмы. Характерной жалобой пациентов при таком варианте роста опухоли может быть жалоба

на затруднение при чтении. Однако такой тип зрительного расстройства при аденоме гипофиза встречается достаточно редко.

В силу различных причин, в частности, из-за строения диафрагмы турецкого седла, опухоль может распространяться латерально, в сторону кавернозного синуса – латероселлярный рост. Зрительные нарушения, которые присутствуют при этом росте опухоли, чаще представлены асимметричным хиазмальным синдромом со значительным, вплоть до практической слепоты, падением остроты зрения на одном глазу. Может также развиваться одноименная (односторонняя) гомонимная гемианопсия в результате воздействия опухоли на зрительный тракт. Дефекты поля зрения появляются на стороне, противоположной локализации опухоли. Офтальмологи должны быть внимательны, поскольку дефекты поля зрения при латероселлярном росте опухоли и развитии асимметричного хиазмального синдрома или гомонимной трактушной гемианопсии появляются в носовой половине поля зрения на стороне преимущественного роста опухоли. Это может спровоцировать ошибочную диагностику глаукомы [3].

Помимо зрительных расстройств, характерным для латероселлярного направления роста опухоли является наличие глазодвигательных нарушений в результате сдавления медиальной стенки кавернозного синуса опухолью, либо непосредственной инфильтрацией опухолью структур кавернозного синуса [4].

Несмотря на то, что глазодвигательные расстройства при аденоме гипофиза встречаются значительно реже, чем зрительные расстройства, от 1,4% до 4,5% по данным различных авторов (Younge, 1978; Trautmann, Laws, 1983; Anderson et al., 1983; Gittenger, 1998), значимость их высока, в особенности если ими манифестирует опухоль. Чаще поражается глазодвигательный нерв. Начинается процесс с птоза или полуптоза верхнего века. Ограничение подвижности глазного яблока по вертикали развивается позднее. Зрачковая функция, как подчеркивают Robert et al. (1975), нередко бывает сохранной или страдает незначительно.

Полная офтальмоплегия – явление редкое и обычно развивается остро в случае кровоизлияния в опухоль.

Небольшой (1–3 мм) экзофтальм развивается при затруднении оттока крови по венам глазницы в кавернозный синус в случае инфильтрации его опухолью или при непосредственном распространении опухоли в глазницу, обычно по венозным коллекторам, через верхнюю глазную щель. Однако это явление достаточно редкое (Акшулаков с соавт., 1986; Соколова О.Н, 1959).

Несмотря на такое разнообразие клинических проявлений, диагностика аденомы гипофиза — довольно трудное мероприятие. Это связано в первую очередь с неспецифичностью многих жалоб. Кроме того, симптомы аденомы гипофиза заставляют пациентов обращаться к

различным специалистам (офтальмологу, гинекологу, терапевту, педиатру, урологу, сексопатологу и даже психиатру). И далеко не всегда узкий специалист может заподозрить это заболевание. Именно поэтому больные с подобными неспецифическими и разносторонними жалобами подлежат осмотру несколькими специалистами [6].

Алгоритм ведения пациента с аденомой гипофиза:

Осмотр пациента состоит из стандартизированного наблюдения группы узких специалистов [7].

- Неврологический осмотр.
- Нейроофтальмологический осмотр, включающий оценку остроты зрения, поля зрения, наличие и степень выраженности глазодвигательных нарушений, исследование глазного дна.
- Осмотр оториноларинголога необходим в процессе подготовки больного к трансназальной эндоскопической операции. Оценивается наличие воспалительных изменений в полости носа и околоносовых пазух, являющихся абсолютным противопоказанием к проведению трансназальных операций. Так же выявляют анатомические особенности полости носа: степень гипертрофии носовых раковин, искривление перегородки носа, наличие костных шипов перегородки [8,9].
- Эндокринологический статус. При осмотре эндокринолога выявляются гормональные нарушения, оценивается степень их выраженности, производится их медикаментозная коррекция.
- Осмотр анестезиолога необходим в процессе подготовки больного к трансназальной эндоскопической операции.

Лабораторные методы [10]:

- Общеклинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, определение свертывающей системы крови.
- Радиоиммунные исследования гормонов крови. Радиоиммунным методом производится определение содержания тропных гормонов гипофиза в крови (пролактин, СТГ, АКТГ, ТТГ, Соматомедин – С (ИРФ-1)), а также гормонов, продуцируемых периферическими эндокринными железами (Т3,Т4, кортизол и его метаболиты, половые гормоны).
- ЭКГ, УЗИ вен ног.

Методы нейровизуализации:

- Краниография боковая, прямая, придаточных пазух носа. Оцениваются размеры турецкого седла, изменения его структуры и прилежащих костных образований. Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа производится для выявления воспалительных изменений в околоносовых пазухах, что является абсолютным противопоказанием для проведения трансназального вмешательства.

- Компьютерная томография позволяет четко выявить соотношение опухоли и костных структур основания черепа, наличие воспалительных

изменений в околоносовых пазухах, а так же анатомические особенности носовых структур и основной пазухи.

• Магнитно – резонансная томография – МРТ - (режим T1, T2, с контрастом, выполненная на томографе силой магнитного поля не менее 1 Тл) является основным методом диагностики аденом гипофиза, а так же позволяет провести дифференциальный диагноз с другими околооселлярными новообразованиями. Помимо определения точного размера, структуры и расположения опухоли, при МРТ имеется возможность определить соотношение опухоли с основными магистральными сосудами, зрительными нервами, веществом больших полушарий головного мозга. При контрастировании аденома гипофиза относительно быстро и интенсивно накапливает контрастное вещество, что позволяет четко отграничивать ткань опухоли от мозговых структур [10].

Выводы.

Аденома гипофиза способна оказывать влияние на различные органы и системы, в том числе вызывая глазные проявления. Клиника схожа как с острыми, так и хроническими заболеваниями органа зрения, что вносит трудности в дифференциальную диагностику.

Усовершенствованные диагностические методы позволяют выявлять опухоли гипофиза на все более ранних стадиях, но все еще наблюдаются случаи с нейроофтальмологическими симптомами [10]. Знание этих синдромов имеет решающее значение. Для успешного выполнения поставленных задач по диагностике и лечению необходима командная работа офтальмологов, неврологов и онкохирургов.

Литература:

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. - М., 2007. - 368 с
2. Аденомы гипофиза: история, распространенность, клиника, диагностика, лечение. В. П. Сытый, А. А. Гончар, Ю. В. Сытый. Проблемы здоровья и экологии, 2010. с. 41-50
3. Иойлева Е.Э., Макаренко И.Р. Глазные проявления редких случаев сочетанной патологии: аденомы гипофиза и рассеянного склероза. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(3):76-80. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-76-80>
4. Махкамов, М. М. Азизов К. Э. Основные виды осложнения при аденомах гипофиза. // Вестник экстренной медицины, 2015. с. 90-92
5. Мельниченко Г.А. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний/ Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т. и др. М.,- 2005.
6. Нурбекова С. Т., Крячкова А. П., Хан Д. В., Умбеталина Н. С., Баешева Т. А. Аденомы гипофиза в практике врача-интерниста // Медицина и экология, 2016. — № 3. — С. 104-111.

7. Журавлев В. А., Шанько Ю. Г. Современные подходы к диагностике и лечению аденом гипофиза и других образований хиазмально-селлярной области // Искусство медицины, 2009. — № 3. — С. 81-87.
8. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., с соавт. / Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). // Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. – 2012. - № 3. – С. 26-33.
9. Kassam A, Prevedello D, Carrau R, et al: Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. J Neurosurg 114:1544–1568, 2011
10. Источник: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2006/7/lv-2006-7-18.pdf>

ЗАКИС Д.А

**НЕКРОТИЧЕСКИЙ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ) НАРУЖНЫЙ ОТИТ:
СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Кафедра оториноларингологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – заведующая кафедрой, д.м.н., доцент

Е.В. Шабалдина

ZAKIS D.A

**NECROTISIAN (MALIGNANT) OTITIS EXTERNAL: MODERN
DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Department of Otorhinolaryngology,

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Head of the department, MD, associate professor E.V. Shabaldina

Введение

Некротический (злокачественный) наружный отит (ННО) является редким воспалительным заболеванием наружного слухового прохода (НСП) и височной кости. В тяжелых случаях процесс при ННО демонстрирует тенденцию к распространению по мягким тканям до костей основания черепа, что может привести к развитию остеомиелита. Термин «злокачественный» не вполне верный, так как данная патология не является опухолевым процессом, однако ННО распространяется и прогрессирует аналогично злокачественному заболеванию [1].

Частота встречаемости ННО среди всех дерматозов наружного уха составляет менее 1%, при этом в 90–100% случаев ННО сочетается с СД. Смертность от данной патологии снизилась в результате применения современных антибиотиков, но остается высокой – 33–53%, а в случае

вовлечения в процесс черепно-мозговых нервов достигает 80%. Болезнь в основном поражает взрослое население, в педиатрической практике встречается редко, однако описаны случаи ННО среди детей, страдающих СД или иммунным заболеванием [2, 3]. Прогноз заболевания зависит от разных факторов. Считается, что длительность СД и уровень глюкозы в крови связаны с неблагоприятным прогнозом. В связи с редкостью заболевания научно-обоснованные критерии постановки диагноза и схемы лечения не являются до конца проработанными; существуют различные методы, но отсутствуют четкие протоколы лечения. Поэтому проведение научных исследований для оптимизации диагностики и лечения ННО является крайне актуальным.

Цель работы — изучение особенностей течения злокачественного наружного отита.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели был проведен анализ:

1. литературных данных;
2. ознакомление с историями болезни;
3. научные статьи и публикации;
4. доклады.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях ННО начинался как инфекционный воспалительный процесс в области мягких тканей наружного уха. Несмотря на активное адекватное лечение наружного отита, воспаление прогрессировало, распространяясь на основание черепа. Таким образом, при отсутствии эффекта от консервативной терапии необходимо подозревать развитие ННО и проводить соответствующее системное лечение. Практически всегда у пациентов с ЗНО результатом бактериологического исследования является выявление *Pseudomonas Aeruginosa* (90% клинических случаев), значительно реже могут быть обнаружены *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca* и *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia*. Некоторые авторы отмечают растущую роль метицилен-резистентного *Staphylococcus aureus* и ряда других бактериологических агентов в развитии остеомиелита основания черепа. В последнее время в литературе все чаще появляются описания ННО, вызванного грибами. Считается, что среди патогенов грибковой природы ведущая роль в формировании заболевания принадлежит различным видам *Aspergillus* и *Candida albicans* [3, 4]. До сих пор не ясно, является ли грибковая флора первичным инфекционным агентом или присоединяется в ходе длительной антимикробной терапии. Грибковое поражение можно заподозрить при отсутствии положительной динамики на фоне лечения антибиотиками. К сожалению, бактериологическое исследование отделяемого из НСП не всегда позволяет получить точную информацию об этиотропном факторе ННО, в связи с чем ряд авторов

рекомендуют обязательное дополнительное бактериологическое исследование биопсийного материала, в том числе глубоких слоев тканей

Клинические проявления ННО:

- Выраженная оталгия (до 75% случаев), чаще в ночное время;
- гнойные выделения из уха (от 50 до 80%)
- снижение слуха.

При распространении процесса за пределы НСП пациентов может беспокоить: боль в височно-нижнечелюстном суставе, тризм жевательной мускулатуры, головная боль, локализуемая преимущественно в височной и затылочной областях [5].

При отоскопии барабанная перепонка, как правило, не изменена, определяется грануляционная ткань в НСП.

Гистологически грануляционная ткань характеризуется неспецифическим воспалением с инфильтрацией клетками и гиперплазией плоского эпителия Лицевой нерв при ННО поражается чаще других черепных нервов с развитием паралича, что связано с близостью шилососцевидного отверстия к НСП. Помимо VII пары, при дальнейшем прогрессировании процесса воспаление может переходить на основание черепа по артериовенозным каналам, вызывая поражение IX—XI пар черепных нервов, тромбоз яремной вены, сигмовидного синуса, верхнего и нижнего каменистых синусов, развитие менингита и абсцесса головного мозга. Внутричерепные осложнения тяжело поддаются лечению и, как правило, приводят к летальному исходу.

Ряд авторов выделяют 3 клинико-рентгенологические стадии в развитии злокачественного отита:

I — воспалительный процесс захватывает НСП и прилегающие мягкие ткани с или без пареза лицевого нерва;

II — распространение инфекции в височную кость и на основание черепа с развитием остеомиелита и поражением одного или группы черепных нервов;

III — развитие внутричерепных осложнений: менингита, эпидуральной эмпиемы, абсцесса головного мозга [6].

Диагностические критерии ННО.

Различают две категории критериев — обязательные и дополнительные. Обязательными являются:

- боль в области уха, а также головная боль на стороне поражения;
- отечность стенок наружного слухового прохода;
- наличие отделяемого из уха;
- грануляции в слуховом проходе;
- микроабсцессы в области наружного уха и основания черепа;
- наличие очага воспаления по данным сцинтиграфии;
- отсутствие положительного эффекта от консервативной терапии более одной недели;

— наличие синегнойной палочки по результатам бактериологического исследования.

Дополнительные критерии:

- сахарный диабет;
- нейропатии черепно-мозговых нервов;
- истощение;
- пожилой возраст.

Для постановки диагноза ННО необходимо наличие всех основных критериев. При невозможности выполнить сцинтиграфию рекомендуется проведение местного консервативного лечения в течение 1—3 нед. Отсутствие положительной динамики также свидетельствует в пользу ННО [7].

Лечение

Успешное ведение пациентов с ННО подразумевает мультидисциплинарный подход и наблюдение оториноларинголога, эндокринолога, невролога, инфекциониста. Основными направлениями лечения ННО, с точки зрения большинства клиницистов, являются контроль гликемии и внутривенное введение антибиотиков. Местное лечение в качестве монотерапии часто неэффективно, однако регулярная санация с введением антибиотиков местно в НСП является неотъемлемой частью терапии. Препаратами выбора для системного применения являются фторхинолоны и цефалоспорины III поколения, рекомендованная длительность лечения – 6 нед. Фторхинолоны эффективны в отношении основного возбудителя ННО – *P. aeruginosa*, хорошо проникают в костную ткань, обладают отличной пероральной биодоступностью. Выбор антибиотика зависит от бактериального агента, результата теста на антибиотикорезистентность, наличия аллергических реакций и общего состояния пациента [14]. Наиболее часто используемой дозой ципрофлоксацина является доза 750 мг 2 раза в сутки, цефтазидима – 3, 4 или 6 г/сут. По разным данным уровень резистентности синегнойной палочки в среднем колеблется от 31 до 37,5%. В исследовании E. Glikson и соавт. 1/3 случаев ННО была ассоциирована с мультирезистентной *P. aeruginosa*. Предположительно, причиной увеличения числа резистентных штаммов является частое использование фторхинолонов местно в случае любого наружного отита. Некоторые авторы полагают, что местное использование антибиотиков в целом изменяет бактериальную флору НСП, способствует антибиотикорезистентности. С другой стороны, местное лечение позволяет очистить НСП от гнойных выделений и грануляционной ткани [4, 6, 7]. Ученые до настоящего времени не пришли к консенсусу относительно длительности антибактериальной терапии ННО. При этом чаще всего применяются схемы лечения длительностью 6 недель или 3 мес. Оптимальная длительность лечения в случае присоединения остеомиелита остается не до конца определенной, однако

многие авторы сообщают, что добивались положительного эффекта при 3-недельной терапии. Согласно указанным данным, можно предположить, что зачастую длительность лечения оказывается больше, чем требуется. На сегодняшний день не существует единой тактики и принципов хирургического лечения ННО [8]. Поскольку ННО является тяжелым инфекционным заболеванием, при хирургическом вмешательстве существует серьезный риск распространения инфекции на еще не пораженные участки кости. В связи с этим многие авторы отмечают, что роль хирургии в лечении ННО – спорная, другие ученые вообще не рекомендуют проведение хирургического вмешательства. Тем не менее некоторые исследования показали, что улучшение состояния пациента наступает именно после оперативного лечения. В случае принятия решения о хирургическом вмешательстве обычно проводят иссечение грануляций НСП, хрящевых и костных секвестров, дренирование абсцессов. В тяжелых случаях проводят ограниченную резекцию височной кости. Значительная часть врачей все же проводят операции с целью иссечения секвестров или в случае отсутствия эффекта консервативной терапии.

Как уже было отмечено, при ННО часто поражается лицевой нерв. В то же время декомпрессия лицевого нерва пациентам не показана, так как она практически не влияет на восстановление функции. Более того, даже в случае высокой эффективности консервативной терапии и регресса симптомов восстановление функции лицевого нерва может занять длительное время, а иногда после проведенного лечения навсегда сохраняются остаточные явления пареза [8, 9].

Хирургическое лечение проводили тем, кто не отвечал на системную и местную антибиотикотерапию, а также был совместим с хирургическим риском.

Сравнение эффективности консервативной терапии и хирургического лечения показало, что долгосрочная антибиотикотерапия приводит к тем же результатам, что и хирургическое вмешательство. Отдельной проблемой в лечении ННО является резистентный злокачественный наружный отит, который не поддается даже длительной консервативной терапии. Протоколов ведения таких пациентов на данный момент не разработано. J. Singh и B. Bhardwaj провели исследование, в которое вошли 20 пациентов с резистентным ННО. Авторы сравнивали две методики: первая – длительная терапия несколькими антибиотиками, вторая – раннее хирургическое вмешательство, которое включало радикальное иссечение некротизированных тканей, дренаж абсцессов. Оценка эффективности лечения определялась по 6 критериям:

1. Полное освобождение от отека и грануляционной ткани.
2. Исчезновение боли.
3. Улучшение слуха.

4. Отсутствие признаков заболевания на КТ.
5. Отсутствие выделений из НСП.
6. Отсутствие боли в височно-нижнечелюстном суставе.

Анализ показал значительное преимущество раннего хирургического вмешательства над консервативной терапией [9]. Таким образом, в ряде случаев, особенно при тяжелых резистентных формах ННО, раннее применение хирургического лечения в дополнение к антибактериальной терапии может улучшить состояние пациента, уменьшить длительность заболевания и ускорить выздоровление и реабилитацию.

Вывод

ННО является редкой, но крайне тяжелой и опасной патологией. Диагноз зачастую ставится поздно, что существенно осложняет лечение. Ключевыми этапами ведения пациентов с ННО являются определение возбудителя заболевания, инструментальная диагностика (КТ, сцинтиграфия), контроль сахара крови, длительная терапия антибиотиками, хирургическое лечение. Вопросами, по которым на сегодняшний день нет единого мнения, остаются определение длительности антибактериальной терапии, применение ГБО, а также выбор оптимальной стратегии лечения с определением целесообразности хирургического вмешательства. Для выявления реальной долгосрочной эффективности и преимуществ хирургического лечения, очевидно, необходимо проведение развернутых клинических исследований с включением большего числа пациентов и высокой степенью доказательности.

Литература / References:

1. Бобров В.М. Некротический (злокачественный) наружный отит. Вестник оториноларингологии. 2011;3:71-72.
2. Косяков С.Я., Алексеевская О.А. Злокачественный некротический наружный отит — многоликая клиника, трудности диагностики и лечения. Российская оториноларингология. 2006;2:21:45-50.
3. Bhat V, Aziz A, Bhandary SK, Aroor R, Kamath PSD, Saldanha M. Malignant Otitis Externa — A Retrospective Study of 15 Patients Treated in a Tertiary Healthcare Center. J Int Adv Otol. 2015;11(1):72-76. doi: 10.5152/iao.2015.430
4. Bovo R, Benatti A, Ciorba A, Libanore M, Borrelli M, Martini A. Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32(6):416-419. 5.
5. Illing E, Zolotar M, Ross E, Olaleye O, Molony N. Malignant otitis externa with skull base osteomyelitis. J Surg Case Rep. 2011;5:6.
6. Lee SC, Kim J-H, Kim C-H, Kim B-J. Temporomandibular joint disorder from skull-base osteomyelitis: a case report. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2015;37(1):39.

7. Пальчун В. Т., Крюков А. И., Магомедов М.М. Оториноларингология. – ГЭОТАР-Медиа, 4-е издание, 2019, 643 с.

8. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология. – Издательство "Медицинское информационное агентство", 2017, 511 с.

9. Пальчун В. Т., Крюков А. И., Магомедов М. М. Медицинские стандарты амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи в оториноларингологии //Вестник оториноларингологии. – 2005. – №. 3. – С. 4-9.

**КОНОНЕНКО П.Д.
ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ**

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Г.Г. Басова

**KONONENKO P.D.
CORNEAL DYSTROPHIES**

Department of ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

В современной офтальмологии термин «дистрофии роговицы» (ДР) используется для обозначения гетерогенной группы редких наследственных заболеваний, которые обычно являются двусторонними, симметричными и медленно прогрессирующими. Почти все имеют раннее начало и наследуются по аутосомно - доминантному типу. Возникают они из-за повышенного отложения в слоях роговицы аномального материала. Они не связаны с факторами окружающей среды, воспалением или системными факторами. Причиной их развития являются мутации в генах клеток роговицы.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников, а также публикаций за период с июня 2014 г. по 2023 г. Поиск производился по базе данных PUBMED. За основу статьи взята публикация IC3D Classification of Corneal Dystrophies - Edition 2 2015 года [1]

Результаты

В 1889 г. О. Naab и F. Dimmer, а через год Н. Viber описали заболевание, сегодня известное как решетчатая дистрофия роговицы 1 типа. В 1890 г. А. Groenouw опубликовал статью, в которой описал двух пациентов с «узелками роговицы». Сегодня эти заболевания называются: гранулярная дистрофия роговицы 1 типа и пятнистая дистрофия роговицы.

В 1910 г. E. Fuchs впервые использовал слово «дистрофия» для обозначения офтальмологического заболевания.

Наследственный характер ранее описанных им состояний был задокументирован A. Groenouw в 1917 г. M. Bucklers в 1938 г. опубликовал первую генетическую классификацию дистрофий роговицы. О первой геномной локализации сообщили H. Eiberg с соавт. в 1993 г. в отношении зернистой дистрофии роговицы 1 типа.

Активное внедрение в науку генотипирования выявило, что некоторые расстройства, называемые ДР, по-видимому, вообще не имеют генетической основы. Нужна была актуальная и адаптируемая номенклатура. Первая классификация ДР - IC3D вышла в 2008 г. Переиздание (IC3D2) увидело свет в 2015 г. Оно содержит 22 вида ДР разделенные на 4 ранга: С1 - картирован специфичный ген(-ы), С2 - определен хромосомный локус, С3 - скорее всего существующая ДР, С4 - сомнительная ДР.

1. Эпителиальные и субэпителиальные дистрофии

1.1 Дистрофия базальной мембраны эпителия, Epithelial Basement Membrane Dystrophy (EBMD) С1 (впервые описана DG. Cogan в 1964 г.)

Экспрессия мутантного гена приводит к образованию «избыточной» базальной мембраны Боумана, которая вдается в эпителий. Захваченные эпителиальные клетки формируют микроцисты Когана, имеющие вид серых точек или запятых. Картоподобные конфигурации и линии отпечатков пальцев, состоят из неправильных или параллельных рядов утолщенной базальной мембраны. Чаще эти элементы располагаются в нижней трети роговицы, что подтверждается оптической когерентной томографией (ОКТ) переднего отрезка [2]. Начало описывается между 30-50 годами, редко у детей. Чаще бессимптомна, иногда вызывает легкий неправильный астигматизм. Плохая адгезия клеток базального эпителия к аномальному базальному ламинарному материалу предрасполагает к рецидивирующим эрозиям у 10 % пациентов, проявляющихся характерным роговичным синдромом, с болью по утрам, когда вместе с открыванием век удаляется слой «приклеившихся» к ним эпителиальных клеток.

1.2. Эпителиальные рецидивирующие эрозионные дистрофии, Epithelial Recurrent Erosion Dystrophies (EREDs) С3 (A.Franceschetti, 1928)

С 2015 стали появляться публикации о предполагаемой геномной локализации в COL17A1, ранее картированной на хромосоме 10q23-q24. и возможных мутациях в ней [3, 4]. Секвенирование всего экзона и анализ сегрегации подтверждают это [5]. Проявляется в первые 10 лет жизни. Рецидивы эрозий длятся до недели. Во время безболевого периода никаких биомикроскопически явных изменений нет. С возрастом отмечается медленное уменьшение частоты эрозивных эпизодов,

одновременно с этим прогрессирующее центральное помутнение ухудшает остроту зрения

1.3. Субэпителиальная муцинозная дистрофия роговицы, Subepithelial Mucinous Corneal Dystrophy (SMCD) C4 (RS. Feder et al., 1993)

По внешнему виду и течению схожа с EREDs.

1.4. Дистрофия роговицы Месманна, Meesmann Corneal Dystrophy (MECD) C1 (Ж. Pameijer, 1935)

Прямое освещение показывает различные диффузные или линейные серые помутнения. Как правило, возникает в первые 5 лет жизни. Чаще асимптоматична. Могут быть рецидивирующие эпителиальные эрозии и рубцевания. Может быть гипестезия роговицы. Течение чаще стационарно, крайне редко медленно прогрессирует не приводя к значимому снижению остроты зрения. Вариант Стокера-Холта характеризуется более тяжелым течением и более ранним началом по сравнению с классическим вариантом.

1.5. Дистрофия эпителия роговицы Лиша, Lisch Epithelial Corneal Dystrophy (LECD) C2 (W. Lisch et al., 1992)

Непрямое освещение демонстрирует множественные плотно расположенные прозрачные кисты. Их происхождение, по-видимому, связано с дефектом аутофагии с внутриклеточным накоплением белков с неправильной укладкой и дефектных органелл [6]. При прямом освещении видны локализованные серые помутнения различной формы: завитки, мутовки, радиальные, лентовидные, булавовидные. Манифестирует в раннем детском возрасте. Течение бессимптомно. Может наблюдаться нечеткость зрения и рецидивирующие эрозии. Прогрессирование медленное.

1.6. Студенистая каплевидная дистрофия роговицы, Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy (GDLD) C1 (К. Nakaizumi 1914)

Описаны 4 фенотипа отложения амилоида: Субэпителиальные, выглядящие как лентовидная кератопатия. Группы мелких множественных узелков. Стромальное помутнение. Крупные узелковые поражения, похожие на кумкват. Возможно, это последовательно переходящие друг в друга изменения. Манифестирует между 10 и 20 годами. Наблюдается светобоязнь, раздражение, покраснение и слезотечение, прогрессирующее течение со значительным снижением зрения.

2. Эпителиально - стромальные дистрофии связанные с геном кератоэпилина (TGFBI).

2.1. Дистрофия Рейса - Бюклерса, Reis - Bücklers Corneal Dystrophy (RBCD) C1 (W. Reis, 1917)

Боуменова мембрана замещается листовидной соединительной тканью с зернистыми отложениями. Географического вида помутнения с могут распространяться и углубляться. Для данной дистрофии роговицы характерно появление острых рецидивирующих эрозий с ранних лет.

Сходное, но более агрессивное течение, чем при ТВСД. Прогрессирование приводит к снижению остроты зрения во второй и третьей декадах жизни. Наблюдается выраженная гипестезия роговицы.

2.2. Дистрофия роговицы Тиля - Бенке, Thiel - Behnke Corneal Dystrophy (ТВСД) С1 (Н. Thiel, Н. Behnke, 1967)

Возникает в раннем детстве. Наблюдаются симметричные субэпителиальные сотовидные помутнения. Могут быть рецидивирующие эрозии в первую и вторую декаду жизни затем их частота уменьшается. У пожилых пациентов помутнения могут прогрессировать в более глубокие слои стромы и на периферию роговицы, вызывая ухудшение зрения.

2.3. Решетчатая дистрофия роговицы 1 типа, Lattice Corneal Dystrophy, type 1 (LCD1) С1 (О. Naab F. Dimmer, 1889)

Первыми биомикроскопическими признаками являются центральные поверхностные пятнистые помутнения, которые затем могут принимать вид полос, веточек, располагающихся радиально. Представляют собой амилоидные отложения в поверхностных слоях стромы. Количество линий решетки может быть ассиметричным на двух глазах, описаны и односторонние случаи. Имеет 8 фенотипических вариантов. Возникает чаще в конце первого десятилетия жизни. Проявляется повторяющимися эрозивными атаками. Наблюдается очень большое количество аберраций высокого порядка (бликов, ореолов). Прогрессирование помутнения во второй-третьей декаде жизни часто требует хирургическое вмешательство.

2.4. Гранулярная дистрофия роговицы 1 типа, Granular Corneal Dystrophy, type 1 (GCD1) С1 (А. Groenouw, 1890)

У детей вихревой рисунок коричневатых гранул развивается поверхностно по отношению к мембране Боумена. По мере старения пациента четко очерченные гранулы гиалина кажутся белыми при прямом освещении с прозрачной промежуточной стромой. Размер и количество гранул увеличиваются, они проникают в более глубокую строму, что приводит к появлению вида снежинок/снегопада. На ретроиллюминации, эти гранулы имеют вид измельченных хлебных крошек. Помутнения не распространяются на лимб. Начинается с детства. Блики и светобоязнь являются ранними симптомами. Часто отмечаются рецидивирующие эрозии. Острота зрения медленно снижается с возрастом. С течением времени возможно выпадение гранул после эпителиальных эрозий, что может фактически привести к просветлению стромы. Гомозиготы имеют более тяжелые проявления.

2.5. Гранулярная дистрофия роговицы 2 типа, Granular Corneal Dystrophy, type 2 (GCD2) С1 (М. Bücklers, 1938)

Является фенотипическим сочетанием GCD1 и LCD1, с той разницей, что линейный амилоидный компонент не имеет характерный вид решетки как в LCD1, а помутнений в целом меньше, чем при GCD1. В течение почти ста лет это заболевание считалось легким вариантом GCD1.

В большинстве случаев заболевание диагностируется в подростковом или раннем взрослом возрасте. Медленно прогрессирует. Гомозиготы диагностируются раньше (уже в возрасте 3 лет) и демонстрируют более быстрое прогрессирование. Ятрогенное повреждение центральной части роговицы, РТК, LASIK или SMILE приводит к обострению этой дистрофии роговицы с ускоренным помутнением [7]. Предлагаются методы решения этой проблемы [8]. В то же время РТК может отсрочить кератопластику на 5 и более лет.

В 2019 году описан уже второй случай дистрофии сочетанной с почечным повреждением с той же мутацией TGFBI [9].

3. Стромальные дистрофии

3.1. Макулярная (пятнистая) дистрофия роговицы. Macular Corneal Dystrophy (MCD) C1 (A. Groenouw, 1890)

Начинается с детства. Для данной дистрофии свойственно наличие центрально расположенных бело-серых очагов отложения гликозаминогликанов на фоне диффузного менее выраженного помутнением участков стромы между ними. Патологические очаги, расположенные более центрально, являются поверхностными и развиваются раньше, периферические очаги, напротив, поражают строму на всю толщу и вовлекают лимб. Роговица намного тоньше, чем обычно, её чувствительность снижена, иногда появляются эрозии. Течение медленно прогрессирующее. По мере прогрессирования заболевания Десцеметова мембрана становится более серой и развиваются каплевидные разрастания, хотя эндотелиальная декомпенсация возникает редко.

3.2. Эндотелиальная дистрофия Шнайдера, Schnyder Corneal Dystrophy (SCD) C1 (JMV. Went F. Wibau, 1924)

В половине случаев облаковидных желтоватых кристаллических депозитов холестерина в центральной зоне роговицы не наблюдается. В исследовании 2021 г. показана четкая патогенетическая связь SCD со стабилизацией HMG-CoA редуктазы [10], что ведет к её постоянной активности и отложению липидов. Чаще диагностируется у лиц 20-30 лет или пожилого возраста, хотя манифестирует ранее. Заболевание медленно прогрессирует. Роговичная чувствительность снижается с возрастом. После 38 лет развивается панстромальное помутнение и серьезное снижение фотопического зрения. Прогрессирование помутнения не связано с уровнем липидов в плазме крови и не тормозится лечением статинами.

3.3. Врожденная стромальная дистрофия роговицы, Congenital Stromal Corneal Dystrophy (CSCD) C1 (R. Turpin et al., 1939)

Двусторонний процесс с чешуйчатыми беловатыми очень мелкими помутнениями по всей строме, где фибриллы коллагена соединились вместе, образуя более толстые фибриллярные структуры. Поверхность роговицы нормальная. Пахиметрия демонстрирует увеличение толщины

стромы. Начинается с рождения. Течение не прогрессирующее или медленно прогрессирующее.

3.4. Крапчатая дистрофия роговицы, Fleck (англ. fleck - пятнышко) Corneal Dystrophy (FCD) C1 (E. François A. Neetens, 1957)

Наблюдаются похожие на перхоть, отчетливые, маленькие, полупрозрачные, панстромальные дискоидные помутнения, соответствующие расширенным, содержащим везикулы со сложными липидами и гликозаминогликанами, кератоцитам. Иногда кольцеобразные помутнения, разбросанные по любому уровню в остальном прозрачной стромы. Эпителий, Боуменова и Десцеметова мембраны а также эндотелий не изменены. Помутнения могут доходить до лимба. Возможно асимметричное или одностороннее поражение. Проявляется в первые 5 лет жизни, иногда с рождения. Чаще протекает асимптомно, может быть легкая светобоязнь или снижение чувствительности роговицы. Течение не прогрессирующее.

3.5. Задняя аморфная дистрофия роговицы, Posterior Amorphous Corneal Dystrophy (PACD) C1 (E. Carpel et al., 1977)

Проявляется в виде диффузных серо-белых листовидных затемнений в любом слое стромы. Десцеметова мембрана и эндотелий могут быть изрезаны помутнениями. Наблюдались очаговые эндотелиальные аномалии. Выдающаяся линия Швальбе. Сообщалось о иридокорнеальных сращениях, псевдополикории, но без связи с глаукомой. Характерны уменьшенная толщина роговицы и уплощение роговицы менее чем до 41 диоптрии с ассоциированной дальзоркостью, особенно при центральном расположении депозитов. Отмечается уже в возрасте 16 недель. Течение не прогрессирующее или медленно прогрессирующее. Острота зрения снижается мягко, не менее 0.5.

3.6. Центральная облаковидная дистрофия Франсуа, Central Cloudy Dystrophy of Francois (CCDF) C4 (E. François, 1958)

Многие из публикаций не предоставили сведений о том, что заболевание роговицы было семейным. Следовательно, вполне возможно, что эти случаи, могут быть задней крокодиловой шагренью Vogt, от которой данная дистрофия фенотипически неотличима. Мутные полигональные или округлые стромальные затемнений в центре, которые исчезают спереди и периферически и окружены прозрачной тканью. Проявляется в первые 10 лет жизни. В основном асимптомная, не прогрессирующая.

3.7. Пре-десцеметова дистрофия роговицы, Pre-Descemet Corneal Dystrophy (PDCD) C1 (ассоциированная с X-цепленным ихтиозом), C4 (изолированная форма) (D. Fernandez-Sasso et al., 1979)

12 из 13 семей с PPPDCD, о которых сообщалось на сегодняшний день, находятся в Испании или имеют испанское происхождение. Вероятно, что причинная мутация возникла на Пиренейском полуострове

много веков назад [11]. Это исследование 2019 г. также показывает связь PPPDCD с мутацией PRDX3 с.568G>C (p.Asp190His), в 4 родословных. Наблюдаются очаговые, мелкие, полиморфные серые затемнения, которые могут быть центральными, кольцеобразными или диффузными, расположены в глубокой строме непосредственно перед Десцеметовой мембраной. Начало обычно после 30 лет. Зрение обычно не нарушено, и симптомы отсутствуют. Течение не прогрессирующее (ассоциированная с X-сцепленным ихтиозом прогрессирует).

4. Эндотелиальные дистрофии

4.1. Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy (FECD) C1 (ранняя FECD (FECD1)), C2/C3. (поздние FECD (варианты FECD2-8) (E. Fuchs. 1910)

Биомикроскопически проявляется Cornea guttata - каплевидными наростами роговицы (стадия 1). У некоторых пациентов они никогда не прогрессируют, у других прогрессируют до эндотелиальной декомпенсации со снижением плотности и функциональной активности клеток эндотелия и отека стромы (стадия 2). Заболевание часто манифестирует именно с отека стромы. Эндотелий роговицы имеет вид битого металла с пигментным напылением или без него, что можно перепутать с шагренью. Десцеметова мембрана утолщена, в ней появляются дополнительные третий полосатый и четвертый коллагеновый слой. Отек стромы может прогрессировать с вовлечением эпителия, вызывая эпителиальные буллы - буллезная кератопатия (стадия 3). Субэпителиальный фиброз, рубцевание и периферическая поверхностная васкуляризация вследствие хронического отека возникают в длительно существующих случаях (стадия 4). В патогенезе определенную роль может играть митохондриальная дисфункция эндотелиальных клеток [12] и оксидативный стресс [13]. Поздние варианты начинается в четвертом десятилетии или позже, ранний вариант начинается в первом десятилетии. Симптомы: снижение остроты зрения по утрам из-за увеличения отека стромы/эпителия после закрытия глаз на ночь, боль, светобоязнь и эпифора из-за эпителиальных эрозий, возникающих в результате разрыва эпителиальных булл. Течение прогрессирующее, возможна потеря зрения, вплоть до светоощущения. И ранние, и поздние формы преобладают у женщин.

4.2. Задняя полиморфная дистрофия роговицы. Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy (PPCD) C1/C2 (L. Коерпе., 1916)

Эндотелиальные клетки частично замещаются эпителиоподобными клетками в несколько слоев, при этом у них имеются микроворсинки, которые в норме не наблюдаются. Помутнения чаще имеют горизонтальный линейный вид: параллельные серо-белые эндотелиальные тяжи с белым «хлопьевидным» материалом вдоль тяжей - «железнодорожные пути». Описываются также географические,

везикулярные, одиночные или сгруппированные, часто окруженных серым круговым затемнением, помутнения Десцеметовой мембраны и эндотелия. Признаки часто асимметричны. Сообщалось как о кератоконическом, так и о некератоконическом утолщении роговицы. У большинства людей кривизна роговицы превышает 48,0 диоптрий. в обоих глазах. Могут быть иридокорнеальные синехии (примерно в 25% случаев) и офтальмогипертензия (примерно в 15% случаев). Сообщалось о случаях ассоциации PPCD с аномалией развития головного мозга в виде недоразвития мозолистого тела [14]. Начинается в раннем детстве, редко наблюдается врожденное помутнение роговицы. Тяжесть PPCD варьируют: от бессимптомных до тяжелых случаев с недостаточностью эндотелия роговицы, когда для восстановления зрения требуется трансплантация роговицы (примерно у 20–25% больных). Течение чаще стационарное, возможно медленное прогрессирование в течение многих лет и десятилетий.

4.3. Наследственная врожденная эндотелиальную дистрофия роговицы, Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy (CHED) C1/C3 (AE. Maumenee, 1960)

Описываются врожденные двусторонние признаки, часто асимметричные. Помутнение роговицы варьируется от диффузного помутнения до матового молочного цвета с редкими фокальными серыми пятнами. Роговица может быть в 2–4 раза больше нормальной толщины. Количество эндотелиальных клеток снижено значительно (примерно в 10 раз по сравнению с контрольной группой того же возраста). Редко наблюдается повышенное внутриглазное давление. Может быть нистагм. Течение относительно стационарное. Накапливается всё больше сообщений с подтвержденными мутациями в гене натрий-бикарбонатного котранспортера (SLC4A11) [15, 16]

4.4. X-сцепленная эндотелиальная дистрофия роговицы, X-linked Endothelial Corneal Dystrophy (XECD) C2 (E. Schmid., 2006)

Начинается с рождения. У мужчин и женщин проявляется по-разному. У мужчин - помутнением, варьирующим от диффузной дымки до цвета молочного матового стекла, или только эндотелиальными изменениями напоминающие лунные кратеры, или вторичной субэпителиальная полосчатая кератопатией в сочетании с кратероподобными эндотелиальными изменениями. Возможен нистагм. Часто затуманенное зрение. Течение минимально прогрессирующее. У женщин наблюдаются только изменения эндотелия в виде лунных кратеров, а течение бессимптомное и не прогрессирующее.

Обсуждение

Со времени выхода IC3D2 описано много новых мутаций ранее известных генов [17, 18], уточняется структура уже известных мутаций в новых популяциях [19, 20]. Появились и совершенно новые генетические

данные. Так были обнаружены гены, ответственные за эпителиальные рецидивирующие эрозионные дистрофии и изолированную предесцементову дистрофию роговицы. Таким образом, возможно, что в будущих изданиях классификации эти дистрофии получат более высокий ранг. Описываются и возможно новые фенотипы. Активно изучаются эффективные методы лечения ДР [21], их патогенез. ОКТ переднего отрезка выходит на первый план в диагностике и определении тактики лечения ДР.

Выводы

Однажды введенная в учебники неверная информация чрезвычайно трудно искореняется, особенно это касается редких болезней. До сих пор можно встретить такие названия как «вторичная дистрофия» (хотя ДР по определению первичны), или «эпителиально-эндотелиальная дистрофия Фукса» (хотя ещё в 1967 г. было показано, что изменения эпителия и стромы развиваются позднее, а пусковые изменения происходят в эндотелии). Даже FCD некоторыми считается эпонимом («дистрофия Флека»). И дело не просто в наименовании, зачастую за ними скрывается неверное понимание механизмов заболевания, его клиники и диагностики. Это чревато ошибочными описаниями и исследованиями. Использование единых обозначений в согласии с номенклатурой IC3D2 позволит врачам лучше понимать друг друга и не «плодить лишние сущности там, где их нет», а исследовать ДР в правильном направлении.

Литература / References:

1. Weiss JS., Møller HU, et al. IC3D classification of corneal dystrophies – edition 2. *Cornea*. 2015. Vol.34, № 2, P. 117-159.
2. Buffault J., Zéboulon, et al. Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy. *PLoS One*. 2020 Vol.15, № 11
3. Jonsson F., Bystrom B., Davidson AE., et al. Mutations in collagen, type XVII, alpha 1 (COL17A1) cause epithelial recurrent erosion dystrophy (ERED) *Hum Mutat*. 2015. Vol.36, № 4, P. 463-473.
4. Oliver VF., van Bysterveldt KA., Cadzow M., et al. A COL17A1 Splice-Altering Mutation Is Prevalent in Inherited Recurrent Corneal Erosions. *Ophthalmology*. 2016 Vol.123, № 4, P.709-722.
5. Lin BR., Le DJ., Chen Y., et al. Whole Exome Sequencing and Segregation Analysis Confirms That a Mutation in COL17A1 Is the Cause of Epithelial Recurrent Erosion Dystrophy in a Large Dominant Pedigree Previously Mapped to Chromosome 10q23–q24. *PLoS One*. 2016 Vol.11, № 6
6. Grau AE., González S, et al. Evidence of autophagic vesicles in a patient with Lisch corneal dystrophy. *Arq Bras Oftalmol*. 2020. Vol.83, № 2. P. 146-148.

7. Kwak JJ., Yoon SH, et al. Exacerbation of Granular Corneal Dystrophy Type 2 After Small Incision Lenticule Extraction. *Cornea*. 2021. Vol.40, № 4. P. 519-524.
8. Hieda O., Kobayashi A, et al. Corneal Electrolysis for Granular Corneal Dystrophy Type 2 (Avellino Corneal Dystrophy) Exacerbation After LASIK. *J Refract Surg*. 2023. Vol.39, № 1. P. 61-65.
9. Nagano C., Nozu K, et al. TGFBI-associated corneal dystrophy and nephropathy: a novel syndrome? *CEN Case Rep*. 2019. Vol.8, № 1. P.14-17.
10. Jiang SY., Tang JJ, et al. Schnyder corneal dystrophy-associated UBIAD1 mutations cause corneal cholesterol accumulation by stabilizing HMG-CoA reductase. *PLoS Genet*. 2019. Vol.15, № 7
11. Alió Del Barrio JL., Chung DD, et al. Punctiform and Polychromatic Pre-Descemet Corneal Dystrophy: Clinical Evaluation and Identification of the Genetic Basis. *Am J Ophthalmol*. 2020. Vol.212 P. 88-97.
12. Kumar V., Jurkunas UV. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cells*. 2021. Vol.10, № 8
13. Lovatt M., Kocaba V, et al. Nrf2: A unifying transcription factor in the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Redox Biol*. 2020. Vol.37.
14. Jang MS., Roldan AN, et al. Posterior polymorphous corneal dystrophy 3 is associated with agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Vision Res*. 2014. Vol.100. P. 88-92.
15. Cunnusamy K., Bowman CB, et al. Congenital Corneal Endothelial Dystrophies Resulting From Novel De Novo Mutations. *Cornea*. 2016. Vol.35, № 2. P. 281-285.
16. Li S., Hundal KS, et al. R125H, W240S, C386R, and V507I SLC4A11 mutations associated with corneal endothelial dystrophy affect the transporter function but not trafficking in PS120 cells. *Exp Eye Res*. 2019. Vol.180. P. 86-91.
17. Carstens N., Williams S, et al. Novel mutation in the CHST6 gene causes macular corneal dystrophy in a black South African family. *BMC Med Genet*. 2016. Vol.17, № 1. P. 47.
18. Benbouchta Y., Cherkaoui Jaouad I, et al. Novel mutation in the TGFBI gene in a Moroccan family with atypical corneal dystrophy: a case report. *BMC Med Genomics*. 2021. Vol.14, № 1. P. 9.
19. Park JE., Yun SA, et al. Prevalence of granular corneal dystrophy type 2-related TGFBI p.R124H variant in a South Korean population. *Mol Vis*. 2021. Vol.27. P. 283-287.
20. Li F., He J, et al. An Arg124Cys mutation in transforming growth factor β -induced gene associated with lattice corneal dystrophy type I in a Chinese pedigree. *Indian J Ophthalmol*. 2022. Vol.70, № 1. P. 85-89.

21. Taketani Y., Kitamoto K, et al. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. Sci Rep. 2017. Vol.7, № 1.

КОРЧАГИНА Н.Е.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С КОСОГЛАЗИЕМ

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. Г.Г. Басова

KORCHAGINA N.E.

ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH STRABITOUS

Department of ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

Косоглазие, или страбизм (лат, "Strabismus") является достаточно распространенной офтальмопатологией и характеризуется отклонением зрительной оси одного из глаз от совместной точки фиксации.

При отклонении глаза возникает не только косметический дефект, но и нарушаются сенсорные механизмы, обеспечивающие слияние в головном мозге изображений, воспринимаемых каждым глазом, в результате чего нарушаются бинокулярное и глубинное зрение, утрачивается способность точно локализовать предметы в пространстве и ориентироваться в нем.

Косоглазие может быть горизонтальным, вертикальным, смешанным (горизонтально-вертикальным), а также торзионным. Существуют и атипичные формы косоглазия.

По мнению ряда авторов, в практической работе офтальмолога недостаточно констатации факта наличия косоглазия. Проявления заболевания должны быть соответствующим образом классифицированы, чтобы сформулировать точный диагноз, который не только дает представление о характере нарушения положения глазных яблок, но и указывает на причину возникшей патологии. Поскольку для клинического применения приемлема только простая классификация, в настоящее время уже не предпринимаются попытки сведения в единую схему всего многообразия различных форм косоглазия. Однако необходима стандартизация клинических признаков, в первую очередь, сложных форм косоглазия, которая бы указывала на причину патологического процесса, следовательно, обозначала тактику ведения пациента и точку приложения хирургического лечения [1].

Материалы и методы

В данной работе использовались литературные данные, посвященные проблеме ведения пациентов с косоглазием. Литературные источники взяты в электронных библиотеках eLIBRARY.ru, <http://www.studmedlib.ru/>

Результаты

Для лечения косоглазия используют консервативные и хирургические методы, задача которых заключается в восстановлении моторных и сенсорных механизмов, обеспечивающих нормальное бинокулярное зрение [2,3].

Нередко горизонтальное косоглазие удается исправить безоперационными методами - назначением очков (аккомодационное косоглазие) или аппаратным лечением (ортоптика). Однако консервативное лечение косоглазия, направленное на восстановление бинокулярного зрения при вертикальном отклонении глаз, малоэффективно. И не только потому, что функциональное лечение, проводится в искусственных условиях, так как традиционно основывается на принципе разделения полей зрения обоих глаз: механическом (синоптофоры), цветовом (анаглифы, например, четырехточечный тест), поляроидном. Даже диплоптика, предусматривающая развитие фузионных резервов при косоглазии в естественных и близких к ним условиях, может быть эффективной только при очень малых углах девиации, при положении глаз, близком к симметричному, так как показатели нормальных фузионных резервов ограничены физиологическими возможностями [4]. Вертикальное отклонение глаз требует хирургической коррекции. А так как нарушения функции мышц вертикального действия встречаются у 30-72% больных с косоглазием, совершенно очевидной является актуальность хирургического лечения этой патологии,

Кроме того, в условиях несодружественного косоглазия, когда угол девиации меняется при изменении положения взора, консервативные виды лечения малоперспективны.

В настоящее время нет единого мнения о возможности хирургического лечения детей с косоглазием со сформировавшейся аномальной корреспонденцией сетчаток (АКС) [5].

Обсуждение

Косоглазие (strabismus) - отклонение (девиация) одного глаза от общей точки фиксации.

Угол косоглазия - величина отклонения оси косящего глаза от оси парного глаза, выраженная в градусах.

- Угол первичного отклонения - угол косоглазия косящего глаза. Для его измерения просят пациента фиксировать взор на объекте, при этом один глаз будет косить.

- Угол вторичного отклонения - величина отклонения оси не косящего глаза. При выключении здорового глаза рукой, он отклоняется (вторичный угол косоглазия), а ранее косивший глаз занимает правильное положение (т.е. угол первичного отклонения «исчезает», а «появляется» угол вторичного отклонения).

Наиболее простым является способ определения угла косоглазия по Гиршбергу с помощью офтальмоскопа. При сохранении правильного положения глазного яблока рефлекс практически совпадает с центром роговицы. При наличии косоглазия он отклонен в ту или иную сторону. Более точно определить угол косоглазия можно с помощью синаптофора.

Синоптофор – один из основных гаплоскопических приборов. Разделение полей зрения правого и левого глаза осуществляется в этом приборе механически, с помощью двух отдельных для каждого глаза подвижных оптических трубок, в каждой из которых пациенту предъявляют парные тест-объекты для совмещения и для слияния. С помощью синоптофора можно определить величину угла косоглазия (субъективного и объективного), способность к бинокулярному (бифовеальному) слиянию изображений объектов, фузионные резервы, наличие или отсутствие функциональной скотомы. Прибор используется также для проведения лечебных ортооптических упражнений[4].

Мнимое косоглазие возникает, если угол между зрительной (анатомической) и оптической осями глаз превышает 3-4°. Мнимое косоглазие обусловлено смещением центров роговиц в ту или иную сторону под влиянием особенностей строения лицевого черепа. Бинокулярное зрение не нарушено, поэтому при мнимом косоглазии лечения не требуется.

Скрытое косоглазие (гетерофория) возникает при незначительном дисбалансе тонуса глазодвигательных мышц с сохранением фузионного рефлекса и бинокулярного зрения. Диагностика основана на пробе с перекрыванием глаз, при которой исключаются необходимые для бинокулярного зрения условия. Лечение гетерофории, как правило, не требуется. Однако если у пациента возникает бинокулярная декомпенсация и астинопия (зрительная усталость), то применяют сферические или призматические очки.

Явное косоглазие сопровождается нарушением бинокулярного зрения. Выделяют косоглазие содружественное (без изменения угла косоглазия при движении глаз) и паралитическое (с изменением угла косоглазия при движении глаз).

Содружественное косоглазие возникает у 2-3% детей раннего возраста и занимает второе место после аномалий рефракции среди детской глазной патологии. Встречается приблизительно у 5,3 – 7,4% детей и приблизительно у 4% взрослого населения. В 60 – 70% случаев патология возникает в возрасте до 2 лет [1,3].

При сборе анамнеза следует выяснить: время возникновения косоглазия (в каком возрасте появилось косоглазие, внезапно или постепенно); длительность существования косоглазия; с чем можно связать возникновение косоглазия (общие заболевания, психические травмы, заболевания глаз, патология беременности и родов у матери); является ли косоглазие постоянным или периодическим; с какого возраста носит очки, постоянно или периодически, какое влияние оказали очки на положение глаз; проведенное ранее лечение (хирургическое, функциональное); общее состояние здоровья пациента; состояние ЦНС.

Врожденная форма содружественного косоглазия, как правило, связана с патологией беременности и родов [3].

При проверке остроты зрения у пациента может быть выявлено снижение корригированной остроты зрения, что свидетельствует о наличии амблиопии (снижение остроты зрения без органических причин). Амблиопия высокой степени часто сопровождается нарушением зрительной фиксации косящего глаза. Зрительная фиксация – относительно неподвижная установка взора на рассматриваемый объект. При альтернирующей косоглазии острота зрения обоих глаз, как правило, достаточно высокая и практически одинакова на обоих глазах в связи с поочередной фиксацией. По механизму развития различают амблиопию дисбинокулярную (при косоглазии, возникающую вследствие нарушения бинокулярного зрения); рефракционную (при наличии аномалий рефракции и несвоевременном или непостоянном ношении коррекции); анизометропическую (при разной рефракции на оба глаза) и обскурационную (при помутнениях глазных сред — врожденная катаракта, бельмо). Обскурационная амблиопия развивается на почве врожденных или рано возникших помутнений оптических сред глаза. Требуется своевременное хирургическое вмешательство (например, экстракции врожденной катаракты) [1].

При объективном исследовании рефракции пациента в условиях циклоплегии выявляются различные виды аметропий: гиперметропия, миопия, астигматизм. При сходящемся косоглазии чаще всего выявляется гиперметропия, при расходящемся – миопия.

У пациентов с содружественным косоглазием подвижность глаз сохраняется в полном объеме. Подвижность глаз определяют при перемещении фиксационного объекта в восьми направлениях взора, за которым пациент следит глазами: вправо, влево, вверх, вниз, вверх – вправо, вверх – влево, вниз – вправо, вниз – влево.

При исследовании бинокулярного статуса выявляются нарушения бинокулярного зрения: монокулярное зрение, одновременное зрение, функциональная скотома. Методы исследования бинокулярных функций при косоглазии основаны на принципе деления полей зрения (гаплоскопии). Это позволяет выявить участие (или неучастие) косящего

глаза в бинокулярном зрении. Гаплоскопия может быть механической, цветовой, растровой, фазовой (во времени) [5,6].

Фиксацию проверяют с помощью офтальмоскопа. В норме фиксация является фовеолярной, или центральной — изображение фиксируется точно центральной ямкой сетчатки. Нецентральная фиксация может быть парафовеолярной (изображение фиксируется близко к фовеоле), макулярной (на периферии желтого пятна), парамакулярной (вне пятна), периферической (околодисковой – у диска зрительного нерва) [4].

Лечение содружественного косоглазия направлено на восстановление нормального бинокулярного зрения [7,8]. Для этого проводят следующие мероприятия:

- исправление неправильного положения глаз;
- устранение амблиопии;
- восстановление нормальной фузионной способности.

Лечение должно быть своевременным (максимально ранним), комплексным, индивидуальным и поэтапным. Достичь устойчивого бинокулярного зрения удается у 70% больных детей.

На протяжении всего лечения необходима рациональная коррекция аметропий (назначают очки для постоянного ношения). На ранних стадиях аккомодационного косоглазия этого достаточно для восстановления нормального положения глазного яблока и создания условий для формирования бинокулярного зрения [2].

Этапы лечения [1,7]

Первый этап – выписка очков на фоне циклоплегии

Второй этап - лечение амблиопии (плеоптика).

Плеоптические методы лечения амблиопии.

Окклюзия (выключение здорового глаза) — один из традиционных и основных методов плеоптического лечения. Прямая окклюзия создает условия для фиксации косящим глазом, подключения его к активной деятельности. Используют специальные пластиковые окклюдоры, прикрепляемые к очковой оправе, или самодельные мягкие шторки, занавески. Окклюзию (полную или полупрозрачную) назначают на весь день (снимают ночью), на несколько часов в день, через день – в зависимости от степени снижения остроты зрения. Иногда при длительном выключении острота зрения ведущего глаза начинает снижаться. В таких случаях целесообразно перейти к попеременной окклюзии [1]. У части больных, несмотря на значительное повышение остроты зрения амблиопичного глаза, и даже на получение равной остроты зрения обоих глаз, косоглазие остается монолатеральным, и зрение косящего глаза после прекращения окклюзии постепенно вновь ухудшается. Таким пациентам целесообразно периодически повторять окклюзионное лечение, чтобы сохранить высокое зрение до 4–5 летнего возраста, когда в комплекс лечения косоглазия можно ввести дополнительные приемы (ортоптические

упражнения, операция). Основное назначение прямой окклюзии — снизить форменное зрение лучше видящего глаза настолько, чтобы «ведущим» стал амблиопичный глаз. При низкой остроте зрения амблиопичного глаза (0,1 и менее) ребенок нередко сопротивляется проведению прямой окклюзии и осуществить ее бывает нелегко. В таких случаях целесообразно выключать лучше видящий глаз вначале на один-два часа в день, а затем на все большее время, или применять просвечивающую окклюзию, постепенно переходя от более прозрачных к менее прозрачным пленкам. Чтобы ребенок не мог пользоваться ведущим глазом, последний следует прикрыть также с боков. Следует помнить, что длительная окклюзия может нарушать бинокулярные взаимоотношения, поэтому используется тактика постепенного перехода к другим этапам и методам лечения или используется пенализация [9].

Обратная окклюзия - выключение из акта зрения амблиопичного глаза на 3-4 недели. Метод применяют в том случае, если уже произошло формирование «ложной макулы» с целью ее растормаживания и активации желтого пятна.

Пенализация - заключается в создании у больного искусственной анизометропии, вследствие чего зрение ведущего, лучше видящего глаза, ухудшается (этот глаз «штрафуется»), фиксирующим становится амблиопичный глаз. Достигается это путем назначения на лучше видящий глаз линз, существенно ухудшающих его зрение и создающих оптимальные условия для амблиопичного глаза. Этот метод позволяет подключить амблиопичный глаз к активной работе и не исключать (как при окклюзии) фиксирующий глаз из акта зрения. При низкой остроте зрения, когда ребенок сопротивляется проведению окклюзии и пенализации, возможно применение медикаментозной пенализации путем назначения мидриатиков в лучше видящий глаз.

Такой метод пенализации имеет дополнительные преимущества при сходящемся косоглазии, так как при назначении мидриатиков выключается аккомодация, что приводит к уменьшению конвергенции [1].

Локальный «слепящий» засвет центральной ямки сетчатки проводят на монобиноскопе. Лампочку устройства для локального засвета устанавливают так, чтобы она проецировалась на центральную ямку сетчатки и включают её на 20 секунд. Затем лампочку выключают на 5 секунд. Такие засветы производят трижды [9].

Метод отрицательного последовательного образа. Лечение проводится по Кюпперсу в модификации Э.С. Аветисова. Последовательный зрительный образ возникает перед глазом после его ослепления (например, при взгляде на солнце, электрическую лампу, неоновую рекламу), причем при мигании наблюдается чередование светлого (отрицательного) и темного (положительного) последовательного образа [9].

Общий засвет заднего полюса сетчатки с использованием красного света проводится для лечения амблиопии у детей с резко неустойчивой зрительной фиксацией. Этот метод используется при лечении детей 3–4 летнего возраста с любой фиксацией, детей с резко неустойчивой фиксацией и детей 5–6 лет с центральной фиксацией, но страдающих двигательным беспокойством. При нистагме этот метод применяют у детей любого возраста.. В целях сохранения при подобных засветах работоспособности детей на близком расстоянии и предотвращения повышенных аккомодативных усилий, приводящих к увеличению сходящегося косоглазия, лечение амблиопии осуществляется без расширения зрачка. Противопоказания к засветам: эпилепсия, повышенное внутричерепное давление, злокачественные новообразования, двигательное беспокойство[3].

Частотно – контрастная стимуляция (КЭМ–стимуляция) предложена F. Campbell, R. Hess с соавторами, в 1978г. для лечения амблиопии. Метод основан на предъявлении контрастно – частотных стимулов и заключается в наблюдении амблиопичным глазом за вращающимися с частотой 1–2 оборота в минуту черно-белыми полосами (решетками) с различной пространственной частотой и контрастом. Ширина полос меняется от 0,5 до 32 цикл/град. Исходный размер полос, видимых амблиопичным глазом, подбирается индивидуально. В.М. Чередниченко с соавторами апробировали и усовершенствовали метод КЭМ стимуляции, что явилось основой для разработки нового прибора «Иллюзион». Ребенок в течение 7–10 минут наблюдает за вращающимися решетками различной пространственной частоты, что оказывает лечебное воздействие. В «Иллюзионе» представлены все необходимые размеры решеток благодаря особенностям предлагаемого рисунка – клиновидные черно-белые полосы, расширяющиеся от центра к периферии и меняющие свою конфигурацию в процессе вращения. Вращение полос и изменение их конфигурации привлекает внимание пациента и создает дополнительное лечебное воздействие [9].

Третий этап - развитие нормального бинокулярного зрения (ортоптика).

Ортоптическое лечение включает систему тренировочных упражнений на аппаратах, направленную на развитие фузионной способности и бинокулярного зрения. Для ортоптического лечения используется синоптофор.

Если при исследовании на синоптофоре пациент видит только один объект или отмечает исчезновение одного из объектов во время перемещения оптических головок синоптофора, то назначают упражнения по восстановлению бифовеального слияния. Суть их заключается в быстром попеременном или одновременном раздражении центральных ямок сетчаток обоих глаз, что побуждает их к совместной деятельности.

Частоту миганий (8,6,4,3,2 в 1 секунду) в процессе курса упражнений постепенно уменьшают. Если эти упражнения не устраняют функциональную скотому, то методику изменяют или используют метод бинокулярных последовательных образов [9].

Четвертый этап – хирургическое лечение косоглазия. При недостаточной эффективности плеопто-ортоптического лечения, которое обычно проводят в течение 1,5-2 лет, прибегают к хирургическому лечению. Оперативное лечение по поводу косоглазия заключается в ослаблении действия сильной мышцы (той, в сторону которой отклонен глаз) и усиления действия слабой мышцы (противоположной). Ослабление действия мышцы добиваются путем ее удлинения или перемещения места прикрепления кзади. Усиления действия мышцы добиваются путем ее укорочения (резекции) или перемещения места прикрепления кпереди. После операции продолжают плеопто-ортопто-диплоптическое лечение, которое направлено на дальнейшее повышение остроты зрения и формирование бинокулярного зрения [10,11].

Пятый этап – послеоперационная ортоптика и тренировка фузионного рефлекса (диплоптика).

Послеоперационная ортоптика проводится на синоптофоре. Диплоптическое лечение назначают при симметричном или близком к нему положении глаз, достигнутом в результате операции или оптической коррекции.

Упражнения по усилению разобщения между аккомодацией и конвергенцией (способ диссоциации) проводятся по методу Э.С. Аветисова, Т.П. Кащенко (1977). Используют серийно выпускаемый аппарат «Форбис» (тест-объекты приборов во время лечения находятся перед глазами больного на расстоянии 33см). После коррекции аметропии пациенту последовательно предъявляются отрицательные линзы – 0,5 дптр, – 1,0 дптр, 1,5 дптр и так далее. Осуществляют нагрузку отрицательными сферическими линзами до момента раздвоения объекта. С каждой новой линзой пациент смотрит на объект в течение 2–3 минут. Затем упражнения повторяют. Пациента просят добиваться и контролировать наличие бинокулярного слияния в условиях нагрузки отрицательными линзами.

Критерием оценки эффективности лечения является максимальная сила отрицательной линзы, при которой удерживается бинокулярное слияние.

Если у больного нет бинокулярного зрения, а имеется одновременное, то бинокулярного зрения можно добиться поместив перед глазами положительные сферические линзы от +1,0 дптр до + 6,0 дптр. Силу положительных линз в процессе упражнения уменьшают и постепенно переходят к отрицательным линзам по описанной выше методике (релаксационно – нагрузочный метод). Максимальная сила

переносимой «+» и «-» сферической линзы определяет объем относительной аккомодации при косоглазии.

Прибор предусматривает проведение данной методики с помощью поляроидных фильтров, растровых и цветофильтров [1].

Паралитическое косоглазие

Паралитическое косоглазие может возникнуть в любом возрасте. Среди заболеваний органа зрения паралитическое косоглазие встречается редко.

Причины появления паралитического косоглазия - парезы и параличи глазодвигательных мышц. Нарушение функции глазодвигательных мышц возникает вследствие различных поражений: врожденных и приобретенных; центральных (токсического поражения, опухоли, воспаления, ишемии, травмы головного мозга) или периферических (опухоли, воспаления, травмы орбиты с повреждением иннервирующих нервов или непосредственно самих мышц) [12,13].

Признаки паралитического косоглазия следующие:

- ограничение или отсутствие движения глазного яблока в сторону пораженной мышцы;
- угол вторичного отклонения больше угла первичного отклонения;
- выраженная мучительная диплопия (вынужденный поворот головы в сторону пораженной мышцы уменьшает двоение).

Лечение паралитического косоглазия состоит прежде всего в устранении основного заболевания. Сроки оперативного лечения паралитического косоглазия определяют индивидуально. Посттравматическое паралитическое косоглазие оперативным путем устраняют по прошествии не менее 6 месяцев после травмы. До операции для восстановления функции мышцы применяют физиотерапевтическое лечение (тепловые процедуры, электрофорез, электростимуляцию), а для устранения диплопии назначают призматические очки [10,12,13].

Выводы

Лечение косоглазия необходимо начинать, как можно раньше, чтобы к началу школьного обучения ребенок был в достаточной степени реабилитирован в отношении зрительных функций. Практически во всех случаях при косоглазии требуется упорное, последовательное и длительное этапное лечение. Поздно начатая и неадекватная коррекция косоглазия может привести к необратимому снижению зрения.

Наиболее успешно поддается коррекции содружественное аккомодационное косоглазие; при поздно выявленном косоглазии прогноз восстановления полноценной зрительной функции неблагоприятный.

Профилактика косоглазия требует регулярных осмотров детей офтальмологом, своевременной оптической коррекции аметропий, соблюдения требований гигиены зрения, дозированной нагрузки зрительных нагрузок. Необходимо раннее выявление и лечение любых заболеваний

глаз, инфекций, профилактика травм черепа, в процессе беременности следует избегать неблагоприятных воздействий на плод

Литература

1. Кащенко Т.П., Ячменева Е.И. Содружественное косоглазие: патогенез, клиника, методы исследования и восстановления зрительных функций // Зрительные функции и методы их коррекции у детей / Под ред. С.Э. Аветисова и др. - М.: Медицина, 2015. - С. 66-92
2. Попова Н.А. Диагностика и хирургическое лечение сложных форм косоглазия у детей: автореф. дис. ... доктор мед.наук. Санкт-Петербург, 2016г.
3. Офтальмология: учебник для вузов / Под ред. Егорова Е.А. - 2010. - 240 с.
4. Нероев В.В., Чернышева С.Г., Аклаева Н.А. Оценка бинокулярного зрения// Национальное руководство «Офтальмология». Москва, «Геотар – медиа». 2014. С. 87-92
5. Клинические рекомендации: Косоглазие содружественное. Профессиональные ассоциации: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». - 2017г.
6. Матросова Ю.В., Катаев М.Г. Методы исследования диплопии. Обзор литературы // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1.
7. Кривошеина О.И., Запускалов И.В., Фетисов А.А. Нарушения бинокулярного зрения. Учебное пособие для студентов врачебных факультетов: Томск, 2008, 37 с.
8. Карамышев П.Б. Лечение содружественного косоглазия. The EYE ГЛАЗ. 2020; 22 (3 (131)): 58-62. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2020-3-58-62>
9. Сомов Е.Е., Ефимова Е.Л. Новое направление в плеоптическом лечении детей, страдающих вторичной амблиопией. Федоровские чтения-2002: Сб. науч. ст.- М -, 2012. С.325-330.
10. Нероев В.В., Кащенко Т.П. Аклаева Н.А. Косоглазие // Национальное руководство «Офтальмология» - глава 34, Москва, «Геотар – медиа» 2008.
11. Матросова Ю.В., Кутимова Е.Ю., Фабрикантов О.Л., Товмач Л.Н., Гойдин А.П. Косоглазие: классификация, методы обследования и лечение. Учебное пособие. Тамбов, 2022 – 39 с.
12. Иванова, В. Ф. Вертикальное косоглазие и тактика его лечения : учеб.-метод. пособие / В. Ф. Иванова. – Минск : БГМУ, 2014. – 24 с.
13. Плисов И.Л. Система лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с паралитическим (паретическим) косоглазием: Дис. ... доктор мед.наук. Москва, 2014 – 255 с.

КРУЖАЕВ А.А.

СВОЙСТВО АКАНТАМЕБЫ И ЕЕ МЕСТО В ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор Е.В. Громакина

KRUZHAEV A.A.

PROPERTIES OF ACANTAMEBA AND ITS PLACE IN EYE PATHOLOGY

Department of ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Professor E.V. Gromakina

Введение. Акантамеба встречается повсеместно в окружающей среде: в почве, в пресных и соленых источниках, плавательных бассейнах, канализационных трубах, водопроводной воде, пыли, воздухе. Кроме того, формы акантамебы обнаруживали в аппаратах для диализа и в стоматологических устройствах [1]. В медицинской практике одноклеточное аэробное простейшее может быть возбудителем акантамебного кератита (АК) и гранулематозного энцефалита. Распространенность акантамебного кератита связывают с увеличивающимся количеством лиц, пользующихся контактными линзами. В настоящее время 125 млн. людей используют контактные линзы (КЛ) для исправления различных дефектов оптического аппарата глаза. Предпосылкой для проникновения акантамебы в оболочки глаза является не соблюдение правил пользования КЛ. Сообщают, что лишь 3% лиц соблюдают правила хранения и ношения КЛ [2].

Материалы и методы Проведен анализ научных работ посвященных акантамебному кератиту.

Результаты и их обсуждение. Акантамеба существует в двух формах: подвижных трофозоитов, являющихся инвазионной стадией для человека и покоящихся в неблагоприятных условиях цист. Трофозоиты, живущие при температуре выше 28°C, питаются водорослями и бактериями, поэтому основными местами их обитания являются теплые водоемы, загрязненные сточными водами [3]. При попадании на роговицу питаются кератоцитами. Трофозоиты достаточно хорошо адаптировались к обитанию в организме человека. С помощью акантоподий они прикрепляются к биологическим и инертным поверхностям. Цисты за счет своей хитиновой оболочки обладают устойчивостью к охлаждению, биоцидам, хлорированию и антибиотикам. Единственным способом уничтожения аэробной акантамебы, при котором она не перейдет в цистную форму, является кипячение (кислород испаряется) [4].

Человеческая слеза защищает организм от этих простейших за счет содержания гидролаз и иммуноглобулинов. Но все же при воздействии определенных факторов акантамеба может внедриться в роговицу. Ношение контактных линз значительно увеличивает шансы попадания акантамеб. Это происходит при:

- 1) Микротравмах роговичного эпителия
- 2) Гипоксии роговицы на фоне ношения контактных линз
- 3) Низком уровне иммуноглобулина А
- 4) Нарушении целостности слезной пленки [5].

Простейшее, при попадании в глаз, прикрепляется к поверхности роговицы за счет своего специального маннозного рецептора и гликопротеина, содержащегося в эпителии. При повреждении роговицы в глаз могут попасть другие бактерии, которые повышают патогенность акантамебы, так как служат для нее источником питательного материала. В роговичной ткани простейшее поглощает клетки путем фагоцитоза и одновременно продуцирует множество ферментов и протеаз (основной является протеаза МР133), которые разрушают клетки эпителия и кератоциты стромы [6].

Из-за биологических свойств акантамебы существуют трудности ее диагностики при внедрении в роговицу. Кроме традиционного офтальмологического осмотра, включающего биомикроскопию переднего отрезка глаза необходимо проведение конфокальной микроскопии, которая является самым точным методом диагностики различных форм вегетации акантамебы. Данный способ исследования позволяет изучить срез роговицы толщиной от 5 до 15 мкм (образцы толще 15 мкм также поддаются конфокальной микроскопии, но качество изображения ухудшается) [7]. Детальный анализ всех слоев роговицы по микронам и миллиметрам становится возможным благодаря высокой разрешающей способности и контрастности получаемого изображения. Недостатком данного метода исследования является малая доступность методики на территории Российской Федерации. Обследование возможно пройти преимущественно в крупных городах центрального федерального округа.

Другой сложностью диагностики акантамебного кератита является схожесть клинической картины с кератитами другой этиологии, например, обусловленных герпесвирусной инфекцией. В связи с этим, совершаются ошибки при построении тактики лечения. [8].

Существуют трудности не только диагностики АК, но и лечения данного заболевания. Акантамеба наиболее чувствительна к лекарствам, содержащим ароматические диамидины. Однако, на территории РФ отсутствуют зарегистрированные официальные препараты, содержащие данные вещества. Значительно менее эффективными, но доступными в РФ, являются препараты, имеющие в составе производные бигуанидов. Распространенными антисептиками бигуанидного ряда, воздействующие

на АА, являются пилоксидин («Окуларис», «Витабакт», «Пикторид») и полигексаметилен-бигуанид («Комфорт-дропс») [9].

Наконец следует отметить высокий риск осложнений и рецидивов АК. Сообщают о развитии при АК перфорации роговицы, слепоты, анатомической гибели глаза [10].

Вывод:

Акантамеба имеет широкое распространение в окружающей среде и вызывает тяжелую патологию глаза с точки зрения диагностики и лечения.

Литература

1. Ильина С.Н, Кринец Ж.М, Логош С.М, Солодовникова Н.Г. Гродненский государственный медицинский университет, УЗ «Гродненская областная клиническая больница»/ Акантамебный кератит: клиника, диагностика, лечение/2018г
2. Скрыбина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., и др. Акантамебный кератит. Обзор литературы. Клинические случаи // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – No 1. – С. 59–7
3. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология. Учебное пособие, 2012 год
4. А.Б. Ходжаян, Э.Н. Макаренко, М.Г. Гевандова, Н.Н. Громова Протозойные заболевания человека // Методическое пособие для студентов, Ставрополь, 2012
5. Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Каспарова Е.А./Акантамебные поражения роговицы (обзор литературы)/Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия/2020
6. Коржова А.Н., Мирзоева Р.К., Мирзоева Р. Ш., Слонов Т.М Акантамебный кератит
7. Лежнев Э. И., И. И. Попова, С. В. Кузьмин, С. М. Слащев // Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: принципы, устройство, применение, 2001
8. Марченко Н.Р., Каспарова Е. А. Диагностика акантамебного кератита // Вестник офтальмологии 5, 2016- С 103-109
9. Каспарова Е. А., Каспаров А. А., Марченко Н. Р., Федоров А. А. Клинические особенности, диагностика, результаты терапевтического и хирургического лечения акантамебного кератита
10. Медицинская паразитология и паразитарные болезни / Под ред. А.Б. Ходжаян, С.С. Козловой, М.В. Голубевой., 2014.

МАЗАНОВА С.Х.¹ СЕДОВА Д.Ю.²
**БЛЕФАРОХАЛАЗИС. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ВИДЫ
БЛЕФАРОПЛАСТИКИ**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кемеровский государственный университет», г.
Кемерово

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В.
Беляева», г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. Е.А. Созуракова^{1,2}

MAZANOVA S.X.¹ SEDOVA D.Y.²,
**BLEPHAROCALASIS SYNDROME. METHODS OF
TREATMENT. TYPES OF BLEPHAROPLASTY**

¹*Kemerovo State University, Kemerovo*

²*Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital*

Supervisor: MD, PhD E.A. Sozurakova^{1,2}

Введение

Блефарохалазис – это офтальмологическое заболевание, которое характеризуется атрофией кожи верхних век (реже нижних век) и формированием её избыточных складок над краем века. Впервые об этом заговорил австрийский офтальмолог Джозеф Беер в 1807 году. Но сам термин «блефарохалазис» ввел австрийский офтальмолог Эрнст Фукс в 1896. Часто понятие «блефарохалазис» путают с «дерматохалазисом». Отличительные признаки блефарохалазиса состоят в повторяющихся эпизодах отеков век, появлением телеангиэктазий, кожа приобретает вид «папиросной» бумаги. Дерматохалазис же возникает преимущественно у возрастных пациентов вследствие инволюционных процессов, результатом которых так же является формирование избыточной кожи век [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Материалы и методы

При составлении литературного обзора были использованы информационные базы: Научная электронная библиотека Elibrary.ru; Google Academy; PubMed.

Результаты и их обсуждение

Блефарохалазис является достаточно редким заболеванием. Этиология возникновения блефарохалазиса до конца не известна.

Одними из причин, которые могут вызвать блефарохалазис являются:

индивидуальные особенности строения кожи, длительный отек; применение аксессуаров; ятрогенное воздействие [1, 2, 3].

Патогенез блефарохалазиса заключается в основном в изменениях в кровеносных сосудах — они расширяются. Это сопровождается потерей эластичности ткани, эпителий кожи век истончается и атрофируется. Точные причины таких изменений неясны. Предположительно, на развитие заболевания влияют иммуноглобулины А (IgA), атакующие

эластические волокна. Это может говорить о сопутствующем воспалении [2, 7].

Также возможен более специфический иммунологический механизм — разрушение эластина и коллагена матриксными металлопротеиназами (МПП), в частности МПП-9 в периокулярных тканях [8, 9, 10].

В 2012 году было проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие 54 пациента с блефарохалазисом. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 5 лет. Средний возраст начала заболевания составил 9,3 года. Длительность периодических появлений симптомов блефарохалазиса у всех 54 пациентов (32 женщины и 22 мужчины) составляла от 2 до 16 лет [11].

В 2021 году было проведено ретроспективное кагортное исследование, включившее 93 пациента с диагнозом блефарохалазис в возрастном диапазоне 9-70 лет. Из всех этих пациентов 72,04% были женщины. Средний возраст появления симптомов блефарохалазиса составил 10,5 лет и у 83,87% пациентов симптомы появились в период полового созревания. В среднем 5 раз в год средняя продолжительность каждого острого приступа составляла 28 часов. [12].

Заболевание может быть как односторонним, так и двусторонним. Чаще всего оно поражает лишь верхние веки, но встречаются случаи блефарохалазиса обоих век [13].

Выделяют 3 стадии развития заболевания. *Активная стадия*, при которой кожа век начинает постепенно увеличиваться в объёме за счет формирования отека. В результате кожа истончается, веко опускается и его ткани атрофируются. *Острая стадия* длится от пары часов до нескольких дней. Она проявляется гиперемией кожи и безболезненным отёком. В эту стадию пациент может жаловаться на слезоточивость и покраснение глаз. Этот процесс сопровождается птозом верхнего века. Кожа становится морщинистой, обесцвеченной и истончённой, под ней виднеются расширенные сосуды. *Стадия покоя* характеризуется отсутствием приступов на протяжении минимум двух лет. Происходит потеря фиксации между сухожилиями и тканями века в дистальном соединении, что приводит к приобретённому блефарофимозу. Средняя продолжительность от начала острого приступа до стадии покоя составляет 7 лет [7, 8].

Так же блефарохалазис классифицируют по двум видам: *гипертрофический* — при котором происходит смещение или выпадение глазного яблока за счет слабости орбитальной перегородки; *атрофический* — характеризуется впалым видом глаз за счет уменьшения объема жировой ткани. Так же может появиться вертикальная складка кожи, имеющая направление от корня носа к внутренней части верхнего века (псевдоэпикантальная складка) [2, 14].

Диагностика с целью установления диагноза заключается в сборе анамнеза и физикальном осмотре пациента. Специфические методы обследования пациентов с блефарохалазисом не разработаны.

При гистологическом исследовании при блефарохалазисе часто выявляется потеря эластичных волокон дермы, коллагена и расширение капилляров. Обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, содержащие лимфоциты, гистиоциты, плазматических, тучных клеток, редко эозинофилов [1, 2, 7].

Дифференциальная диагностика в основном проводится с дерматохалазисом, который, как указывалось выше, возникает в большей степени у пациентов более старшего возраста в результате инволюционных процессов. Также блефарохалазис дифференцируют с аллергиями; местной инфекцией или воспалением век; воспалением орбиты; заболеванием кожи; ангионевротическим отёком; синдромом Мелькерсона—Розенталя (редкое заболевание, проявляется отёком лица и губ, параличом лицевого нерва, трещинами языка); орбитальным целлюлитом; дакриoadенитом; опухолью слёзной железы; птозом; синдромом гиперрастяжимых век. Блефарохалазис может быть частью системного заболевания. Чаще всего он связан: с синдромом Ашера проявляющимся отёком века, утолщением верхней губы и увеличением щитовидной железы; с приобретённым эластолизисом характеризующимся обвисшей, рыхлой, морщинистой и неэластичной кожей, скелетными аномалиями и нарушениями в работе нескольких систем организма [1, 2, 7, 10, 13].

Сведений о **медикаментозной терапии** достаточно мало. В своей работе австралийский офтальмолог Т. Karasonji описал случаи блефарохалазиса, для лечения которого использовался доксициклин, который подавляет действие матриксных металлопротеиназ. При его использовании у пациентов 16 и 21 года, у которых недавно появились симптомы блефарохалазиса, на протяжении 18 месяцев и 8 месяцев соответственно наблюдалась стадия покоя. Но данных, доказывающих эффективность применения доксициклина не достаточно [15].

Основной метод лечения блефарохалазиса – хирургический, заключающийся в проведении блефаропластики (верхней, нижней, круговой) век. Его назначают пациентам в фазе покоя, которая длится от 6–12 месяцев. В качестве последующих этапов, в дополнение к блефаропластике, используются устранение птоза, кантопластика. Репозиция тканей и пересадка жира используются в дополнение к реконструктивным методам, направленным на сухожилия, апоневроз и слезную железу [1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 15, 16].

История оперативного вмешательства на веках начинается в X веке. Персидский ученый Авиценна (980–1036 гг.) в трактате по медицине описал методику удаления избытков нависающей кожи на верхних веках,

при этом он отмечал значительное улучшение обзора (полей зрения) у пациентов. Термин «блефаропластика» был предложен немецким врачом-офтальмологом Фон Грефе в 1818 г. и длительное время применялся только в реконструктивной хирургии. Фон Грефе впервые использовал данный термин для описания реконструктивной операции по устранению деформаций после удаления карциномы века [17].

Первым, кто предложил новый — трансконъюнктивальный — доступ для удаления окологлазничной клетчатки в области нижних век и описал все грыжевые мешки был Bourguet в 1929 году. До внедрения трансконъюнктивального доступа при нижней блефаропластике использовался чрескожный доступ [18].

Методы выполнения блефаропластики являются стандартизированными, но в зависимости от опыта хирурга, возможна модификация хода операции. Выделяют несколько вариантов блефаропластики: классический – доступ выполняется со стороны кожи; трансконъюнктивальный – доступ формируют через нижний свод; смешанный – когда в ходе операции применяются оба вида оперативного вмешательства.

Показания для проведения блефаропластики делятся на функциональные (блефарохалазис, дерматохалазис, эпиблефарон с птозом ресниц, различные дефекты и др.) и эстетические (предъявляет сам пациент) [5].

Существуют различные модификации выполнения верхней и нижней блефаропластики.

Карапенян Г.Э., Пахомова Р.А. и другие соавторы в своем патенте на изобретение описали способ **верхней блефаропластики**, при котором сохраняют орбитальную мышцу и гофрируют ее по всей длине тремя П-образными швами [19].

Известен также способ верхней блефаропластики с иссечением участка круговой мышцы глаза. Данный метод эффективен при снижении тонуса и растяжении мышцы [20].

Наиболее оптимальным является способ заключающийся в том, что выполняют разметку двух линий разрезов – нижней в виде дуги, проходящей по тарзальной складке верхнего века (или при ее отсутствии или гипоплазии на расстоянии 8-10 мм выше ресничного края по центру века) с изгибами кверху под тупыми углами у внутреннего и наружного углов глаза, и верхней – по границе нависающей кожной складки, рассекают кожу по линиям разметки, отслаивают и иссекают избыток кожи, серповидный участок круговой мышцы глаза над тарзальной складкой по всей длине доступа, рассекают тарзоорбитальную фасцию, удаляют жировые «грыжи», наносят две вертикальные насечки на круговой мышце глаза по верхнему краю раны в виде параллелограмма, формируют тарзальную складку путем наложения внутреннего шва на

подкожную поверхностную фасцию века и апоневроз леватора с последующим наложением швов на края раны. Данный метод оптимален тем, что его можно выполнять при отсутствии тарзальной складки или ее гипоплазии, снижается риск формирования концентрического рубца и эпикантусов [21].

Нижняя блефаропластика в традиционном варианте, когда препарированная, до уровня чуть ниже нижнего края глазницы, кожа без натяжения укладывается на своё место, и иссекаются её избытки имеет ряд недостатков: нередко повреждается часть волокон круговой мышцы; в толще мышцы трудно выделить жировой мешок и удалить капли жира; вследствие ухудшения кровообращения в дальнейшем происходит уплотнение кожи, вследствие чего появляется лёгкое натяжение вниз ресничного края нижнего века [22,23].

В связи с вышеуказанными недостатками предложен еще один способ: в отличие от традиционного способа, кожа вместе с круговой мышцей глаза препарируется от нижней тарзальной пластинки в каудальном направлении, а у нижнего края пластинки - от перегородки орбиты до уровня чуть ниже нижнего края глазницы. Ближе к нижнему краю глазницы поперечно рассекается перегородка орбиты. Единым блоком в рану выводится внутриорбитальная жировая клетчатка и иссекается необходимый ее объём. Затем рассасывающейся атравматической нитью верхний край пересечённой перегородки орбиты ушивается к нижнему краю глазницы. Препарированная кожа вместе с круговой мышцей глаза укладывается на своё место, слегка натягивается латерально и иссекается соответственно верхнему краю разреза. Наружный край круговой мышцы с целью создания тонуса одним узлом подшивается к надкостнице скуловой кости [22].

Трансконъюнктивальная блефаропластика нижнего века сохраняет целостность круговой мышцы, активной поддерживающей структуры нижнего века. Это минимизирует риск развития эктропиона. Также, не образуется наружный рубец. Для трансконъюнктивальной операции требуется правильный подбор пациентов: пожилые пациенты с ложными грыжевыми выпячиваниями глазничного жира и небольшим избытком кожи; молодые пациенты с семейными наследственными ложными грыжевыми выпячиваниями глазничного жира при отсутствии избытка кожи; пациенты с предрасположенностью к гипертрофическим рубцам. Выполняемая операция на нижних веках состоит в трансконъюнктивальном иссечении жира, щипковом иссечении кожи и пилинге 35% трихлоруксусной кислотой. После удаления жира для коррекции контура нижнего века требуется иссечение кожи [16, 23, 24, 25].

Блефарохалазис может осложниться как до оперативного вмешательства в процессе прогрессирования стадий заболевания, так и в послеоперационном периоде. Большинство случаев блефарохалазиса (94%)

имели более одного осложнения в конце последнего наблюдения перед операцией. Самыми распространенными осложнениями в предоперационном периоде были птоз (48%), выпадение слезных желез (44%), деформация кантального угла (29%), ретракция нижнего века (17%). [11,12, 29].

В проведенных исследованиях наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде были те же, что и в дооперационном периоде: выпадение слезной железы в связи с чем были повторно прооперированы без дальнейшего рецидива; чрезмерная коррекция птоза, которая была устранена с помощью ушивания апоневроза леватора [11, 12, 29].

После оперативного вмешательства могут возникать такие осложнения как: гематомы мягких тканей век; хемоз конъюнктивы; ретракция нижнего века; округление латерального края века; эктропион нижнего века; глубокая верхняя борозда; слезотечение, выпадение слезной железы, птоз. [7, 26, 27, 28, 29].

Выводы

1. Блефарохалазис является достаточно редким заболеванием, протекающим на фоне эпизодически повторяющихся отеков век.
2. Чаще блефарохалазис встречается у лиц женского пола, пик заболеваемости приходится на возраст 10-12 лет.
3. Основным методом лечения блефарохалазиса – хирургический, заключающийся в проведении блефаропластики не ранее, чем через 6 месяцев от начала стадии покоя.
4. Оперативное вмешательство не исключает возникновения в будущем повторных эпизодов отека век и, как следствие, атрофии кожи.

Литература / References:

1. Santiago Ortiz-Perez, Bhupendra C. Patel /Blepharochalasis Syndrome/ StatPearls — 2020.
2. Haile M., Silkiss R. Z. /Blepharochalasis Syndrome/ American Academy of Ophthalmology. — 2022
3. Koursh D. M. /The blepharochalasis syndrome./ Surv Ophthalmol. — 2009; 235-244.
4. Фокина Н.Д., Асламазова А.Э., Сипливый В.И., Подгорная Н.Н., Шерстнева Л.В. /Патологические изменения век у пациентов преклонного возраста /Клиническая геронтология — 2015; С. 3-5
5. Казанцев А.Д., Казанцева Э.П., Алексеев И.Б. /Блефаропластика: исторические аспекты, терминология и современные представления/ Клиническая офтальмология — 2022, Том 22 №2 С. 127-131.
6. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л. К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. /Офтальмология : национальное руководство/ — 2022, С. 325-327

7. Steven J. Covici, MD /Blepharochalasis Syndrome/ American Academy of ophthalmology — 2015
8. Daphna MezaDKoursh, Sara P. Modjtahedi, Dinesh Selva, Igal Leibovitch / The blepharochalasis syndrome/ *SurvOphthalmol.* — 2009; P. 235-244.
9. Browning RJ, Sanchez AT, Mullins S, Sheehan DJ, Davis LS. /Blepharochalasis: something to cry about/ *J CutanPathol* — 2017; P. 279–282
10. Криницына Е.А., Груша Я.О. /Биомеханические свойства роговицы у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век/ *Клиническая практика* — 2022, Том 13 №2. С48-49
11. Li D, Chen T, Hou Z, Li Y: Clinical features of blepharochalasis and surgical treatment of associated deformities. *Chinese J Ophthalmol* 2012; 48:696.
12. Zhou J, Ding J, Li D. /Blepharochalasis: clinical and epidemiological characteristics, surgical strategy and prognosis-- a retrospective cohort study with 93 cases/ *BMC Ophthalmol.* 2021 Aug 28
13. Douglas P. Dworak, Shyam A. Patel, Lisa S. Thompson /An Unusual Case of Blepharochalasis/ *Ophthalmic Vis Res.* — 2017; P. 342-344.
14. Philip L. Custer, M.D. Richard R. Tenzel, M.D. Alexander P. Kowalczyk, M.D /Blepharochalasis Syndrome/ *American Journal of Ophthalmology/* — 1985, V. 99, Issue 4, P. 424-428
15. Karaconji T., et al. /Doxycycline for Treatment of Blepharochalasis via Inhibition of Matrix Metalloproteinases./ *OphthalPlastReconstr Surg.* — 2012.
16. Фортыгина Ю.А., Коваленко Ю.А., Танцурова К.С., Попова М.Ю. /Блефаропластика с точки зрения офтальмолога/ *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области* — 2016, Т.4 №3 С. 95-98.
17. Пшениснов К.П./Курс пластической хирургии /Ярославль: Издательство ОАО «Рыбинский дом печати» — 2010
18. Ramil M.E. /Fat Grafting in Hollow Upper Eyelids and Volumetric Upper Blepharoplasty/ *PlastReconstr Surg.* — 2017, P. 889-897
19. Карапенян Г.Э., Пахомова Р.А., Винник Ю.С., Кочетова Л.В. /Патент на изобретение RU 2503434 С1, 10.01.2014 Заявка №2012117915\14 от 27.04.2012/ Способ верхней блефаропластики.
20. Белоусов А.Е. /Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия/ Санкт-Петербург: «Гиппократ» — 1998, С. 608-609
21. Грищенко С.В. /Патент на изобретение RU 2289368 20.12.2006. Заявка № 2005109563\14 от 05.04.2005/ Способ верхней блефаропластики.
22. Курбанов У.А., Давлатов А.А., Юнусова З.И., Джанобилова С.М./ Хирургическое лечение блефарохалазии и эпикантуса/ *Вестник Авиценны* — 2009. №2. С. 9-18

23. Фришберг И.А. /Косметические операции на лице/ — 1984, С. 151-155
24. Пейпл А.Д. /Пластическая и реконструктивная хирургия лица/ Под ред. А. Д. Пейпла; пер. 2-го англ. изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний — 2007, С. 261-267, 282-283
25. Финчер Э.Ф. /Блефаропластика/ под ред. Р.Л. Моя, Э.Ф. Финчера; ред. Серии Дж. С. Доувер; пер. с англ. под общей редакцией В.А. Виссарионова – М.: ООО "Рид Элсивер" — 2009
26. Николюк А.Н. /Основные осложнения блефаропластики, их профиактика и устранение/ Офтальмология. Восточная Европа — 2018, Т.8. №1 С. 128-132
27. Кардаш О.Н., Имшенецкая Т.А., Семак Г.Р., Игумнова И.И., Сивашко А.С. /Осложнения после лечения блефарохалазиса методом блефаропластики/ Медицинские новости —2014, № 5. С. 35-39
28. William P. Mack /Blepharoplasty Complications/ Facial Plastic Surgery — 2012, P.273-28
29. Oestreicher J., Mehta S. Complications of Blepharoplasty: Prevention and Management // Plast Surg Int. — 2012: 252368.

ОРЛОВА Е.В.

**АНОФТАЛЬМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И
РЕАБИЛИТАЦИИ.**

Кафедра офтальмологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель - к.м.н. Г.Г. Басова

ORLOVA E.V.

**ANOPHTHALMIC SYNDROME. METHODS OF TREATMENT AND
REHABILITATION**

Department of Ophthalmology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

Операцию по удалению глаза выполняли еще до нашей эры, однако первым упоминанием о ней считают сообщение J. Lange в 1555г. В то время глаз удаляли вместе с окружающими тканями орбиты. В 1583г. эту операцию описал Bartisch в книге «Ophthalmologuleia oder Augendienst». В 1841г. французский хирург Бонне и независимо от него ирландец О'Феррал предложили более щадящую технику вылуцивания глаза из окружающих тканей. В 1859г. Арльт и в 1860г. Грефе сформулировали «классическую» технику энуклеации. С 1886г. Frost предложил использовать орбитальный имплантат при энуклеации, а затем Барракер

(1901г.) и Бартельс (1908г.) внесли незначительные технические изменения, обращая внимание на косметические последствия операции. В дальнейшем видоизменения в технике энуклеации касались в основном способа пересечения и фиксации глазных мышц, невротомии, имплантации орбитального вкладыша и его материала. Эвисцерация впервые была представлена Веер в 1817г. — удаление внутренних оболочек глаза [1].

Материалы и методы

Использованы литературные данные, посвящённые проблеме анофтальмического синдрома после удаления глазного яблока.

Поиск литературных источников проводился в научных электронных библиотеках eLIBRARY.RU, <http://www.studmedlib.ru/> (Электронная библиотека медицинского вуза).

Результаты

Анофтальмический синдром - это симптомокомплекс, связанный с отсутствием глазного яблока в орбите (после удаления глаза в результате травмы или других заболеваний): глубокое западение протеза и верхнего века в орбиту, малоподвижность «культи» и протеза, слабость нижнего века (лагофтальм) и опущение верхнего века (птоз).

Современная офтальмология достигла значительных успехов в лечении глазных заболеваний, однако тяжелая патология и травмы органа зрения нередко приводят к состояниям, которые требуют радикального хирургического вмешательства – удаления глазного яблока. В случае потери зрения и глаза как органа пациенты нуждаются в косметической и социальной реабилитации. Возникающий после энуклеации косметический дефект в виде анофтальмического синдрома оказывает негативное влияние на социальную активность пациентов [1]. Именно отсутствие формирования опорно-двигательной культы и имплантации орбитального вкладыша, приводит к развитию анофтальмического синдрома.

На сегодняшний день в офтальмохирургической практике применяется несколько способов удаления патологически измененного глазного яблока или его оболочек: энуклеация, эвисцерация, эвисцероэнуклеация. Согласно общепризнанному мнению, именно эвисцероэнуклеация с имплантацией орбитального вкладыша является наиболее оптимальной операцией, обеспечивающей наибольшую подвижность орбитальной культы и лучший косметический эффект [2].

Для достижения хорошей косметики при протезировании имплантат должен адекватно возмещать объем содержимого орбиты, иметь низкий удельный вес, незначительную резорбционную способность, не обладать канцерогенными и аллергенными свойствами, обеспечивать высокую подвижность опорно-двигательной культы, являться хорошей основой для глазного протеза, иметь минимальные возможности к миграции и обнажению. Имплантат должен быть прост в стерилизации, универсален в

плане применения его как при первичной энуклеации и эвисцерации, так и при отсроченной имплантации, и выгоден с экономической точки зрения [3].

По данным Федеральной статистики за последние 10 лет отмечена положительная динамика: количество проводимых оперативных вмешательств по удалению глаза снизилось по Российской Федерации. Среди пациентов, которым было выполнено удаление глаза дети до 17 лет составляют 2,5 – 3,5%, а лица трудоспособного возраста 25 – 35%.

Основными показаниями для удаления глазного яблока являются злокачественные внутриглазные новообразования, не подлежащие органосохранному лечению, вялотекущий увеит на слепом субатрофичном глазу, терминальная болящая глаукома, буфтальм со стафиломами склеры, истончением роговицы и атрофией орбитальной клетчатки, тяжелый инфекционный процесс (эндофтальмит и панфтальмит), не поддающийся органосохранному лечению; травмы с размождением оболочек и отсутствием перспектив органосохранного лечения; а также спокойные, но косметически неприемлемые глаза с деформированной глазной поверхностью, не позволяющей носить глазной косметический протез (Филатова И.А., 2007).

Травмы органа зрения, а также их последствия (субатрофия, увеит травматической этиологии и пр.) являются одной из основных причин удаления глазного яблока (в среднем от 14,0 до 79,9% случаев) [3].

Злокачественные новообразования.

В тех случаях, когда невозможно органосохранное лечение, злокачественные новообразования являются показанием к энуклеации и абсолютным противопоказанием к эвисцерации. Неоспоримым преимуществом энуклеации перед эвисцерацией является сведение к минимуму риска диссеминации опухолевого процесса (Филатова И.А., 2007).

Удаление глазного яблока методом энуклеации позволяет провести его детальное исследование с точной верификацией диагноза и распространенности опухолевого процесса в склере и оболочке зрительного нерва. Следует отметить, что при выборе метода удаления глазного яблока чрезвычайно важна предоперационная диагностика. Так, в литературе описывают клинический случай, когда в слепых глазах с непрозрачными средами развивался гнойно-воспалительный процесс, который расценивался как инфекционный эндофтальмит или панфтальмит, в связи с чем пациенту выполнялась эвисцерация. В последующем устанавливалось, что причиной данного гнойно-воспалительного процесса являлся некроз увеальной меланомы (Eagle R.C., 2009). Как правило, при новообразовании проводится простая энуклеация без формирования культи, что может способствовать формированию анофтальмического синдрома.

Травматические повреждения глазного яблока.

Травматические повреждения глазного яблока, не подлежащие органосохранному лечению являются показанием для удаления. При проникающих ранениях глазного яблока (Волков В.В., Шилиев В.Г., 1976) на фоне вяло текущего фибринозно-пластического увеита на слепом глазу с гипотонией для профилактики симпатической офтальмии (СО) рекомендуют проводить энуклеацию в ранние сроки. Считается, что своевременное удаление глаза до начала антигенной сенсibilизации (в сроки до 2 нед. после травмы) является профилактикой СО.

В случаях множественных разрывов склеры, а также при отсроченном лечении последствий травмы с ущемлением оболочек в рубцах, когда не представляется возможным полностью удалить увеальную ткань методом эвисцерации [4], также проводится энуклеация.

Особого внимания заслуживают пациенты с повторными травматическими повреждениями на слепом глазу, поскольку это несет более высокий риск развития СО, чем при первичном поражении, и в подобных случаях также показана энуклеация (Хорошилова-Маслова И.П., 2009). При выраженных эписклеральных рубцовых изменениях в результате многократных экстрасклеральных операций по поводу отслойки сетчатки (цирклиж, эписклеральное пломбирование) могут возникать сложности при удалении глазного яблока, затрудняющие его «вылуцивание». Поэтому методом выбора в этих случаях является эвисцерация. Однако под цирклижной лентой и в области эписклеральной пломбы нередко наблюдается их протрузия в полость глаза в результате ишемического некроза склеры, сопровождающегося местным воспалительным процессом [4].

Субатрофия и вялотекущий увеит.

При субатрофии и вялотекущем увеите без ущемления оболочек в рубцах склеры, включая нетравматический увеит, также нет однозначного подхода к выбору метода удаления глаза. Однако существуют исключения, в частности вялотекущий увеит с положительной реакцией к увеопигментной ткани по результатам иммунологического анализа. Это является показанием к энуклеации с последующим детальным морфологическим исследованием удаленного глаза с целью выяснения этиопатогенеза заболевания: в тех случаях, когда сделать это до операции не представляется возможным (например, при эндогенном увеите неясной этиологии с последующим развитием субатрофии). Провести такое исследование крайне важно в связи с возможностью развития подобного патологического процесса на парном глазу [5].

При субатрофии глазного яблока при отсутствии воспалительных изменений возможно протезирование одностенным протезом без удаления глазного яблока. В данном случае, при правильном подборе протеза,

регулярном наблюдении в лаборатории сложного глазного протезирования, анофтальмический синдром наблюдается реже.

Терминальная глаукома.

Основной целью удаления глазного яблока в этом случае является купирование болевого синдрома, связанного с внутриглазной гипертензией и/или косметическая реабилитация пациента, при этом выбор метода удаления глаза в указанных ситуациях определяется в основном предпочтениями хирурга (Филатова И.А., 2008). Эвисцерация, в данном случае, является более предпочтительной ввиду меньшей травматичности, и благодаря получению хорошего функционально-косметического результата при подборе протеза [6].

Инфекционные заболевания.

При тяжелых гнойно-воспалительных процессах, не поддающихся органосохранному лечению (гнойная язва роговицы с перфорацией или лизисом на слепых глазах, эндофтальмит, панофтальмит), отдают предпочтение эвисцерации, поскольку данное оперативное вмешательство проводится без пересечения зрительного нерва, что предупреждает распространение инфекции по периневральным пространствам в полость черепа и развитие тяжелых осложнений [4]. Преимуществом эвисцерации перед энуклеацией в случаях инфекционно-воспалительных поражений глазного яблока является барьерная функция склеры в предотвращении распространения инфекции в ткани орбиты и полость черепа при условии ее сохранности.

В случае выраженного гнойного процесса внутренних структур глазного яблока, культи не формируется, т.к. необходимы ежедневные перевязки с промыванием полости антибактериальными растворами и сменой турунды. В результате возможно формирование анофтальмического синдрома с последующим хирургическим лечением (Шоттер Л.Х., 1960, 1966, 1968, 1977; Гречушкина В.А., Амирбегишвили, 1983). У таких пациентов проводится двухэтапная реабилитация. На первом этапе удаляют глазное яблоко, на втором этапе, когда купируется гнойно-воспалительный процесс, выполняют формирование конъюнктивальной полости с имплантацией вкладыша (Шоттер Л.Х., Герасимов А.В., 1975) [7].

Тем не менее окончательный выбор того или иного метода в случаях инфекционно-воспалительных процессов предполагает индивидуальный подход в каждой клинической ситуации, с учетом всех особенностей патологического процесса.

Сроки удаления определяются в зависимости от результатов клинико-диагностических данных:

1. Удаление глаза в ранние сроки (2 нед.-1 мес.) обусловлены тяжестью травмы с разрушением его структур, развитием септической инфекции [8].

2. В сроки до 6 месяцев удаление глазного яблока является следствием острого течения посттравматического увеита, набухающей катаракты с вторичной болящей глаукомой, организации крови или гнойного экссудата в стекловидном теле, длительно находящегося в глазу инородного тела, повторной травмы.

3. Удаление глаза в первый год после травмы обусловлено прогрессирующими процессами швартообразования, разрастанием соединительной ткани в зоне рубцов, организацией крови, что вызывает тракционную отслойку внутренних оболочек, деформацию глазного яблока, субатрофию.

4. При удалении глаза в весьма отдаленные сроки (5-10-20 лет) провоцирующими моментами, как правило, являются повторная закрытая или открытая травма слепого глаза, симпатическая офтальмия, а также осложнения соматической патологии (диабет, гипертоническая болезнь, системные заболевания и т.д.).

5. Удаление глаза по поводу буфтальма, терминальной, вторичной терминальной глаукомы выполняют по мере появления болевого синдрома или при желании пациента удалить косметически неполноценный глаз.

6. Сроки удаления глаза по поводу инфекционных процессов (эндофтальмит, панофтальмит) определяются распространенностью процесса и тяжестью течения. При остром течении удаление глаза с санацией полости орбиты выполняют по экстренным показаниям [8].

Выбор метода операции

Выбор метода удаления глаза проводится между энуклеацией и эвисцерацией. Энуклеация (вылушивание) глазного яблока представляет собой его удаление без нарушения склеральной капсулы и с отсечением зрительного нерва. При эвисцерации удаляются внутренние оболочки глаза, в большинстве случаев удаляются также роговица и задний полюс склеры с частью зрительного нерва, формируется культя, чаще на основе хряща Свердлов Д.Г., 1954; Бакин Л.М., 1962) [8].

При эвисцерации сохранение склеры, перибульбарных связей и конъюнктивальных сводов создает благоприятные условия для последующего протезирования, а именно: взвешенное положение культи в орбите, отсутствие окружающих рубцов, глубокие своды. Поэтому, при отсутствии противопоказаний, эвисцерация – более предпочтительный метод удаления глаза.

К энуклеации прибегают в тех случаях, когда необходимо удаление глазного яблока целиком с целью дальнейшего патоморфологического изучения, как мера профилактики симпатической офтальмии, а также при выраженной атрофии глаза, если пластика склеры в процессе эвисцерации невозможна.

Для выбора метода операции предварительно следует оценить клиническую картину, активность воспалительного процесса и

особенности патологии орбиты и вспомогательного аппарата глаза. Наличие травматической деформации парабульбарных тканей также является относительным показанием к энуклеации из-за необходимости одномоментной пластической реконструкции сводов.

Основная цель хирурга при формировании опорно-двигательной культи заключается в том, чтобы со временем не менялась форма, центральное расположение, объем, подвижность культи и сохранялся минимальный риск к обнажению и отторжению имплантата и развитию анофтальмического синдрома [8].

Простая энуклеация или эвисцерация (без имплантации) выполняется только при активном инфекционном процессе или отсутствии технической возможности.

В настоящее время применяются следующие сертифицированные в России орбитальные имплантаты [8]: Карботекстим (Рег. уд. № ФСР 2009/06532 от 30.12.2009г.) г. Москва; Политетрафторэтилен (ПТФЭ) (Рег. уд. № ФСР 2009/04561 от 25.03.2009г.) г. Санкт-Петербург; «Аллоплант» (Рег. уд. № 901 от 22.07.1987г.) г. Уфа; Эндопротез полимерный для восстановительной и реконструктивной хирургии "Реперен" (орбитальный имплант) (Рег. уд. № ФСР 2011/10475 от 18.04.2011г.) г. Нижний Новгород; Лиофилизированный костный орбитальный имплантат «Лиопласт» (Свид. № 265748 от 22.03.04.) г. Самара.

Основные методы удаления глазного яблока.

Простая энуклеация – основная причина анофтальмического синдрома. Показаниями для операции являются злокачественные новообразования глазного яблока, а также наличие избыточного объема мягких тканей в орбите.

В случае нейрофиброматоза операция производится, как правило, без орбитальной имплантации, поскольку наблюдается значительный пролапс мягких тканей орбиты.

После тяжелого ранения орбиты, например, огнестрельного, может встречаться пролапс мягких тканей верхнего этажа орбиты. В этом случае формирование опорно-двигательной культи может быть выполнено без имплантации или с введением вкладыша уменьшенного размера [8], что способствует развитию анофтальмического синдрома.

Энуклеация с имплантацией. Операция производится при отсутствии противопоказаний для имплантации.

Эвисцерация с имплантацией и резекцией роговицы и заднего полюса глаза. Операция является типичной. Удаление роговицы предотвращает ее перфорацию и обнажение орбитального имплантата.

Энуклеация с помещением дополнительного объема имплантата за задний листок теноновой капсулы показана при дефиците орбитальной клетчатки (например, атрофия при буфтальме или травме).

Энуклеация с выкраиванием расщепленных лоскутов склеры с формированием опорно-двигательной культи довольно трудоемка в исполнении, но возможна методом выбора при необходимости удаления глаза без вскрытия склеральной капсулы и выраженном дефиците мягких тканей в орбите. В данном случае расщепленные лоскуты склеры с экстраокулярными мышцами являются дополнительным покрытием для орбитального имплантата.

Эвисцерация задним доступом с сохранением роговицы и имплантацией. Сохранение роговицы возможно при ее тотальном помутнении и замещении плотным рубцом.

Эвисцерация с пластикой склеры. При уменьшении глазного яблока за счет рубцового сморщивания склеры по возможности выполняется эвисцерация с пластикой склеры местными тканями или пересадкой части склеры.

Во всех случаях выбора метода удаления глаза хирург должен оценивать клиническую картину и весь комплекс проведенных исследований.

Таким образом, энуклеация - важная часть комбинированного лечения внутриглазных опухолей и включена в международные протоколы лечения. Каждый офтальмохирург должен помнить и учитывать, что неправильно проведенная энуклеация может привести к необратимым изменениям и способствовать генерализации опухолевого процесса, формированию анофтальмического синдрома, ухудшать витальный прогноз и возможность косметической реабилитации. Напротив, технически правильно выполненная операция не ухудшает качество жизни больного [8].

Возможные осложнения после удаления глаза встречаются в раннем и позднем послеоперационном периоде и могут быть связаны как непосредственно с самой операцией по удалению глаза, так и с формированием полости. Осложнения раннего послеоперационного периода (1–2 нед.), такие как инфекционные и геморрагические связаны непосредственно с оперативным вмешательством и, как правило, являются общими для эвисцерации и энуклеации. Инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдаются редко, что связано с современными условиями проведения операций (стерильность в операционной, соответствующая обработка инструментов и имплантатов), а также с тщательным отбором пациентов. Кроме того, антибиотикотерапия с использованием современных антибактериальных препаратов до, во время и после операции в течение 7–10 дней минимизирует риск инфекционных осложнений, возникновение которых в отдельных случаях может потребовать повторного хирургического вмешательства (ревизию операционной раны и удаление имплантата) [3]. В позднем послеоперационном периоде возможно выпадение или

выталкивание первичного вкладыша, что может привести к вторичной имплантации (Зайкова М.В., 1961, 1965; Стародубцева Е.И., 1968), формирование анофтальмического синдрома в связи с неправильным подбором протеза, отсутствием этапности протезирования, длительным ношением протеза без контроля врача.

Реабилитация.

Обязательной частью социальной, медицинской и психологической реабилитации лиц с анофтальмом является глазное протезирование. Глазные протезы, помимо косметического результата, являются профилактикой анофтальмического синдрома, позволяют сохранить форму и объем конъюнктивальной полости, препятствуют укорочению и деформации сводов, поддерживают веки, не допуская атонии мышц; помогают восстановить правильное положение слезных точек и слезных канальцев, предохраняют от скопления отделяемого в конъюнктивальной полости; препятствуют травматизации конъюнктивы завернувшимся внутрь краями век и ресницами; защищают конъюнктивальную полость от раздражающего действия внешних агентов: ветра, холода и пыли [8].

Этапы подбора глазного протеза.

Первичным протезированием называется формирование конъюнктивальной полости глазным протезом на операционном столе после удаления глазного яблока либо в течение 1-5 дней раннего послеоперационного периода. По мере уменьшения послеоперационного отека тканей конъюнктивальной полости переходят к ступенчатому протезированию, постепенно увеличивая и изменяя размер и форму протеза.

Замена стандартного протеза в первый месяц после операции рекомендована каждые 2-3 недели, затем замена протеза осуществляется 1 раз в 1-2 месяца в течение 4-5 месяцев (так называемое ступенчатое протезирование). Это связано с тем, что на протяжении 4-6 месяцев идет формирование конъюнктивальной полости, вследствие чего величина и форма протеза постепенно меняются. В течение этого времени протезы являются лечебными и подбираются под наблюдением лечащего врача, протезиста. В случае нарушения этапности подбора протеза происходит формирование анофтальмического синдрома.

Спустя 5-6 месяцев возможно индивидуальное протезирование в лабораториях глазного протезирования.

После операции, во время первой перевязки используются дезинфицирующие растворы (борная кислота 2%, водный раствор хлоргексидина 0,05%, р-р левомецетина 0,25%, мирамистин 0,01%, окомистин 0,1%, витабакт 0,05%, диоксидин 1%) иногда глазные гели (видисик, солкосерил, актовегин) и для предупреждения болевой реакции предварительно инстилляцией 0,5% раствора алкаина. Обработка протеза проводится 1 раз в 2 недели, а при чистой полости – 1 раз в 3-4 недели.

Дифференцированный подход к выбору метода операции позволяет достичь высоких результатов в медицинской, косметической и социальной реабилитации пациентов с последствиями тяжелой травмы органа зрения (Волков В.В., Шиляев В.Г., 1976).

Глазное протезирование является основным методом реабилитации пациентов с анофтальмом, при этом для профилактики анофтальмического синдрома необходимо соблюдать сроки первичного, ступенчатого и последующего индивидуального подбора и изготовления протезов.

Удаление глаза, особенно при тяжелой травматической патологии, сочетанной с деформацией век, орбиты, конъюнктивальной полости – сложная реконструктивная операция, определяющая дальнейшую психологическую и социальную адаптацию пациента.

Выводы

Изменения в орбите при анофтальме характеризуются прогрессирующей атрофией орбитальной клетчатки, что приводит к формированию анофтальмического синдрома и прогрессирующего энофтальма.

Своевременно проведенное глазное протезирование, этапность протезирования играет основную роль в медико-косметической реабилитации как взрослых, так и детей с различной офтальмопатологией и является профилактикой анофтальмического синдрома. Правильно подобранный по форме и по размеру протез может полностью скрывать анатомический дефект у пациентов, помогая ему адаптироваться в коллективе, уменьшает психологическую травму, полученную в результате заболевания или врожденной патологии [9,10].

Литература

1. Филатова И.А., Харлампики М.П.. Смена приоритетов в выборе метода удаления глаза: энуклеация или эквисцерация // Вестник офтальмологии. 201.; №2. С.16-17.
2. Запускалов И.В., Горбунова Е.А., Кривошеина О.И. Современные принципы профилактики анофтальмического синдрома: способы формирования опорно-двигательной культи, виды орбитальных имплантатов // Бюллетень сибирской медицины. 2017. 16 (1):119-125
3. Гущина М.Б., Южакова Н.С., Гаврилова Н.А., Кондратенко Т.С. Методы удаления глазного яблока // Клиническая офтальмология. Том 20. №1. 2020. С. 38-41.
4. Филатова И.А., Вериги Е.Н., Прягина И.А. Удаление глаза: характер офтальмопатологии, клинические проявления механической травмы, сроки и методы операций // Голова-шея. 2014. № 3. С. 30-35
5. Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Модификация операции эквисцерации глазного яблока с использованием методики радиоволновой хирургии // Российский офтальмологический журнал. 2017;10(3). С. 84–92.

6. Jung S.K., Cho W.K., Paik J.S., Yang S.W. Long-term surgical outcomes of porous polyethylene orbital implants: a review of 314 cases. Br J Ophthalmol. 2011;96(4): 494–498. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300132
7. Филатова И.А., Вериго Е.Н., Пряхина И.А., Садовская Е.П. Роль анатомо-клинических проявлений травмы в выборе метода удаления глаза. // Росс. Офтальмол. Журн. 2014. № 4. С. 52-59.
8. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов» // Федеральные клинические рекомендации. Энуклеация, Эвисцерация: Показания, Хирургическая техника, Реабилитация. М., 2015г.
9. Вериго Е.Н., Гундорова Р.А., Пряхина И.А. Психологические аспекты в реабилитации пациентов с анофтальмом // Офтальмология. 2012. № 9(3). С. 81-84
10. Бруслова Л.А., Гущина М.Б., Афанасьева Д.С. Черненко М.М., Гущин А.В. Компьютерные технологии в диагностике и лечении прогрессирующего анофтальмического синдрома // Вестник офтальмологии. № 1. 2020

ПОМЕШКИНА Е.Е.¹, РАДЧЕНКО Т.В.¹, ТРЕТЬЯК Е.А.²

**ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПРЕПАРАТА
«ЛОНГИЗАДА» ПРИ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ РОГОВИЦЫ.**

¹*МН ВО Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово*

²*ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово*

Научный руководитель – к.м.н. Е.А. Созуракова^{1,2}.

POMESHKINA E.E.¹, RADCHENKO T.V.¹, TRETYAK E.A.²

**THE ENZYME PREPARATION “LONGIDAZA” USING IN
CICATRICAL CHANGES IN THE CORNEA.**

¹*Kemerovo State University, Kemerovo*

²*Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital*

Supervisor: MD, PhD E.A. Sozurakova^{1,2}

Введение

Исходом многих заболеваний роговицы являются рубцы или помутнения. Данное патологическое состояние приводит к потере трудоспособности и снижению качества жизни у людей трудоспособного возраста. Поиск метода лечения, предотвращающий чрезмерное образование рубцевания в месте перенесенного воспалительного процесса является актуальной задачей в офтальмологии. Препарат лонгидаза представляющий собой конъюгат

фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером способна лизировать избыточное фиброзирование.

Материалы и методы

При составлении литературного обзора были использованы информационные базы: Научная электронная библиотека Elibrary.ru; Google Academy; PubMed.

Результаты и их обсуждение

Ферментный препарат бовгиалуронидаза азоксимер (БГА), представляющий собой конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером, оказывающим противовоспалительное действие, что дает ему значительное преимущество перед монопрепаратами гиалуронидазы. Сам фермент гиалуронидаза - универсальное средство воздействия на соединительную ткань. В настоящее время существует ряд исследований, которые описывают эффективность применения ферментного препарата лонгидазы в следующих сферах медицины: урология, отоларингология, гинекология, пластическая хирургия, пульмонология, дерматология. Однако применение данного препарата в офтальмологии такого широкого распространения на сегодняшний день не имеет, и в аннотации к препарату нет показаний применения при офтальмологических патологиях, несмотря на то, что при ряде офтальмологических заболеваний применение лонгидазы патогенетически обосновано. Согласно аннотации препарат лонгидазы хорошо переносится пациентами, не отмечено местных и общих аллергических реакций.

Применение ферментного препарата в офтальмологии особенно актуальны при перенесенных кератитах и кератопатий с исходом в рубец. По результатам анализа структуры воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза на воспалительные заболевания роговицы приходится от 11,9 до 20,5 % наблюдений [1].

По данным литературы, патологические рубцы образуются у 12-40 % лиц, перенесших те, или иные операции и травмы в области глаза и близлежащих тканях [2]. При повреждениях роговицы важным фактором является глубина повреждения, если строма не повреждена или повреждены лишь поверхностные ее слои, то пролиферация клеток лимба и базальной части активируется и обеспечивает заживление. Однако при обширных и глубоких повреждениях пролиферация приводит к формированию рубцов, которые нарушают прозрачность роговицы. Особенно часто рубцовые изменения формируются у лиц молодого и трудоспособного возраста [3]. Тяжелые косметические

дефекты, вызванные рубцовой деформацией, ограничивают возможность их деятельности и социальной адаптации [4,5].

Структура и прозрачность роговицы определяются функциями типов клеток, населяющих каждый слой. Эпителиальные клетки действуют как биологический барьер, блокирующий прохождение чужеродного материала и обеспечивающий гладкую поверхность, которая поглощает питательные вещества. Кератоциты поддерживают гомеостаз внеклеточного матрикса, отвечающий за биомеханические и оптические свойства роговицы, а эндотелиальные клетки служат активными насосами, транспортирующими ионы, метаболиты и жидкость для поддержания гидратации и прозрачности роговицы [6,7].

Миофибробласты стромы экспрессируют альфа-гладкомышечный актин (альфа-SMA), сократительный элемент цитоскелета, организованный в пучки, называемые стрессовыми волокнами, который является широко признанным маркером миофибробластов [8] альфа-SMA позволяет миофибробластам генерировать более активные сократительные силы, чем фибробласты.

При повреждении стромы роговицы покоящиеся стромальные кератоциты дифференцируются в пролиферативные и метаболически активные фибробласты, а затем в миофибробласты. Данный переход называется трансформацией кератоцит-фибробласт-миофибробласт (КФМ) [9]. При физиологическом заживлении ран миофибробласты исчезают путем апоптоза после восстановления целостности тканей. Однако серьезное или повторяющееся повреждение тканей может привести к сохранению активности миофибробластов, к избыточному их накоплению и сокращению структуры организованного внеклеточного матрикса, что приводит к рубцеванию роговицы и нарушению зрения [10]. Таким образом, понимание биохимических медиаторов и биофизических сигналов, которые модулируют путь КФМ, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий для уменьшения рубцевания роговицы.

Привлеченные в очаг поражения лейкоциты продуцируют проангиогенные цитокины, способствующие дальнейшему прорастанию сосудов и образованию более грубого васкуляризованного бельма, снижая функциональный прогноз по зрению.

Было проведено исследование на кроликах местной токсичности, вызываемое препаратом Лонгидаза [11]. В результате исследования было определено наличие местной токсичности в виде отека и гиперемии конъюнктивы 2 степени, которая напоминала инъекцию стерильной воды, но была более выраженной и стойкой. Инъекции проводимые 1 раз в день вызывали более стойкую местную

токсичность, чем инъекции проводимые 1 раз в 2 дня. При этом доза препарата не влияла на выраженность местной реакции. Результатом первого этапа исследования была наименьшая местная реакция в виде отека и гиперемии конъюнктивы глаз при субконъюнктивальных инъекциях препарата Лонгидаза в дозах 1500 и 3000 ЕД No 5 1 раз в 2 дня. Путем гистологического исследования было доказано проявление местной аутоиммунной реакции при использовании препарата Лонгидазы. Полученные данные о безопасности применения 5 субконъюнктивальных инъекций Лонгидазы в дозах 1500 и 3000 ЕД 1 раз в 2 дня позволили продолжить биомикроскопическое экспериментальное исследование. Результатом исследования противорубцовой эффективности Лонгидазы стала незначительная по остроте и продолжительности воспалительная реакция в ткани конъюнктивы. Было доказано, что 2-3 инъекции Лонгидазы по 1500 ЕД не усиливают воспалительную реакцию и в строме конъюнктивального локуса после трех инъекций уже проявляются ингибирующие свойства препарата в отношении структур соединительной ткани [11].

Так как лонгидаза является изомером гиалуронидазы, использование которого исследовалось в разы больше, чем лонгидазы, примеры действия можно рассмотреть на этом препарате. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются основные вещества соединительной ткани - гликозаминогликаны (ГАГ): гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, выполняющие роль цементирующего вещества соединительной ткани. Учитывая, что роговица богата ГАГ, гиалуронидаза была предложена в качестве терапии для уменьшения рубцевания роговицы или смягчения стромы роговицы, возможно, путем изменения ее структуры [12].

Под действием гиалуронидазы ГАГ теряют вязкость, следствием этого становится увеличение проницаемости тканевых барьеров, повышение эластичности рубцовой ткани, гиалуроновая кислота становится не способной к связыванию воды, и как следствие облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшается отечность ткани, рассасываются гематомы. Хондроитинсульфаты при деполимеризации теряют способность связывать ионы металлов. Также деполимеризация ГАГ предотвращает образование коллагеновых волокон.

По данным мировой литературы об использовании гиалуронидазы в профилактике фиброобразования имеются немногочисленные исследования. Так, Lange AP с соавторами проанализировали *in vivo* ферментативный эффект гиалуронидазы при таких хирургических

вмешательствах как глубокая передняя пластинчатая кератопластика. Они продемонстрировали, что гиалуронидаза способствует отделению стромы роговицы от десцеметовой мембраны (DM) у пациентов, возможно, за счет расщепления химических связей между пластинками стромы и/или между пластинками и десцеметовой мембраной [13]. По данным КИМ S. При введении гиалуронидазы толщина центральной части роговицы прогрессивно уменьшалась после инъекции ГКазы, достигая наименьшего значения на 7-й день, а затем возвращалась к норме к 42-му дню. ГКаза не влияла на эндотелий роговицы, но временно изменяла морфологию кератоцитов на 1-й и 7-й дни, как было измерено с помощью ИВКМ. Роговицы, которым вводили НАse, становились более жесткими к 1-му дню после инъекции, были наиболее жесткими на 7-й день и возвращались к значениям до инъекции к 90-му дню. Изменения жесткости стромы коррелировали с уменьшением межфибрилярного расстояния, измеренного с помощью ТЭМ [14].

По немногочисленным литературным данным отмечено, что в 2017 г В.В. Егоровым и авторами было проведено исследование физиотерапевтического применения лонгидазы при лечении бактериального воспаления роговицы. Для способа доставки лекарственного препарата был выбран магнитофорез, считается оптимальным способом с точки зрения биологической доступности препарата. Время экспозиции было 5 минут, курс состоял из 10 процедур. Результаты исследования оценивались по срокам купирования признаков воспаления, остроте зрения, интенсивности роговичного помутнения и выраженности субъективных ощущений. По итогу оказалось, что у пациентов, получавших терапии с лонгидазой, быстрее на 4-5 дней купировались такие клинические признаки как роговичный синдром, смешанная инъекция глазного яблока, рассасывание перифокального отека и инфильтрата роговицы, наступает на 4-5 дней раньше, чем у пациентов в контрольной группе [15]. Исходя из данных литературы процессы, приводящие к рубцеванию и неоваскуляризации при бактериальных язвах роговицы, требуют активного регулирования с помощью консервативной терапии с самых ранних стадий заболевания [16].

Таким образом, в настоящее время уже существует ряд исследований, демонстрирующих эффективность применения энзимных препаратов в офтальмологии, в частности для решения вопроса о лечении патологических процессов роговицы, что дает повод продолжать исследовать возможности препарата лонгидазы в офтальмологии.

Выводы

1. Поиск метода лечения, который бы предотвращал чрезмерное рубцевание, является актуальной задачей офтальмологии.
2. Применение ферментного препарата лонгидаза в офтальмологии особенно актуальны при кератитах и кератопатиях.
3. Преимуществами применения данного ферментного препарата можно считать атравматичность методов его введения, минимальные побочные явления, отсутствие реабилитационного периода, относительно невысокую стоимость
4. Несмотря на все преимущества использования лонгидазы при офтальмологических патологиях, ее широкое применение на данный момент невозможно, из-за фактического отсутствия лекарственной формы для субконъюнктивального или интравитриального введения.

Литература / References:

1. А. А. Кабиева, Н. А. Шульгина, Л. В. Доронина, И. Д. Рыпалова, Ю. Н. Ганджа, Т. Г. Серета, И. Л. Абизяева. Структура, диагностика и лечение воспалительных заболеваний роговицы на базе Владивостокского клиничко-диагностического офтальмологического центра в 2016-2017 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. Т. 72. №2. С. 91-93.
2. Банщиков П. А., Егоров В. В., Смолякова Г. П. Оценка клинической эффективности применения магнитофотофореза с лонгидазой в профилактике патологического рубцевания после реконструктивно-восстановительной блефаропластики // Современные технологии в офтальмологии. 2018. №. 2. С. 178-182.
3. Фролов М. А. и др. Отдаленные клинико-функциональные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с применением металлического дренажа// Национальный журнал глаукома. 2014. Т. 13. №4. С. 57-65.
4. Ostretsova M. N. et al. Features of the application of enzyme preparations for the treatment and prevention of postacne. // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017. Vol. 20. №. 4. P. 209-213.
5. Абедчанова А.Е., Ахметов Ж.Т., Ахмадьярова Б.С., Шустеров Ю.А., Абатова А.Н., Токсамбаева Д.Е. Эпидемиологический анализ кератитов и язв роговицы по карагандинской области // Вестник КазНМУ. 2020. №3. №. 3. С. 87-91.
6. Catalia P., Groen N., Dehnem J.A., Soares E., van Velthoven A.J., Nuijts M.A., Dickman M.M., LaPointe L.S. Single cell transcriptomics reveals the heterogeneity of the human cornea to identify novel markers of the limbus and stroma // Scientific Reports. 2021. Vol. 11. № 21. P. 21727.

7. Халимов А. Р., Суркова В. К., Казакбаева Г. М. Строение и функции роговицы. Обзор литературы // Точка зрения. Восток-Запад. 2022. № 1. С. 45-50.
8. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. // J Invest Dermatol. 2007. Vol. 3. №127. P. 526-537.
9. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr, Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. // Cornea. 2005. № 24. P. 509–522.
10. Myrna KE, Mendonsa R, Russell P, et al. Substratum topography modulates corneal fibroblast to myofibroblast transformation. // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012. № 53. P. 811–816.
11. Забанова В. Е., Фурсова А. Ж., Мадонов П. Г. Фармакологические свойства гиалуронидазы и возможности ее клинического применения в офтальмологии // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. Т. 40. №. 4. С. 11-19.
12. Лукашин Б. П., Гребенюк А. Н. Глюкозаминогликаны: биологическая роль в системе межклеточных взаимодействий // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130. №. 2. С. 165-179.
13. Lange AP Moloney G, Arino M, Ng A, McCarthy JM, White VA, Holland SP. Enzyme-assisted deep anterior lamellar keratoplasty—a new method of lamellar dissection—a wetlab-based pilot study. // Cornea. 2013. № 32. P. 98–103.
14. Kim S. et al. Intrastromal injection of hyaluronidase alters the structural and biomechanical properties of the corneal stroma // Translational Vision Science & Technology. 2020. Vol. 9. №. 6. P. 21-21.
15. Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Бондаренко Н.А., Ершов К.И., Лякишева К.С., Мадонов П.Г. Изучение параметров цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы человека под влиянием иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина. // Бюллетень медицинской науки. 2022. Т. 27. №. 3 С. 13-19.
16. Нероев В. В. Экспериментальные, морфологические и клинические исследования для выбора тактики лечения бактериальных язв роговицы, 2021.

СИМАКОВА И.О.², ЗАЙКА А.М.², НИКОЛАЕВА А.А.¹
**КРОССЛИНКИНГ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА У
ДЕТЕЙ**

¹ГАОУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.
Беляева»

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
Научный руководитель – к.м.н. Е.А. Созуракова

SIMAKOVA I.O.², ZAYKA A.M.², NIKOLAEVA A.A.¹

CROSS-LINKING AS METHOD OF CHILDREN KERATOCONUS TREATMENT

S.V.Belyaev's Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo

Kemerovo State University, Kemerovo

Supervisor: Ph.D. Sozurakova E.A.

Введение

Кератоконус - прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии, что связано с комбинированным воздействием генетических, гормональных и факторов внешней среды [1]. Его патогенез обусловлен развитием дистрофии роговицы, в основе которой лежат, как правило, дегенеративные изменения в эпителии, увеличение уровня лизосомальных ферментов, активация апоптоза кератоцитов и разрушение коллагена роговицы. По сравнению с нормальной роговицей биомеханическая резистентность роговицы у пациентов с кератоконусом снижена вдвое. В 85-96% случаев кератоконус является двусторонним. Средний возраст появления признаков кератоконуса – 21-37 лет. Чем раньше начинается кератоконус, тем тяжелее его течение [2].

По данным ряда исследователей, кератоконус чаще всего диагностируется в юношеском возрасте, хотя процесс эктазии роговицы начинается и у детей [3]. Кератоконус у детей – кератоконус, возникающий в детстве (младше 18 лет) или подростковом возрасте (от 10 до 19 лет), проявляет несколько уникальных характеристик: имеет тенденцию быть более агрессивным, чем кератоконус у взрослых, что связано с гистологическими, анатомическими особенностями и особенностями иммунного статуса [4].

Установлено, что у более молодых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование кератоконуса, сопровождающееся такими осложнениями, как помутнение роговицы, появление стрий, что в последующем может потребовать проведения более радикального хирургического вмешательства, такого как пересадка роговицы [15, 16, 17]. Диагноз кератоконус у детей начали устанавливать не так давно, что связано со сложностями диагностики из-за особенностей комплаенса и наличия сопутствующих заболеваний у детей [5, 7]. Кросслинкинг роговичного коллагена (CXL) — эффективная техника замедления прогрессирования кератоконуса и постоперационных кератэктазий. Данный метод представляет собой фотополимеризацию стромальных волокон в результате воздействия на роговицу рибофлавина и ультрафиолетового (УФ) излучения. Изучение данной проблемы и

своевременное проведение лечения остается актуальной задачей в офтальмологии.

Материалы и методы – обзор литературных источников и научных статей, посвященных лечению кератоконуса у детей методом кросслинкинга.

Результаты и обсуждение

Кросслинкинг как метод лечения кератоконуса был предложен в 2003 г. G. Wollensak и соавт. Появился инструмент воздействия непосредственно на нити роговичного коллагена с восстановлением молекулярных связей между ними, число которых при кератоконусе значительно снижено. В результате кросслинкинга происходит укрепление стромы и оптимизация биомеханических свойств роговицы [8].

Внедрение кросслинкинга роговичного коллагена (UV Corneal Crosslinking, CXL) в клиническую практику существенно повлияло на профилактику прогрессирования кератоконуса у взрослого населения. После получения обнадеживающих результатов у взрослых пациентов с кератоконусом данный метод стал использоваться в детской офтальмологии [9,10].

Существуют различные схемы или протоколы применения кросслинкинга: со снятием или без снятия эпителия (эпион и эпиофф методики); в зависимости от длительности и мощности воздействия ультрафиолета А (стандартный дрезденский протокол и ускоренный (акселерированный) протокол; в зависимости от концентрации препарата и способа его доставки к роговице (ионофорез, инстилляцией рибофлавина в концентрациях 0,1% и 0,25%, рибофлавин в форме 5-фосфата) [11].

Кросслинкинг – метод, появившийся в нашей стране относительно недавно, однако во всем мире он применяется с 2004 года. Первые публикации о применении кросслинкинга в лечении кератоконуса у детей появились в 2006 году.

В литературе встречаются первые публикации о применении кросслинкинга у детей с 2006 г. Но до сих пор эти работы касаются небольшого количества наблюдений и не более 12 месяцев по длительности [12].

Лечению подлежат, прежде всего, пациенты с прогрессированием заболевания. Хотя критерии прогрессирования эктазий роговицы не определены, следует учитывать изменения рефракции, остроты зрения без коррекции и с коррекцией, а также топографические параметры. Во многих работах критерием прогрессирования считалось увеличение преломляющей силы роговицы на одну диоптрию в год и более или рост миопической рефракции и / или астигматизма на три и более диоптрии в течение 6 месяцев. Кроме того, имело место увеличение средней преломляющей силы роговицы на полторы диоптрии и более за последние 6 месяцев (при трех последовательных исследованиях топографии

роговицы). Еще одним критерием прогрессирования считалось уменьшение средней толщины роговицы в центральном отделе на 5 % и более за последние 6 месяцев (по данным 3 х последовательных исследований при оптической когерентной томографии).

Противопоказаниями к проведению кросслинкинга являются уменьшение толщины роговицы менее чем 400 мкм, эпизод герпетической инфекции в анамнезе, выраженное рубцевание или помутнение, низкая скорость эпителизации, патология иммунной системы, аллергический конъюнктивит, возраст пациента менее 15 лет (считается оптимальным и допустимым возрастом, именно с 15 они спокойно могут выдежать процедуру, фиксировать взгляд, адекватно вести себя на операционном столе) [13,14].

Выводы

Учитывая более агрессивное течение КК у детей, лечение кератоконуса является актуальной задачей в детской офтальмологии. Своевременное выявление кератоконуса позволяет оказать наиболее оптимальное комбинированное лечение в кратчайшие сроки, что позволяет добиться улучшения остроты зрения и стабилизации процесса.

В настоящее время более эффективным и малоинвазивным методом лечения прогрессирующего кератоконуса у детей является кросслинкинг роговичного коллагена, поэтому разработка оптимального протокола для безопасного применения кросслинкинга у детей остается главной целью.

Список сокращений

КК – кератоконус

КЛ – контактная линза

ЖКЛ – жесткая контактная линза

ФРАК – фемтолазерная рефракционная аутокератопластика

ВГД – внутриглазное давление

Литература:

1. Маркова Е.Ю., Костенев С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Офтальмология. 2017;14(3): 188–194. [Markova EYu, Kostenev SV, Grigor'eva AG, Perfil'eva EA. Sovremennye tendencii v lechenii keratokonusa u detej. Oftal'mologiya. 2017;14(3): 188–194. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194.
2. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая корнеотопография и абэррометрия. М.: ФГУ "МНТК "Микрохирургия глаза", 2008, С.167.
3. Caputo R, Versaci F, Pucci N, de Libero C, et al. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients. Am J Ophthalmol. 2016;172: С.64–71.
4. Rabinowitz Y.S. Keratoconus // Survey of Ophthalmology 1998; 42(4): 297-319. doi: 10.1016/s0039- 6257(97)00119-7.

5. Kankariya VP, Kymionis GD, Diaknois VF, et al. Management of pediatric keratoconus-evolving role of corneal collagen crosslinking: an update. *Ind J Ophthalmol.* 2013;61(8): C.435–440.

6. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients iwth keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea.* 2008;27: C.758–763.

7. Tuf SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101: C.439–447.

8. Müller, P.; Löffler, K.; Kohlhaas, M.; Holz, F.; Herwig-Carl, M. Morphologische HornhautveränderungennachCrosslinkingbeiKeratokonus Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus Johannes Hospital, Dortmund, Deutschland Übersicht, 21/01/2017.

9. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, Avni I, Zadok D. Corneal CrossLinking for Progressive Keratoconus in Children: Our Experience. *Int J Keratoco Ectatic Corneal Dis.* 2012;1: C.53–56.

10. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Corneaю.* 2013;32: C.597–601.

11. Малюгин Б. Э., Измайлова С. Б., Мерзлов, Д. Е. Пронкина С. А., Поручикова Е. П., Семькин А. Ю. Отдаленные результаты использования различных тех нологий уф-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия.* 2014;(4): C.42-49.

12. Caporossi A. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin–ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study // *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* – 2006. – Т. 32. – №. 5. – С. 837-845.

13. Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol.* 2015;18 (8): C.407-18.

14. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. indications and results. *Ocul Surf.* 2013;11: C.93-108.

15. Caputo R, Versaci F, Pucci N, de Libero C, et al. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients. *Am J Ophthalmol.* 2016;172: C.64–71.

16. Kankariya VP, Kymionis GD, Diaknois VF, et al. Management of pediatric keratoconus-evolving role of corneal collagen crosslinking: an update. *Ind J Ophthalmol.* 2013;61(8): C.435–440.

17. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients iwth keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea.* 2008;27: C.758–763.

СЕКЦИЯ «ПАЗАРИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ»

ВАСЕНИНА Д.М., МАКЕЕВА О.А.

ТРУДНО ДИАГНОСТИРУЕМУЕ ПАЗАРИТОЗЫ

Кафедра биологии с основами генетики и паразитологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.б.н., доцент О.И.Бибик

VASENINA D.M., MAKEEVA O.A.

DIFFICULT TO DIAGNOSE PARASITOSE

Department of Biology with the basics of Genetics and Parasitology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor O.I.Bibik

Введение

Одной из важных проблем здравоохранения является распространение паразитарных заболеваний. Многие паразиты имеют специфический жизненный цикл и симптомы, которые затрудняют постановку диагноза. К таким паразитозам можно отнести описторхоз, лямблиоз, токсоплазмоз. Они действуют на все системы организма, нарушают его гомеостаз.

Материалы и методы

Исследование базируется на системном подходе и общенаучных методах анализа и статистической обработке данных. В ходе работы была изучена научная литература по паразитологии, а также применялись статьи научных журналов, государственные документы о санитарно-эпидемиологической обстановке, интернет-сайты.

Результаты и их обсуждение

Описторхоз – это паразитарное заболевание желчевыводящих путей, вызываемое сосальщиками – описторхизами. Основным источником заражения является рыба из-за особенностей жизненного цикла данного паразита.

Данному паразитарному заболеванию подвержено множество регионов России, где присутствует рыболовство в активной форме, а также подвержены риску заражения народы, блюда которых содержат сырое мясо рыбы. Самое большое количество заражения описторхозом в Кемеровской области наблюдается в городах Кемерово, Новокузнецк и в Яшкинском районе [1].

Описторхизы имеет длину 5-20 мм и ширину 1-4 мм, причём их величина зависит от степени инвазированности: при достаточно большой инвазии размер тела паразита меньше. Данный гельминт имеет две присоски, имеющие диаметр примерно 0.25 мм - ротовую и брюшную. Благодаря присоскам, описторхиз может прикрепляться к эпителию

внутренних желчных протоков печени, желчного пузыря, а также к эпителию панкреатических протоков [2].

Так как описторхизы обитают в желчных протоках, питаются выделениями слизистых оболочек желчных протоков и поджелудочной железы, следует предположить, что им более свойственен анаэробный тип обмена веществ [2].

Диагностика описторхоза в многих случаях осложнена тем, что паразиты проникают глубоко в организм - из двенадцатиперстной кишки в желчные протоки печени, желчный пузырь, в панкреатические протоки.

У данного паразитоза существует две фазы - острая и хроническая. Острая фаза может проходить субклинически. Обычно, острая фаза наблюдается у лиц, прибывших в среду, неблагоприятную по описторхозу. В таком случае, в первый период инвазирования (16-40 суток) характерны следующие симптомы: температура; изменения в работе печени, желчного пузыря и (или) поджелудочной железы; эозинофильный гиперлейкоцитоз; аллергические проявления [2].

Различают также несколько вариантов течения острой фазы описторхоза. Тифоподобный вариант включает в себя такие жалобы пациента, как головные боли, слабость, озноб, повышение температуры до 38-40 градусов, снижение аппетита, боли в эпигастральной области и иногда в правом подреберье, редко тошнота и рвота, вздутие, неустойчивый стул, со стороны дыхательной системы - одышка, кашель, боли в груди [2].

При гепатохолангитическом варианте присутствуют следующие жалобы: слабость, снижение аппетита, тошнота, приступообразная боль в правом подреберье по типу приступа печеночной колики [2]. При гастроколитическом варианте пациенты жалуются на жидкий стул (5-6 раз в сутки), тошноту, рвоту, вздутие, боли в животе, головные боли [2].

Хронический описторхоз может также проходить субклинически с гепатомегалией и функциональными изменениями печени. Клинически же паразитоз проявляется нарушением функционирования гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Основные синдромы: хроническая холецистопатия, гастродуоденопатия, панкреатопатия, холангиогепатит [2].

Вследствие инвазии описторхозами могут развиваться различные заболевания печени, поджелудочной железы, желчных протоков, нервной системы, дыхательной системы. Также возможны случаи возникновения холангиокарциномы и рака печени.

По словам Степновой Ксении Борисовной – ведущего сотрудника, врача-инфекциониста, заведующей клиническим отделением ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора, такой паразит, как описторх, введен в первую группу канцерогенности Международной ассоциацией онкологов [3].

Для выявления описторхоза применяются анализ кала, дуоденального содержимого и желчи, но не раньше, чем через четыре недели после заражения [4].

При выраженных клинических проявлениях данного паразитоза, копрологический анализ и анализ дуоденального содержимого не показывают заражения описторхисами так как яйца этого гельминта начинают выделяться только через 20-30 дней после начала заболевания или на 35-50 день после предполагаемого заражения [3]. Также отрицательный результат анализа может быть из-за неравномерного распределения яиц в испражнениях и при низкой степени инвазии [4].

Следовательно, отрицательный результат анализов не всегда говорит об отсутствии инвазии.

Часто для диагностики описторхоза используется метод нативного мазка, так как это самый простой метод исследования, однако его эффективность не является значительной - всего лишь 44-63% даже при интенсивной инвазии [4]. Метод Като (метод толстого мазка под целлофаном) более эффективен в данном случае. На начальных стадиях заболевания, когда степень инвазии ещё мала, метод обогащения (эфир-уксусный метод осаждения яиц) показывает достаточную эффективность в диагностировании описторхоза - 66% даже при малой интенсивности инвазии [4]. Применяются также серологические методы исследования.

Это показывает на то, что описторхоз действительно является труднодиагностируемым паразитом, который наносит тяжелый вред организму человека.

Следующий паразит, который является распространённым в Кемеровской области и не менее трудный в диагностике, чем описторхи, это лямблии.

Так, на 2021 год показатель заболеваемости лямблиозом составляет 30,91 на 100 тыс. населения [2].

Лямблии, попав в организм хозяина, активно размножаются и занимают слизистую двенадцатиперстной и тощей кишки, в некоторых случаях полностью покрывая ворсинки. Следовательно, нарушается перистальтика кишечника и всасывание питательных веществ.

При данном паразитозе могут затрагиваться желчевыводящие пути, желчный пузырь и поджелудочная железа. Часто лямблиоз протекает бессимптомно. В многих случаях возникают невротические симптомы (в особенности у детей), такие как слабость, раздражительность, плаксивость, быстрая утомляемость, головная боли, боли в области сердца, головокружения [5].

Лямблиоз часто становится причиной появления аллергических реакций, что связано с тем, что продукты метаболизма и гибели лямблий, всасываясь из кишечника, вызывают сенсбилизацию организма человека:

нестерпимый зуд, хроническая крапивница, симптомы аллергического ринита, блефарит и прочее [6].

Существуют две формы протекания лямблиоза. Кишечная форма характеризуется симптомами дуоденита или энтероколита: неустойчивый стул (нормальный чередуется с кашицеобразным со слизью, но без крови), боли в животе, вздутие и урчание, снижение аппетита, тошнота, симптомы, имитирующие острый или хронический аппендицит, гастрит или язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Для печеночной формы характерны симптомы холецистита или холангита [5].

Зачастую лямблиоз сочетается с другими кишечными инфекциями, что затрудняет постановку диагноза. Для выявления лямблиоза проводится исследование кала или дуоденального содержимого методом микроскопии [7]. Обнаружение цист происходит посредством исследования мазков фекалий. Если форма данного паразитарного заболевания является хронической, цисты выделяются периодически, из-за чего рекомендовано исследовать испражнения 5-6 раз на протяжении 2-4 недели [7].

Сложность диагностики заключается в том, что исследование дуоденального содержимого не даёт преимуществ перед исследованиями фекалий, особенно в случаях паразитирования лямблий в средних и дистальных отделах тонкой кишки [6].

На УЗИ органов брюшной полости у детей можно обнаружить нарушения билиарно-панкреатической системы, включающие в себя гипоперистальтику сфинктера желчного пузыря, холестаза, сладж-синдром и реактивные изменения в поджелудочной железе, но эти симптомы неспецифичны для лямблиоза [7].

ФГДС и исследование содержимого при дуоденальном зондировании являются эффективными методами диагностики лямблиоза, где можно обнаружить трофозоиты в дуоденальном содержимом [7].

Для более лучшего выявления лямблий используют метод «провокации» желчегонными препаратами типа экстракта кукурзных рылец, хофитола [8].

Важно отметить, что для постановки правильного диагноза необходимо исследовать свежий материал, так как в нём прослеживается движение вегетативных форм простейших, которые чувствительны к воздействию химических веществ. Из-за этого пробы необходимо собирать в чистую сухую посуду, так как даже наличие незначительных остатков дезинфицирующих средств вызывают гибель вегетативных форм простейших [8].

Помимо этого, диагностирование лямблиоза осложняется особенностью жизненного цикла простейших, для них характерен «феномен прерывистого цистовыделения». Поэтому необходимо для лабораторного подтверждения диагноза исследовать пробы кала 3 – 4-х

кратно с интервалом в 2 – 3 дня, что трудно осуществимо из-за сложности опорожнять кишечник по требованию в определенное время [8].

При лямблиозе не всегда эффективно использование метода ПЦР или иммунофлюоресценции для выявления лямблиозного антигена в образцах фекалий. Так, например, отмечено, что у детей с лимфатическим типом конституции, страдающих лямблиозом, антитела часто отсутствуют [8].

Ещё одним паразитом, которого можно отнести к труднодиагностируемым, является *Toxoplasma gondii*, вызывающий такое заболевание, как токсоплазмоз [9].

Данный паразит имеет специфическую форму, напоминающую дольку апельсина – один его конец закруглен, другой же – заострѐн. На нём находится коконоид, необходимый паразиту для прикрепления к клетке хозяина. У цисты токсоплазмы есть особенность: в одной цисте может содержаться до нескольких сотен или тысяч трофозоитов, плотно лежащих друг к другу. Цисты устойчивы и могут сохраняться в течение многих лет. Из-за наличия двойной мембраны у трофозоида токсоплазмы устойчивы к влиянию факторов внешней среды.

Источниками инвазии могут являться кошки, выделяющие во внешнюю среду ооцисты; дикие и домашние животные, птицы и их мясо; человек, выделяющие тканевые цисты с трофозоидами в слюне, носовой слизи, околоплодных водах, сперме, фекалиях [9].

Механизмы и пути передачи токсоплазмоза разнообразны: алиментарный (загрязненная пища), контактный (загрязненные руки, через поврежденную кожу, слизистые, при обработке шкур инвазированных животных), воздушно-капельный (носоглоточная слизь, слюна); трансплацентарный (частота передачи таким путѐм около 27%, частота врождѐнного токсоплазмоза – 0,7-7,5% на 1000 новорожденных) [9].

Попадая в организм человека, спорозоиты в нижних отделах тонкого кишечника внедряются в эпителиальные клетки, где превращаются в трофозоиты. Далее, делясь надвое, они с током лимфы попадают в кровь, благодаря которой разносятся по всему организму, а после проникают в клетки печени, лимфатических узлов, селезѐнки, нервной системы, глаз, миокарда, скелетных мышц и в другие клетки.

Важно отметить, что, находясь в состоянии тканевых цист, трофозоиты жизнеспособны десятки лет, а при хроническом течении заболевания цисты могут покрываться дополнительной соединительной оболочкой [9].

Токсоплазмозом чаще заражаются дети дошкольного и младшего школьного возраста [9].

Симптомы токсоплазма можно спутать с простудой или отравлением, так как появляется головная боль, слабость, мышечная боль, увеличение лимфатических узлов, а также одышка, частый пульс, понос.

Характерным симптомом токсоплазмоза является нарушение зрения, розово-пузырная сыпь, боли в области сердца и в правом подреберье [10].

Особенностью заболевания является то, что оно может передаваться транспланцентарным путём, из-за этого предоставляет опасность распространения инвазии у беременных на плод. Внутриутробное заражение плода сопровождается дефектами его развития. Повышается риск выкидыша, мертворождения или развитие генерализованного токсоплазмоза у ребенка [9].

Трудности в диагностировании токсоплазмоза связаны с тем, что у человека возникает аутоиммунный процесс, что ведёт к многообразию клинических вариантов заболевания и редкой манифестации заболевания без нарушения иммунитета.

Основной метод диагностики серологические исследования – иммуноферментный анализ, реакция связывания компонента, реакция непрямой иммунофлюоресценции, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9]. У больных ВИЧ-инфекцией серологическая диагностика в ряде случаев оказывается недостаточно информативной, так как наблюдается низкая концентрация специфических антител в сыворотке крови. В таких ситуациях антитела могут быть обнаружены в ликворе.

Основная трудность диагностики *Toxoplasma gondii* связана с кратковременностью паразитемии. Так, положительные результаты ПЦР выявляются до 12 месяцев после заражения у 2/3 зараженных лиц, у остальной части результаты остаются ложноположительными [9].

При диагностике токсоплазмоза проводят осмотр глазного дна, рентгенографию черепа и мышц, ЭКГ, электроэнцефалографию, УЗИ у плода, КТ или МРТ, что позволяет уточнить локализацию и степень поражения структур головного мозга [9].

Отсутствие четких патогномичных для токсоплазмоза клинических симптомов, широкое распространение носительства токсоплазм, а также отсутствие критериев диагностических титров антител для реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) и выявления специфических антител затрудняют оценку результатов лабораторного исследования и диагностику заболевания. Кроме этого не всегда существует зависимость между уровнем антител и активностью инфекционного процесса [11].

Исходя из этого, основные принципы диагностики токсоплазмоза должны заключаться в тщательном клиническом обследовании больного, привлечении необходимых специалистов, в проведении дополнительных обследований при затруднениях в дифференциальной диагностике, в применении серологических реакций в динамике для определения стадий процесса и исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов [11].

Выводы

Диагностика заболеваний описторхоза, лямблиоза, токсоплазмоза часто осложняется из-за особенностей жизненного цикла паразитов, их массовой локализацией в организме человека. Необходимо с разных сторон подходить к диагностике паразитозов, задействовать несколько методов для диагностирования и установления локализации паразитов, чтобы при возможности снизить риск перехода заболевания в хроническое состояние. Безусловно, важной частью является соблюдение человеком мер личной профилактики. Это поможет избежать заражения, нарушения метаболизма.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кемеровской области – Кузбасса в 2021 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кемеровской области – Кузбассу, 2022. – С. 220-222. Доступно по:<https://42.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/ddc/ddcbda0284b90353d4abf90fbea50d8e.pdf>

2. Описторхоз : учебное пособие / К. И. Чуйкова, В. Л. Якимов, Ю. В. Минакова [и др.]. — Томск : СибГМУ, 2016. — 71 с. — ISBN 978-5-98591-120-6. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/105918> (дата обращения: 25.03.2023). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

3. ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора 2017 г. Интервью «О тех, кто живёт внутри нас» : сайт. — URL: <http://tniikip.rospotrebnadzor.ru/press/novosti/74306/> (дата обращения 26.03.2023).

4. Генис, Д. Е. Медицинская паразитология / Д. Е. Генис. — 10-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2023. — 524 с. — ISBN 978-5-507-46716-7. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/317234> (дата обращения: 25.03.2023). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

5. Исайкина, Н. В. Фармацевтическая биология : учебное пособие / Н. В. Исайкина, В. Ю. Андреева ; под редакцией Н. Э. Коломиец. — Томск : СибГМУ, 2016. — 289 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/105891> (дата обращения: 25.03.2023). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

6. Усенко Денис Валериевич, Конаныхина С. Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза // ВСП. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-lyamblioz> (дата обращения: 27.03.2023).

7. Генис, Д. Е. Медицинская паразитология / Д. Е. Генис. — 10-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2023. — 524 с. — ISBN 978-5-507-46716-7. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/317234> (дата обращения: 25.03.2023). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
8. Мочалова А. А., Ершова И. Б., Карпенко И. Н., Черкасова С. Н. Лечение и диагностика лямблиоза в современных условиях // АИ. 2013. №1 (1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-i-diagnostika-lyamblioz-a-v-sovremennyh-usloviyah> (дата обращения: 27.03.2023).
9. Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Токсоплазмоз // Медицинская сестра. 2016. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksoplazmoz-2> (дата обращения: 27.03.2023).
10. Токсоплазмоз, симптомы и лечение. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Мордовия, 2006-2015 г.: сайт. — URL: <https://13.rospotrebnadzor.ru/content/toksoplazmoz-simptomy-i-lechenie#:~:text=Симптомы%20приобретенного%20токсоплазмоза%20похожи%20на,сердца%20и%20в%20правом%20подреберье> (дата обращения 26.03.2023).
11. Хрянин Алексей Алексеевич, Решетников Олег Вадимович, Кувшинова Ирина Николаевна Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение // Антибиотики и химиотерапия. 2015. №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toksoplazmoz-epidemiologiya-diagnostika-i-lechenie> (дата обращения: 27.03.2023).

КОВРИЖНИКОВА А.С
СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАРАЗИТАРНЫМИ
БОЛЕЗНЯМИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Кафедра морфологии и судебной медицины
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

KOVRIZHNIKOVA A.S.
STATISTICS OF THE INCIDENCE OF PARASITIC DISEASES IN THE
KEMEROVO REGION
Department of Morphology and Forensic Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: PhD, Yu.A. Gorbaneva

Введение.

Паразитарные заболевания – широко распространенная, разнообразная группа болезней, вызываемых гельминтами и простейшими, которые проходят жизненный цикл в организме человека, питаются и

размножаясь за счёт «хозяина» и вызывая поражение различных органов и систем. Учитывая воздействие на весь организм в целом, заподозрить и распознать их довольно сложно.

Различают две основных группы паразитарных заболеваний: гельминтозы и протозоозы. К первой группе относятся глисты, а ко второй – простейшие микроорганизмы. Попав в организм человека, эти паразиты одинаково опасны и могут вызвать серьезные патологии, независимо от их размера или вида.

Сами по себе паразитарные заболевания могут достаточно долго развиваться в организме человека практически без каких-либо внешних проявлений. Это сводит шансы обнаружить тот или иной вид заболевания практически к нулю, а учитывая тот факт, что современное общество до сих пор с большой долей пренебрежения относится к своему здоровью, а степень квалификации некоторых медицинских работников и чуть ли не половина имеющегося в больницах оборудования оставляет желать лучшего, в некоторых случаях выявления паразитарных заболеваний становится и вовсе невозможным.

Не смотря на сложность в диагностике того или иного вида паразитарных заболеваний и нежелании большего слоя населения обращаться к врачу для полного обследования до появления серьезных проблем со здоровьем – выявить определенные виды заболевания все-таки удается.

Некоторые их виды особенно опасно, но, к счастью, встречаются достаточно редко в регионах Кемеровской области. Менее опасные виды паразитарных заболеваний иногда фиксируется тысячами случаев заражения за год только по Кемеровской области.

Соответственно, при проведении данной работы будет необходимо установить какие заболевания являются наиболее опасными, в какие годы паразитарные заболевания встречаются чаще всего и регионы с самым большим количеством зафиксированных случаев.

Материалы и методы.

Теоретический анализ официальных данных годовой динамики заболеваемости гельминтозами и протозойными болезнями за период 2012-2021гг. по Кемеровской области. Изучение современной научной литературы из интернет-ресурсов.

Результаты и их обсуждение.

Различают две основных группы заболеваний паразитарного характера: гельминтозы и протозоозы. К первой группе относятся глисты, а ко второй – простейшие микроорганизмы. Попав в организм человека, эти паразиты одинаково опасны и могут вызвать серьезные патологии, независимо от их размера или вида. Данный вид заболевания встречается во всех территориальных районах Кемеровской области. Наибольшие показатели заболеваемости в городах: Кемерово, в среднем за год 3040

заболеваний, Новокузнецк, в среднем 1941 случай за год и Юрга, в среднем 752 заболевания за год. Наименьший показатель в Тисульском районе, в среднем за год 17 заболеваний, пгт. Красный брод в среднем за год 55 случаев, Чебулинский район, в среднем 40 заболеваний. Самый высокий показатель заболеваемости по Кемеровской области за 2017 (13358) и 2016 (13094). В период с 2012 по 2021 годы самый высокий показатель в Кемерово за 2017 год (4364), а самый низкий показатель в Новокузнецке за 2016 год (2283).

Малярия – трансмиссивная антропонозная болезнь, вызываемая патогенными простейшими рода *Plasmodium*, которые передаются людям через укусы инфицированных комаров рода *Anopheles*. Попавшие в организм человека малярийные плазмодии циркулируют в крови, а затем заносятся в печень, в клетках которой и развиваются. Встречается в г. Кемерово и г. Новокузнецк. В общей сложности, примерно, одинаковые показатели по Кемерово (2 за все время) и Новокузнецку (3 за все время). Наибольший показатель в Кемерово был за 2015 (2), в Новокузнецке за 2021 год (2). В Кемерово в другие годы случаи заболеваемости выявлено не было. В Новокузнецке заболевание было в 2018 и 2021 годах, в другие годы замечено не было.

Лямблиоз – широко распространенное паразитарное заболевание. Возбудитель лямблиоза – *Lambliа intestinalis* – простейшие, обитающие в просвете тонкой кишки человека. Эти простейшие были подробно описаны в 1859 г. Д.Ф. Лямблем. Данное заболевание встречается во всех регионах Кемеровской области. Самый высокий показатель за 2013 год (3786), 2017 год (3552) по Кемеровской области. Наибольшие показатели в городах: Кемерово (в среднем за год 1388), Юрге (в среднем 287 за год) и Новокузнецке (в среднем 102 за год). Наименьшие показатели в Тисульском районе (в среднем один за 3 года), Мыски (в среднем реже одного случая в год) и Киселевск (в среднем один за год). Самый высокий показатель заболеваемости по Кемеровской обл за 2013 год (3786) и 2017 (3552). Самый высокий показатель в Кемерово за 2017 (2081), а самый низкий в Тисульском районе (в период с 2016 по 2021 год не было зафиксировано случаев заболевания).

Криптоспоридиоз – протозойное заболевание, протекающее с поражением слизистых оболочек пищеварительной системы и проявляющееся водянистой диареей. Криптоспоридиоз не был зафиксирован в Кемеровской области за исследуемый период.

Токсоплазмоз – паразитарное заболевание. Характеризуется хроническим течением, полиморфной клинической картиной. Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* – паразит, относящийся к простейшим. Данный вид заболевания был выявлен в следующих городах: Кемерово, Мариинск, Ленинск-Кузнецкий, Междуреченск, Полысаево, Юрга. Наибольшие показатели заболеваемости в городах: Мариинск (в среднем

один за год) и Юрга (в среднем один за год). В остальных регионах заболевание встречается одинаково редко (в среднем один за 10 лет). Самый высокий показатель заболеваемости по Кемеровской области за 2012 (5), самый низкий с 2013-2015, 2018, 2020, 2021 (0). Самый высокий показатель был зафиксирован в Мариинске (3 заболевания за 2012 год).

Амебиаз (амебный колит, амебная дизентерия) – это инфекция, проявляющаяся язвенным поражением толстой кишки и развитием абсцессов в различных органах (чаще всего в печени). Данный вид заболевания встречался один раз в 2012 году в Промышленновском районе. В остальные годы и в других регионах данное заболевание зафиксировано не было.

Лейшманиозы – группа протозойных болезней с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуются поражением внутренних органов с лихорадочной реакцией (висцеральный лейшманиоз), кожи с последующим изъязвлением и рубцеванием (кожный лейшманиоз) и слизистых оболочек (кожно-слизистый лейшманиоз). Данные виды заболевания не были зафиксированы в Кемеровской области за исследуемый период.

Бластоцистоз – это заболевание человека, вызываемое простейшим одноклеточным микроорганизмом *Blastocystis*, который колонизирует желудочно-кишечный тракт и при определённых условиях вызывает срыв функционирования кишечника (запоры или диарея, дискомфорт и боли в животе). Данный вид заболевания встречается в следующих регионах: Анжеро-Судженск, Кемерово, Ленинск-Кузнецкий, Междуреченск, Тайга, Ижморский р-н, Кемеровский р-н, Топкинский р-н, Чебулинский р-н, Яйский р-н. Наибольшее количество заболеваний было выявлено по городу Кемерово (в среднем 68) и в Кемеровском районе (в среднем 19 за год). Наименьший показатель по заболеваемости был зафиксирован в Таштаголе (не было выявлено заболеваний). Самый высокий показатель заболеваемости был зафиксирован в 2019 году (551 случай по Кемеровской области).

Аскаридоз – это паразитарное, глистное заболевание, поражение организма круглыми червями аскаридами. Аскариды обитают в тонком кишечнике и достигают 10-25 см в длину. Данный вид заболевания встречается во всех регионах Кемеровской области. Наибольшее количество заболеваний было выявлено по городу Кемерово (в среднем 176 за год) и в Киселевске (в среднем 159 в год). Наименьшее количество заболеваний было зафиксировано в Ленинско-Кузнецком районе (в среднем 1 в год) и в Тисульском районе (в среднем одно в год). Самые высокие показатели заболеваемости были зафиксированы за 2012 год (1817 за год по Кемеровской области), но в г. Кемерово самый высокий показатель был в 2018 году (281 случай). Меньше всего заболеваний было

зафиксировано в 2020 году (476 по Кемеровской области), по г. Кемерово также в 2020 году.

Трихоцефалез – кишечная инвазия, вызываемая паразитированием круглого гельминта – власоглава и протекающая с преимущественным нарушением функции пищеварительного тракта и нервной системы. Данное заболевание встречается редко – Анжеро-Судженск, Кемерово, Междуреченск, Новокузнецк, Мариинск, Чебулинский р-н, Яйский р-н. Его всплески были весьма незначительны, что не позволяет доподлинно ответить на поставленные вопросы.

Энтеробиоз – это антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое паразитированием в тонком кишечнике червей *Enterobius vermicularis*. Клинически характеризуется функциональными расстройствами ЖКТ, токсико-аллергическими и астеноневротическими явлениями (преимущественно у детей). Данный вид заболевания встречается во всех регионах Кемеровской области. Наибольшее количество заболеваний было выявлено по городу Кемерово (в среднем 979) и по городу Новокузнецк (в среднем 1522). Наименьшее количество заболеваний было выявлено в Яйском районе (в среднем 11 за год). Меньше всего заболеваний было зафиксировано в 2021 году (3493 по Кемеровской области) и в 2012 году по Кемерово (720). Наибольшее количество было зафиксировано в 2016 (6623).

Трихинеллёз ("одутловатка") – это острое и хроническое заболевание, вызываемое паразитированием в тканях человека личинок червей рода Трихинеллы. Данный вид заболеваний фиксировался весьма редко - Анжеро-Судженск, Кемерово, Новокузнецк, Лен-Кузнецкий р-н, Топкинский р-н. Из-за малого количества данных относительно количества заболеваемости по регионам невозможно точно ответить на вопросы.

Токсокароз – зоонозный гельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи, протекающий у человека исключительно в форме тканевого паразитирования личиночной стадии паразита (биологический тупик), проявляющийся в форме токсико-аллергических реакций различной степени выраженности и полиорганных поражений в зависимости от численности и локализации паразитов. Данное заболевание встречается практически по всех регионах Кемеровской области, кроме Киселевска и пгт. Красный Брод. Наибольшее количество заболеваний было выявлено по городу Ленинск-Кузнецкий (в среднем 21) и Топкинскому району (в среднем 13). Меньше всего заболеваний данного вида было зафиксировано в Яйском р-н (одно заболевание за 10 лет наблюдений). Больше всего заболеваний данного вида было выявлено за 2016 и 2017 год (113 в каждом году). Меньше всего заболевших было зафиксировано за 2021 год (51).

Тениоз (*Taeniosis*) – паразитарное заболевание человека, вызываемое половозрелой стадией ленточного гельминта (свиного цепня), который

проникает в организм человека при употреблении плохо приготовленного мяса, паразитирует в тонком кишечнике и вызывает расстройства пищеварения. В некоторых случаях может осложняться цистицеркозом — паразитированием в тканях организма личинок свиного цепня, что приводит к серьёзным последствиям и даже смерти. Болезнь этого была зафиксирована в единичных случаях по некоторым регионам Кемеровской области – Белово, Киселевск, Новокузнецк, Таштагол, Кемеровский р-н, Новокузнецкий р-н, Чебулинский р-н. Так как данный вид заболеваний был зафиксирован в единичных случаях в разных регионах Кузбасса, доподлинно ответить на указанные вопросы нельзя.

Свиной цепень (устаревшее название "солитёр") – это плоский (ленточный) паразитический червь, длина которого в кишечнике человека достигает 3 метров, а по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) его длина может достигать 7 метров. Болезнь этого была зафиксирована в единичных случаях по некоторым регионам Кемеровской области – Кемерово, Киселевск, Лен-Кузн., Междуреченск, Полысаево, Прокопьевск, Лен-Кузнец. Р-н, Тяжинский р-н. Так как данный вид заболеваний был зафиксирован в единичных случаях в разных регионах Кемеровской области, ответить на поставленные вопросы невозможно.

Гименолепидоз – гельминтное заболевание, вызываемое ленточными червями (карликовым или крысиным цепнем), паразитирующими в тонком кишечнике. Часто заболевание имеет субклиническое течение; клиника манифестной формы гименолепидоза характеризуется болевым, диспепсическим, астеноневротическим и аллергическим синдромами. Данное заболевание встречается редко – Гурьевск, Междуреченск, Новокузнецк, Осинники, Таштагол, Беловский р-н, Кемеровский р-н, Новокузнецкий р-н, Промышленновский р-н. Из-за небольшого количества данных относительно количества заболеваемости по регионам невозможно точно ответить на вопросы.

Дифиллоботриоз – это инвазионное заболевание человека, вызываемое паразитированием кишечных ленточных гельминтов рода *Diphyllobothrium* (преимущественно *Diphyllobothrium latum*). Данный вид заболевания встречается в следующих регионах: Березовский, Кемерово, Киселевск, Новокузнецк, Полысаево, Кемеровский р-н, Мариинск, Тисульский р-н, Тяжинский р-н, Чебулинский р-н, Ленинск-Кузнецкий, Ленинск-Кузнецкий р-н. Наибольший показатель данного заболевания отмечается в городе Кемерово (в среднем 2) за год. Наименьший показатель в Березовском (всего 2 за год). Самые высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в 2017 году (13 за год), а самый низкий в 2021 году (одно заболевание за год).

Дирофиляриоз – один из гельминтозов, ранее считавшихся исключительно зооспецифическим и до недавнего времени бытовало

мнение, что этому заболеванию подвержены исключительно животные. В первую очередь – собаки. Но в последние годы все чаще стали регистрироваться случаи заражения людей. Данное заболевание не было зафиксировано в Кемеровской области.

Эхинококкоз – это длительное хроническое заболевание, которое развивается при паразитировании у человека личиночных (пузырных) стадий ленточных червей рода *Echinococcus* (эхинококка). Заболевание данного типа были зафиксированы в половине регионов Кемеровской области, но в единичных случаях – Белово, Кемерово, Киселевск, Ленинск-Кузнецкий, Новокузнецк, Осинники, Прокопьевск, Таштагол, Юрга, Беловский р-н, Крапивинский р-н, Яйский р-н, Яшкинский р-н. Зафиксированные случаи данного заболевания не позволяют достоверно ответить на поставленные вопросы, что не позволяет доподлинно ответить на поставленные вопросы. Его всплески были весьма незначительны, что не позволяет доподлинно ответить на поставленные вопросы.

Описторхоз – это внекишечное паразитарное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое паразитированием в гепатобилиарной системе и протоках поджелудочной железы человека плоских паразитических червей рода описторхов. Заболевание данного вида встречается во всех регионах Кемеровской области. Наибольшее количество заболеваний было выявлено в Кемерово (в среднем 342 за год) и Новокузнецке (208 за год в среднем). Меньше всего людей заболело в пгт. Красный Брод (всего 10 человек за период исследования). Больше всего заболеваний зафиксировано в 2012 году (1928 заболеваний за год).

Клонорхоз – это хронически протекающая гельминтная инвазия. Основные симптомы связаны с вовлечением печени и поджелудочной железы; при значительной длительности заболевания возможно появление цирротических изменений, острого панкреатита, увеличивается вероятность возникновения злокачественных новообразований гепатобилиарной системы. Данное заболевание было зафиксировано один раз в 2015 году в городе Кемерово.

Гельминтозы – глистные заболевания, вызываемые гельминтами – круглыми и плоскими, реже кольчатыми и колючеголовыми паразитическими червями. Для гельминтозов характерно хроническое течение и системное воздействие на организм с развитием абдоминального, аллергического, анемического синдромов, хронического токсикоза; поражения легких, печени, желчевыводящих путей, головного мозга, органа зрения. Гельминтозы встречаются достаточно редко и в небольшом количестве регионов – Анжеро-Судженск, Кемерово, Ленинск-Кузнецкий, Междуреченск, Тайга, Крапивинский р-н, Тяжинский р-н, Яйский р-н. Из-за малого количества данных относительно количества заболеваемости по регионам невозможно точно ответить на вопросы.

Выводы.

Исследовав приведенные данные по 30 видам паразитарных заболеваний в Кемеровской области, за период с 2012 по 2021 год, можно сделать вывод о том, что в Кемеровской области имеется огромное количество не зафиксированных или не подтвержденных случаев заражения тем или иным видом паразитарного заболевания ввиду протекания некоторых видов заболеваний без внешних проявлений или же из-за плохого качества больничного оборудования, которое буквально «доживает» свою жизнь.

Вследствие этого пресекать паразитарные заболевания на начальных стадиях развития достаточно часто является практически невозможным, что, в свою очередь, приводит к периодическому всплеску того или иного вида заболевания.

Таким образом, имеет смысл разработка иных путей обнаружения данных видов заболеваний и снабжение всем необходимым оборудованием поликлиники и больницы.

Литература/References

1. Ильинских Е. Н. Протозоозы. Гельминтозы: учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2012 – 103 с.
2. Медицинская паразитология и паразитарные болезни: учебное пособие / под ред. А. Б. Ходжаян, С. С. Козлова, М. В. Голубевой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014 - 448 с. : ил.
3. Снигур, Г. Л. Основы медицинской паразитологии: учебное пособие / Г. Л. Снигур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. – 348 с.

КОНЕВ В. А., САФИУЛЛИН И. Ф.

ГЕЛЬМИНТОЗЫ ПЛОТОЯДНЫХ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМИ

*Кафедра биологии с основами генетики и паразитологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – ассистент Е.А. Сумбаев

KONEV V.A., SAFIULLIN I. F.

HELMINTHOSES OF CARNIVORES IN THE KEMEROVO REGION AND MEASURES TO COMBAT THEM

*Department of biology with fundamentals of Genetics and Parasitology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisors: assistant E.A. Sumbayev

Введение

Гельминтозы плотоядных животных – это группа паразитических заболеваний, вызываемых гельминтами. Они могут поражать

пищеварительный тракт, кровеносную систему, легкие и другие органы плотоядных животных и человека. В целях предотвращения распространения этих гельминтозов среди населения и домашних животных в Кемеровской области существуют схемы профилактики и борьбы с ними.

Материалы и методы

В качестве метода исследования использовался анализ статей и синтез научных данных о гельминтозах плотоядных Кемеровской области. В качестве источников информации были использованы такие базы данных, как PubMed, NCBI и Cyberleninka.

Результаты и обсуждение

Возбудители глистных заболеваний плотоядных животных зачастую могут поражать и человека. В этом случае организм человека для паразита является окончательным, промежуточным или тупиковым хозяином.

В Кемеровской области наиболее распространенными гельминтозами плотоядных являются: описторхоз, токсокароз, трихинеллез, гименолепидоз, дифиллоботриоз.[3]

Среди этих заболеваний лидирующую позицию по частоте встречаемости занимает описторхоз. Это можно объяснить близким расположением муниципальных образований вдоль рек на севере Кузбасса к территории крупнейшего в мире Обь-Иртышского очага гельминтоза.[6]

На второй позиции по частоте встречаемости расположен токсокароз. Его распространение связано с высокой численностью бездомных собак и кошек. Заболеваемость собак токсокарозом в разных городах составляет в среднем 40 %, тогда как в сельской местности – в два раза больше, а в ряде случаев доходит до 100 %, особенно у щенков первых месяцев жизни. [4]

Остальные заболевания встречаются гораздо реже. Из главных причин их распространения можно выделить высокую численность бездомных животных, пищевые традиции употреблять полусырую рыбу, тесную взаимосвязь человека с природной средой.

Описторхоз. Возбудителем описторхоза является плоский червь *Opisthorchis felineus*. Люди и рыбацкие животные, включая медведей, могут заразиться при поедании сырой, слабосоленой или недостаточно обработанной речной рыбы из семейства карповых. [1]

В Кемеровской области среднегодовая заболеваемость описторхозом составляет 2138 человек. [7]

Основная мера профилактики описторхоза – исключение из рациона сырой и недостаточно термически обработанной рыбы семейства карповых. Но даже при соблюдении всех рекомендуемых мер температурной обработки речной рыбы сохраняется риск заражения описторхозом.[5]

Важной составляющей борьбы с возбудителями описторхоза является исключение кормления домашних животных сырой рыбой.

Токсокароз. *Toxocara canis* – возбудитель токсокароза.

Проблема токсокароза обусловлена высокой численностью собак и кошек и высокой плодовитостью токсокар. Несоблюдение правил содержания животных и отсутствие мер по дезинвазии территории способствует массовой контаминации почвы возбудителями токсокароза.

Механизм заражения для человека – фекально-оральный.

В Кемеровской области среднегодовая заболеваемость токсокарозом составляет 30 человек. [7]

Главные меры профилактики – ограничение численности бродячих собак и кошек; сезонная дегельминтизация домашних животных; оборудование площадок для выгула собак; высаживание культур, препятствующих созреванию яиц нематод (бархатец, дельфиниум); личная гигиена. [2]

Трихинеллёз. Возбудителем трихинеллёза является червь из группы нематод – *Trichinella spiralis*. Заражение происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса (чаще свинины, иногда кабанины, медвежатины и др.), содержащего личинки трихинелл.

Заражение трихинеллёзом обычно имеет массовый характер и происходит при употреблении свинины или мяса других плотоядных животных, в которых паразитирует трихинелла.

В Кемеровской области среднегодовая заболеваемость трихинеллёзом составляет 18 человек. [7]

Профилактика – строгий санитарно-ветеринарный контроль, забой больных животных и уничтожение крыс, которые являются основными переносчиками заболевания. [2]

Гименолепидоз. Возбудитель – плоский червь *Hymenolepis nana*. Также его называют цепень карликовый.

Основным источником заражения при гименолепидозе является человек. Плотоядные животные – природный резервуар.

В Кемеровской области среднегодовая заболеваемость гименолепидозом составляет 10 человек. [7]

Профилактические меры при гименолепидозе: санитарно-просветительская работа, личная гигиена, обследование обслуживающего персонала и детских коллективов, своевременное лечение больных. [2]

Дифиллоботриоз. Возбудителем является червь из группы цестод *Diphyllobothrium latum*.

Основной источник инвазии – человек, а также некоторые рыбоядные хищные животные. Заражение человека происходит при употреблении свежей, плохо просоленной икры, недостаточно термически обработанной и сырой рыбы.

В Кемеровской области среднегодовая заболеваемость дифиллобатриозом составляет 10 человек. [7]

Меры профилактики – санитарно-гельминтологическая экспертиза рыбы и рыбных продуктов, охрана водоемов от фекального загрязнения, тщательная термическая обработка рыбы, своевременная дегельминтизация больных, санитарно-просветительская работа. [2]

Результаты исследования материалов показали, что из гельминтозов плотоядных в Кемеровской области наиболее распространен описторхоз. Это связано с близким расположением муниципальных образований к территории крупнейшего в мире Обь-Иртышского очага гельминтоза. Помимо него встречаются токсокароз, трихинеллез, гименолепидоз, дифиллоботриоз. Ко всем перечисленным заболеваниям существуют эффективные методы профилактики. Постоянно проводится санитарно-гельминтологическая экспертиза рыбы и рыбных продуктов, санитарно-просветительская работа, обследование детских коллективов и обслуживающего персонала, санитарно-ветеринарный контроль. Для более качественной борьбы с возбудителями гельминтозов плотоядных следует оборудовать площадки для выгула собак; наладить систему отлова и дегельминтизации бродячих животных; высаживать культуры, препятствующие созреванию яиц нематод в местах очагов распространения.

Выводы

Несмотря на проводимые профилактические меры, в Кемеровской области сохраняется довольно высокая степень заболеваемости определенными гельминтозами плотоядных животных. Чтобы минимизировать распространение этих заболеваний, необходимо воздействовать на каждый этап развития возбудителей. Для этого нужно создать комплексные схемы мероприятий по борьбе с гельминтами, которые бы учитывали ареал их распространения, циклы развития и природные резервуары.

Литература / References:

1. Летюшев А. Н. Критерии оценки активности эпидемического процесса описторхоза в крупном промышленном центре Западной Сибири и оптимизация системы эпидемиологического надзора: дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2017. 205 с.
2. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кемеровской области – Кузбасс. <http://42. rospotrebnadzor.ru/content/813/>
3. Гельминтозоозы у населения в кемеровской области – Кузбассе / О.И. Бибик // Международная научная конференция “ Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями”, 2022, ВЫПУСК 23 С. 92-96

4. Распространение гельминтозов собак в Российской Федерации / В. Н. Домацкий // Вестник КрасГАУ. 2021. № 6 С. 90-96
5. Причины и особенности распространения гельминтозоонозов в городской и сельской местности / О. И. Бибик, З. Х. Терентьева // 93(1) Veterinary Sciences, 2022, С. 191-197
6. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) / О. И. Бибик // Russian Journal of Parasitology, 2020;14(4):38-49
7. Гельминтозы населения Кузбасса / Л.В. Начева, О.И. Бибик, Т.Е. Старченкова и др. // Медицина в Кузбассе. Кемерово, 2007. № 1. С. 22–29.

СЕКЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ»

КОУРОВА Н.И., ШИРОКОВА В.В.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

*Кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и
последипломной подготовки*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А.В. Шабалдин

KOUROVA N.I., SHIROKOVA V.V.

FEATURES OF THE FORMATION OF IMMUNITY IN CHILDREN

*Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and
Postgraduate Training*

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD., Professor, A.V. Shabaldin

Введение

Иммунная система человека начинает свое формирование еще до рождения ребенка. Структура и функция иммунной системы формируются от первых недель внутриутробного развития до конца полового созревания. Зная сроки формирования иммунной системы у детей, возможно предотвратить ряд заболеваний [1].

Материалы и методы

Произведен обзор научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций. Изучены статьи по особенностям формирования иммунитета у детей.

Результаты и обсуждение

Иммунитет - это способность поддерживать гомеостаз супергенома, сформировавшегося в раннем детстве. Конкретный иммунологический ответ на чужеродные антигены осуществляют Т- и В-лимфоциты [2]. Внутриутробный период развития характеризуется последовательной

сменой этапов созревания лимфоидной системы. Становление системы иммунитета начинается с 3 недели гестации, во время которой происходит гемопоэз в желточном мешке. На 5 неделе начинают появляться лимфоидные клетки в печени, происходит начало формирования селезенки. С 6 недели закладывается вилочковая железа, появляются антигены гистосовместимости. С 7 недели лимфоциты в крови, с 8 лимфоциты в тимусе, начало синтеза интерферона, С2, С4, С5. Во время 9 недели начинает синтезироваться лизоцим, а также лимфоциты с IgM на мембране [3]. Далее синтез IgM, реакция тимоцитов на ФГА. С 11 недели начинает функционировать костный мозг, и начинает происходить лимфопоэз в селезенке. На 12 неделе синтезируются IgG, происходит морфологическое выделение лимфатических узлов. В последующем происходит разделение коры и пульпы вилочковой железы, синтез С1, цитотоксическая активность лимфоцитов крови и селезенки. Лимфоидные клетки селезенки и крови реагируют на ФГА, образуют E-розетки. С 16 недели цитотоксическая активность тимоцитов, синтез С7, С9 и С3 активатора. На 20 неделе, появление скоплений лимфоцитов и первичных фолликулов в слизистых поверхностях, максимальная лейкопоэтическая активность клеток селезенки, на 30 неделе максимальная гемопоэтическая активность клеток костного мозга, начало синтеза IgA [1, 4].

Становление всех систем иммунитета, как специфического, так и неспецифического происходит на 2-3 недели, во время формирования мультипотентных стволовых клеток. За клеточный иммунитет отвечают лимфоциты, которые развиваются из недифференцированных лимфоидных костномозговых предшественников и при дифференцировке получают функциональные и морфологические признаки (наличие маркеров, поверхностных рецепторов). 0-лимфоциты (нулевые) лишены поверхностных маркеров и рассматриваются как резервная популяция недифференцированных лимфоцитов. В-лимфоциты участвуют в продукции антител (АТ). Все АТ представлены основными классами иммуно-глобулинов – IgG, IgA, IgM, IgE, IgD [1, 5]. Организм плода приобретает способность вырабатывать IgG на 5 месяце онтогенеза. IgG представляют собой мономеры, включающие в себя четыре подкласса (IgG1; IgG2; IgG3; IgG4), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Этот класс иммуноглобулинов способен проникать через плаценту и формировать антиинфекционный иммунитет у новорожденных. IgM начинает вырабатываться на 3 месяце гестации, этот класс включает в себя два субкласса: IgM1 и IgM2. Появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите, способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза, образуются на ранних сроках инфекционного процесса. IgA – это

секреторные иммуноглобулины, включающие в себя два субкласса: IgA1 и IgA2, начинает вырабатываться на 7 месяце онтогенеза [1,6]. В состав IgA входит секреторный компонент, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов. Иммуноглобулины E – это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало. К этому классу относится основная масса аллергических антител – реагинов. Иммуноглобулины D – это мономеры. Функционируют в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена. Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. Сроки синтеза иммуноглобулина D во внутриутробном периоде не установлены.

Цитокины - это малые белки, работающие в качестве клеточных мессенджеров и направляющие иммунный ответ организма. Интерликины - группа цитокинов. К моменту рождения число Т-лимфоцитов у ребенка превосходит значения взрослого человека [7, 8]. Функционально данная система дееспособна, но некоторые характеристики лимфоцитов уступают показателям у детей старшего возраста и взрослых. Дети до 6 лет обладают ослабленной способностью к продуцированию интерликинов 4 и 6, а также γ -интерферона. ИЛ-4 в раннем возрасте очень трудно обнаружить в периферической крови, и, как правило, его значение приравнивают к нулю. На шестом году жизни данный показатель превышает 1 пг/мл. Уровень ИЛ-6 до 6 лет достигал 2 пг/мл, в то время как после 6 лет его значение было 6,5 пг/мл. Показатель γ -интерферона также повышается после 6 года жизни ребенка с 1,5 пг/мл до 7 пг/мл [1, 9]. Надо отметить, что провоспалительные цитокины ИЛ-1- β и ФНО- α также изначально находятся в области низких значений, после возрастают.

Выводы

Таким образом, зарождение иммунной системы начинается еще в эмбриональном периоде. Основная его закладка происходит на 3 неделе гестации. Но полный функционал иммунной системы раскрывается только после 6 лет жизни ребенка, следовательно, дети раннего возраста являются более уязвимыми для инфекционных заболеваний.

Литература/References:

10. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. -3-е изд., доп. и перераб. - СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2009. - 1008 с.; ил.
11. Головкин А.С., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В. Возрастные особенности продукции цитокинов крови у детей в г. Кемерово // Мать и дитя в Кузбассе: издательский дом «Медицина и просвещение». - 2007. - № 4. - с. 16-18.
12. Зайцева О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии. Кафедра педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва. Immunity formation: topical issues of pediatrics. - 2014;

13. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. 2015 Dec 22;
14. Yu J.C., Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles ÉDSL, Bhatia J, Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. Frontiers in immunology vol. 9 1759. 30 Jul. 2018;
15. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.М. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.-2000. -Т.8 6.-№3.- С.280-284;
16. Ярилин, А. А. Иммунологии: учебник / А. А. Ярилин. М: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа» – 2010. – 740 с.;
17. Иммуногенетические аспекты хемокоммуникации и нарушений в раннем онтогенезе на примере формирования врожденных пороков сердца / Н.А. Литвинова, А.А. Чуянова, А.В. Цепочкина, А.В. Шабалдин. – Кемерово, 2021. – 171 с.;
18. Хаитов, Р.М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека (HLA и естественный отбор) / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, М.Н. Болдырева // Физиологический журнал им. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 4. – С. 393–401.

МИХАЙЛОВА А.М., ТОПОЕВА Д.В.

ГИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А.В. Шабалдин

MIKHAILOVA A.M., TOPOEVA D.V.

HYPERTENSION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and Postgraduate Training

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, Assoc. Prof. A.V. Shabaldin

Введение

В последние десятилетия происходит ухудшение состояния здоровья детей и подростков. Возраст начала многих заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно снизился. Взрослые болезни “молодеют”, иными словами теми же недугами начинает страдать детское население [1].

Артериальная гипертензия представляет собой одну из главных проблем современной медицины, так как она является значимой причиной летального исхода у лиц трудоспособного возраста и ведущим фактором

риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, составляющих большую часть в структуре причин смерти среди взрослого населения [2].

Истоки первичной артериальной гипертензии лежат в детском и подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и артериального давления. Эпидемиологические данные показывают, что распространенность заболевания среди школьников составляет от 20 до 80%. Это свидетельствует о том, что артериальная гипертензия требует особого внимания со стороны врачей-педиатров.

Материалы и методы

Произведен обзор научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций. Изучены статьи по теме артериальная гипертония у детей.

Результаты

Артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Артериальная гипертензия может быть первичной(эссенциальной) или вторичной (симптоматической).

Классификация:

Первичная или эссенциальная АГ - самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неизвестными причинами.

Лабильная АГ- нестойкое повышение АД.

Диагноз лабильной АГ устанавливается в том случае, когда повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении).

Если у пациента наряду с лабильной АГ имеются признаки вегетативной дисфункции, то диагноз можно сформулировать следующим образом: Нейроциркуляторная астенция (НЦА). Лабильная АГ. АД, обусловленное известными причинами - наличием патологических процессов в различных органах и системах. Вторичная или симптоматическая АГ - повышение АД, обусловленное известными причинами - наличием патологических процессов в различных органах и системах [1, 4].

У детей и подростков целесообразно выделять 2 степени АГ:

I степень - средние уровни САД и /или ДАД из трех измерений равные или превышающие (менее чем на 10 мм рт. ст.) значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы.

II степень (тяжелая) - средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений превышающие на 10 мм рт. ст. и более значения 95-го перцентилля, установленные для данной возрастной группы.

Если уровни САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ устанавливается по более высокому значению одного из этих показателей.

Степень АГ определяется в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивной терапии [2, 4].

Определение группы риска

У подростков 16-ти лет и старше может быть использовано установление группы риска по адаптированным критериям для подросткового возраста, опубликованным в Рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2001 года.

Изменяемые факторы риска:

- Нерациональное питание (потребление соли в больших количествах)
- Низкая физическая активность
- Курение
- Избыточный вес
- Чрезмерное потребление алкоголя
- Психоэмоциональные стрессы
- Неправильное чередование труда и отдыха [3].

Неизменяемые факторы риска:

- Пол и возраст:
- мужчины старше 55 лет
- женщины старше 65 лет
- Наследственность [3].

Группы риска АГ I степени:

Низкий риск - нет факторов риска и нет поражения органов - мишеней.

Средний риск - 1-2 фактора риска без поражения органов-мишеней.

Высокий риск - 3 и более факторов риска и/или поражения органов - мишеней.

Пациенты с АГ II степени относятся к группе высокого риска [5].

Установление диагноза и стадии гипертонической болезни:

Учитывая особенности АГ у детей и подростков (связь с синдромом вегетативной дисфункции, часто лабильный характер АГ), диагноз гипертонической болезни следует ставить только у подростков 16 лет и старше в случае, когда первичная АГ сохраняется в течение 1 года и более или ранее (в возрасте до 16 лет) - при наличии поражений органов-мишеней.

Гипертоническая болезнь I стадии предполагает отсутствие изменений в органах-мишенях. Гипертоническая болезнь II стадии предполагает наличие поражений в одном или нескольких органах-мишенях.

Обсуждение

Этиология:

Первичная артериальная гипертония

По определению причина первичной артериальной гипертонии неизвестна, поэтому это диагноз исключения. Тем не менее, известно, что она чаще встречается у детей, которые:

9. Имеют избыточный вес или страдают ожирением (наиболее важный фактор риска первичной гипертонии)
10. Наличие семейного анамнеза гипертонии
11. Принадлежат к мужскому полу
12. Являются американцами мексиканского происхождения или чернокожими нелатиноамериканского происхождения (в США)
13. Ведут малоподвижный образ жизни
14. Имеют нездоровые привычки питания (например, высокое потребление соли и калорий)
15. Имеют в анамнезе различные внутриутробные факторы (например, приводящие к снижению массы тела при рождении, недоношенность, или малые для гестационного возраста размеры плода)
16. Имеют факторы социального риска (например, жестокое обращение с детьми, семейное и/или межличностное насилие, отсутствие продовольственной и/или жилищной безопасности – количество, продолжительность и тяжесть этих факторов имеют кумулятивный эффект)

Вторичная артериальная гипертония

Вторичная гипертония имеет идентифицируемую причину; такая гипертония может быть обратимой, если причина устранена. Наиболее распространенными причинами вторичной гипертонии у детей являются:

1. Паренхиматозные заболевания почек (например, гломерулонефрит, пиелонефрит, рефлюкс-нефропатия) или структурные аномалии почек (например, обструктивная уропатия, поликистоз почек, диспластические почки)
2. Реноваскулярные заболевания (например, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной вены)
3. Сердечно-сосудистые заболевания (например, коарктация аорты, артериовенозный свищ)
4. Эндокринные заболевания (например, гипертиреоз, избыток минералокортикоидов, избыток кортикостероидов, избыток катехоламинов).

Другие причины вторичной гипертензии включают:

1. Нарушение дыхания во сне
2. Неврологические причины (например, повышенное внутричерепное давление)
3. Лекарственные препараты (например, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, стимуляторы, пероральные контрацептивы, никотин, кофеин, некоторые запрещенные препараты)
4. Психологический стресс или боль
5. Прочие причины (например, нейробластома, комплекс туберозного склероза, опухоль Вильмса)

Ортопедическая гипертензия связана с вытяжением или наложением гипсовой повязки на нижнюю конечность, обычно после перелома бедренной кости. Предполагается, что этот тип гипертензии вызван давлением на бедренный нерв [6].

Наиболее частые причины артериальной гипертензии в различных возрастных периодах:

До года: тромбоз почечных артерий или вен, стеноз почечных артерий, врожденные аномалии почек, коарктация аорты, бронхолегочная дисплазия.

1-6 лет: стеноз почечных артерий, паренхиматозные заболевания почек, опухоль Вильмса, нейробластома, коарктация аорты, опухоль надпочечников (кортикостерома), болезнь Иценко-Кушинга (аденома гипофиза), феохромоцитома, узелковый периартериит.

7-12 лет: паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная патология, коарктация аорты, эссенциальная АГ, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитома, неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаюсу), узелковый периартериит.

Подростки: эссенциальная АГ, паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная АГ, врожденная дисфункция коры надпочечников гипертоническая форма, феохромоцитома, синдром Иценко-Кушинга, узелковый периартериит [7].

Патофизиология и патогенез: Артериальное давление является продуктом сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Сердечный выброс является производением частоты сердечных сокращений и ударного объема. В свою очередь, ударный объем определяется преднагрузкой, сократительной способностью и постнагрузкой/ЛСС [1, 8].

Любой фактор, который увеличивает частоту сердечных сокращений и детерминанты ударного объема, может привести к гипертонии. Патогенез гипертонического криза является многофакторным, и большая часть подтверждающих данных основана на исследованиях как на животных, так и на взрослых людях. Факторы, вовлеченные в патогенез, включают повышенное кровяное давление, перегрузку жидкостью,

симпатическую гиперактивность, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Между всеми этими факторами существует сложное взаимодействие, и все или некоторые факторы, возникающие одновременно, могут быть вовлечены в патогенез гипертонического криза.

Лептин, гормон жировой ткани, регулирующий прием пищи, также участвует в патогенезе артериальной гипертензии. Концентрация лептина в плазме повышена у лиц с ожирением. Хроническое введение лептина или трансгенная гиперэкспрессия повышают артериальное давление у экспериментальных животных, и некоторые исследования показывают, что уровень лептина в плазме повышен у гипертоников независимо от массы тела. Лептин оказывает зависящее от дозы и времени влияние на экскрецию натрия с мочой. Высокие дозы лептина кратковременно увеличивают экскрецию Na^+ ; частично за счет снижения активности почечной Na^+, K^+ -АТФазы (натриевой помпы). Этот эффект опосредуется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) и нарушается у животных с диетическим ожирением. В отличие от острого, хроническое повышение уровня лептина плазмы до уровня, наблюдаемого у больных с метаболическим синдромом, ухудшает почечную экскрецию Na^+ , что связано с повышением почечной активности Na^+, K^+ -АТФазы. Этот эффект возникает в результате вызванного окислительным стрессом дефицита оксида азота и/или трансактивации рецептора эпидермального фактора роста и последующей стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами. Улучшение «почечной резистентности к лептину» или снижение уровня лептина и/или передачи сигналов лептина при состояниях хронической гиперлептинемии может быть новой стратегией лечения артериальной гипертензии, связанной с метаболическим синдромом. Этот эффект возникает в результате вызванного окислительным стрессом дефицита оксида азота и/или трансактивации рецептора эпидермального фактора роста и последующей стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами. Улучшение «почечной резистентности к лептину» или снижение уровня лептина и/или передачи сигналов лептина при состояниях хронической гиперлептинемии может быть новой стратегией лечения артериальной гипертензии, связанной с метаболическим синдромом [2, 8].

Чаще всего у детей артериальная гипертензия наблюдается как симптом вегето-сосудистой дистонии.

Вегето-сосудистая дистония - распространенное в лечебно-диагностической практике обозначение разнообразных по происхождению и проявлениям, но функциональных в своей основе вегетативных расстройств, обусловленных нарушением регуляции вегетативных функций.

Сбои в работе вегетативной части нервной системы возникают в случае нарушения взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной систем. Эти нарушения и есть нейроциркуляторная или вегето-сосудистая дистония.

Например, если вы резко встали, у вас закружится голова и потемнеет в глазах, так как сосуды неверно отреагировали на изменение положения тела, и в мозг поступило меньше кислорода. В спокойном состоянии неадекватное расширение сосудов ведет к пониженному давлению, а излишнее сужение к повышенному.

Вегето-сосудистая дистония преимущественно развивается на фоне стресса и (или) других нарушений в работе организма, может проявляться в период как бодрствования, так и сна [7, 9].

Симптоматика:

Признаками артериальной гипертензии выступают:

- шум в ушах из-за прилива крови к голове;
- головные боли, головокружения;
- учащенное сердцебиение;
- отечность;
- состояние озноба на фоне обильного потовыделения;
- нарушение пульсации;
- приступы тревоги и раздражительности;
- чувство усталости и недосыпания;
- отечность и онемение пальцев на ногах и руках.

Симптомы гипертонии носят периодический характер и проходят в состоянии покоя. При отсутствии своевременной медицинской помощи перечень признаков заболевания дополняют:

- падение остроты зрения;
- ухудшение памяти и качества умственной деятельности;
- сбои в работе сосудов и почек
- слабость в руках и ногах;
- изменения походки;
- снижение чувствительности.

Целью лечения артериальной гипертонии является достижение стойкой нормализации АД. Применение профилактических мер имеет первостепенное значение при лечении АГ у детей и подростков, так как своевременная коррекция факторов риска позволяет избежать и/или

замедлить развитие АГ, поражения органов-мишеней и, следовательно, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее значимыми факторами риска повышения АД являются избыточная масса тела, ростовые показатели при рождении, особенности питания и пищевые привычки с раннего возраста и другие [9].

Первичная профилактика начинается с выявления во время плановых профилактических медицинских осмотров детей и подростков с факторами риска развития АГ. В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения РФ от 03.07.2000 №241 АД должно измеряться трехкратно в возрасте 3 лет (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), за 1 год до школы (в 5-6 лет), непосредственно перед школой (6-7 лет), после окончания 1-го класса (7-8 лет), в возрасте 10, 12, 14-17 лет.

Выводы

Таким образом, своевременная диагностика, профилактика и лечение АГ у детей будет способствовать их нормальному росту и развитию, повышению эффективности обучения, а также профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни. Зачастую именно с первичной артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте начинается развитие дальнейших осложнений не только в сердечно-сосудистой, но и в других системах организма.

Литература / References:

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: *Pediatrics*. 2017 Nov 30;: Erratum in: *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3): PMID: 28827377.

2. Садыкова Д. И. Артериальная гипертензия у детей: причины и диагностика // ПМ. 2010. №44.

3. Ледяев М. Я., Сафанеева Т. А. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Вестник ВолГМУ. 2007. №3 (23).

4. Авдони娜 Наталья Георгиевна, Первунина Татьяна Михайловна, Коростовцева Людмила Сергеева, Звартау Надежда Эдвиновна, Конради Александра Олеговна Особенности тактики ведения детей и подростков с артериальной гипертензией // АГ. 2015. №1.

5. Beltowski Jerzy, Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na⁺- Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension, *Current Cardiology Reviews* 2010; 6(1) .

6. Dinesh Singh, Olugbenga Akingbola, Ihor Yosypiv, Samir El-Dahr, "Emergency Management of Hypertension in Children", International Journal of Nephrology, vol. 2012, Article ID 420247, 15 pages, 2012.

7. Е.Б. Береславская //«Вегетососудистая дистония. Современный взгляд на лечение и профилактику». ИГ «Весь». 2014.

8. Bruce A. Kaiser, MD, Nemours/Alfred I. DuPont Hospital for Children // *Медицинский обзор*. 2021

9. Matthew R Kaplan, MD and Lilia G Hernandez, MD // «The Pathogenesis and Diagnosis of Hypertension in Children» *Pediatric Annals*, 2013;11(7):592–602.

СЕЛИНА Е.И., ЧЕРНИКОВ Д.Е.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра поликлинической педиатрии, прпедевтики детских болезней и последипломной подготовки

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово.

Научный руководитель – к.м.н., доцент Т.А. Добряк

SELINA E.I., CHERNIKOV D.E.

INFECTIVE ENDOCARDIT IS IN CHILDHOOD

Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and Postgraduate Training

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Associate Professor T.A. Dobryak.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное прямой инвазией микроорганизмами эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови или, реже пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений пораженных структур сердца с их функциональной недостаточностью; протекающее с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными сердечными поражениями.

Частота инфекционного эндокардита к 2018 году в странах мира имеет высокие показатели по распространенности: на 1 млн. населения заболеваемость в среднем составляет: в США 93 человек, в Канаде –25, в странах Европы - 60 человек. В России 30-50 человек на 1 млн. населения в год. По данным европейских и американских научно-исследовательских медицинских центров, удельный вес инфекционного эндокардита среди детей и подростков в стационарах постепенно растёт, что связано с увеличением числа проводимых хирургических вмешательств при

врожденных пороках сердца. Инфекционное происхождение эндокардит имеет в 25–40% случаев. За последние 10 лет была выявлена тенденция к увеличению случаев поражения клапанов сердца у детей и подростков: митрального, трикуспидального и клапана легочной артерии.

Изучение данного заболевания представляет особую ценность, в связи с его постоянным прогрессирующим ростом, частота поражения интактных клапанов сердца – за последние 10 лет выросла, примерно, в 3-4 раза; затруднением диагностики заболевания в связи с широким спектром возбудителей и ростом числа микробной инфекции в генезе инфекционного эндокардита. Результаты диагностики не позволяют врачу заподозрить данное заболевание, по причине наличия только общих признаков воспаления в результатах анализов.

Материалы и методы

Проанализировано 14 источников отечественной и 6 источников зарубежной научной литературы по изучению вопроса об инфекционном эндокардите. Изучено более 10 научных медицинских статей по эффективности диагностики и развитию методов лечения заболевания.

Результаты

Инфекционный эндокардит является заболеванием, имеющим различную этиологию и насчитывающим более 119 возбудителей. Типичными возбудителями эндокардита являются грамположительные стрептококки и стафилококки. Наиболее распространённый – золотистый стафилококк (*S.aureus*). На его долю приходится более 30% всех причин развития инфекционного эндокардита. В механизме действия этиологического фактора (возбудителя) заболевания важную роль играют врождённые и приобретённые пороки сердца, а также повреждения соединительной ткани сердца вследствие прочих эндогенных или экзогенных факторов. Упомянуты новые причины появления ИЭ и отмечен недостаток структурированной мировой информации по эпидемиологии недуга разных возрастных групп. Заболевание развивается достаточно быстро, вегетации приводят к образованию внутрисердечных фистул, аневризмы синуса и развитию сердечной недостаточности, а также периферическим нарушениям. Чтобы не допустить развитие осложнений, применяют традиционные и современные методы диагностики заболевания. При физикальном обследовании выявляются основные признаки истощения и анемии в организме пациента, что не даёт существенных оснований для постановки диагноза. В лабораторных анализах обнаруживаются общие признаки воспаления, которые могут быть выявлены при любом другом воспалительном процессе. Особую ценность в современной медицине представляют инструментальные методы: метод ЭхоКГ позволяет врачу обнаружить различные патологические изменения в эндокарде сердца и вегетации на сердечных клапанах, что является прямым признаком бактериального эндокардита у

детей. Для лечения вегетаций, снижения прогрессирования патологического процесса на клапанах и эндокарде, в современной медицине активно используют антибиотики в комбинации с аминогликозидами. Если заболевание не поддается лечению препаратами, пациенту показано хирургическое вмешательство - протезирование клапанов сердца ксенобиологическими или механическими протезами для устранения вегетаций и проведения санации камер сердца. Оперативное воздействие с послеоперационным введением антибактериальной терапии продлевают жизнь пациенту, в среднем, на 20 и более лет.

Обсуждение

Ежегодно в нашем мире появляется значительное число случаев ИЭ, согласно различным источникам оно превышает 200 тыс. случаев. При этом случаи ИЭ встречаются как в развитых странах, так и в странах 3-го мира, различна только их этиология. Не смотря на достижения в консервативном и хирургическом лечении, летальность при ряде форм достигает 24-30% от числа заболевших, как у взрослых, так и у детей. Стоит отметить важный факт, что, изучая всё множество рекомендаций, документов и научных работ на тему ИЭ, обнаруживается отсутствие, как таковых, официальных документов и рекомендаций, которые были бы направлены именно на детей и подростков, поэтому в большинстве случаев проблема инфекционного эндокардита у этого контингента пациентов рассматривается в контексте общей проблемы и на сегодняшний день.

Эпидемиологических и популяционных исследований, посвященных проблеме инфекционного эндокардита, очень скромное количество, однако благодаря им и отдельным центрам, которые публикуют результаты своих регистров, стали известны важные данные по общей картине данного заболевания в мире. Так, проанализировав современную информацию в разных источниках, заболевание встречается с частотой 30-50 случаев на 1 млн. населения. Опираясь на данные Росстата, ежегодно регистрируется 5-8 тыс. случаев ИЭ. Национальные регистры многих стран указывают на большой прирост заболеваемости ИЭ за счет старшей возрастной группы, а также популяции молодых в связи с ростом количества детей с врожденными пороками сердца, оперированных и не оперированных по этому поводу. Также, в последнее время отмечается неуклонный рост числа пациентов заболевших ИЭ в связи с продолжительным нарушением целостности сосудистого русла, что связано с длительной инфузионной терапией, однако для уточнения причин этой проблемы необходимы дополнительные исследования. Необходимо упомянуть, что частота инфекционного эндокардита у детей с врожденным пороком сердца в 15-140 раз выше, нежели в общей популяции, по данным различных центров колеблется от 2 до 18%. Опираясь на официальную статистику в России за период 2010-2020 гг. в стационарах госпитальная летальность от ИЭ среди

различных возрастных групп составила 24-30%. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Установить входные ворота для инфекции удается лишь у 38-59% пациентов с инфекционным эндокардитом.

Инфекционный эндокардит является полиэтиологичным заболеванием. Еще к началу 1990 года было известно 119 возбудителей в качестве причины заболевания, на настоящий момент эта цифра увеличилась до 136, перечень возбудителей составляют: бактерии и грибы и этот перечень ежегодно продолжает расширяться. Примерно половина из возбудителей – грамотрицательные бактерии. Однако типичными возбудителями ИЭ являются грамположительные кокки. Подавляющее большинство случаев инфекционного эндокардита связано с грамположительными стрептококками, стафилококками и энтерококковой инфекцией. Вместе на эти три группы приходится от 80% до 90% всех случаев, причем *золотистый стафилококк* особенно ответственен в среднем примерно за 30% случаев ИЭ в развитых странах. Грамположительные кокки: стафилококки *S.aureus*, коагулазонегативные стафилококки CoNS (27,1-67,9%), стрептококки, включая *Streptococcus viridians* (11,8-29%), энтерококки (10-21,4%). Грамотрицательные представители группы НАЕК (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*), которые составляют 2-10% случаев, могут реже быть виновниками заболевания. Крайне редко инфекционный эндокардит может быть вызван грамотрицательными не-НАЕК бактериями 3,1-10,2%, анаэробные бактерии 0,9-1,2% случаев. Наконец, грибковый эндокардит составляет всего около 1-3% случаев, но может быть типично смертельным осложнением системной инфекции *Candida* и *Aspergillus* в популяции пациентов с ослабленным иммунитетом. Редчайшими возбудителями инфекционного эндокардита являются *Coxiella burnetii*, *Legionella* spp., *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp. Ранее главная роль в возникновении ИЭ принадлежала *Streptococcus viridians*, сейчас же напротив главенствующую роль занимают *Staphylococcus aureus*, CoNS, грамотрицательные и анаэробные бактерии, грибы.

Важным условием в развитии инфекционного эндокардита являются врождённые или приобретённые пороки сердца, протезированные клапаны, дисплазия соединительной ткани сердца или эндотелия крупных сердечных сосудов в результате наличия различных пороков, операций или проникновения инородных тел. К повреждённому эндокарду прикрепляются тромбоциты и фибрин, отложения которых образуют стерильный тромб. Бактериальная флора проникает в организм человека и попадает в кровяное русло. Попадая в сердце, возбудитель оседает на тромбе, инфицируя его и вызывая воспалительные изменения. Эти процессы приводят к образованию вегетаций, в состав которых входят тромб, фибрин, бактерии, эритроциты, лейкоциты и тканевой детрит. Бактерии размножаются, что приводит к росту вегетаций. Прогрессивное

развитие данных процессов может приводить к ряду осложнений: разрыву или разрушению клапанного аппарата сердца, распространению инфекции на прилежащие ткани, образованию внутрисердечных фистул и аневризмы синуса Вальсальвы. Развивается быстро прогрессирующая сердечная недостаточность. На периферии поражается эндотелий коронарных и почечных сосудов, а также сосуды кожи и слизистых, что приводит к развитию васкулитов.

Развитие заболевания может начинаться постепенно или остро. Постепенное прогрессирование заболевания характеризуется ростом количества случаев повышения температуры тела, особенно вечером, появлением озноба, повышением потливости, миалгией и потерей веса. Острое течение инфекционного эндокардита чаще начинается лихорадкой, резким недомоганием и профузными потами.

В клинической картине инфекционного эндокардита важное место занимают фазы течения заболевания: инфекционная токсическая фаза – возможно отсутствие проявления специфических клинических симптомов. Однако, через несколько дней можно диагностировать некоторые изменения: тромбоэмболии, шум недостаточности аортального клапана; геморрагическая сыпь на коже, вследствие тромбоэмболии сосудов, подногтевые геморрагии (васкулит), пятна на конъюнктиве глаз (Лукина-Либмана), ладонях и стопах (Джейнуэя). Иммунная воспалительная фаза - происходит распространение патологического процесса. Диагностируются некоторые патологические проявления: перикардит, гломерулонефрит, анемия, поражения лимфатических узлов, паренхиматозных органов. Цвет кожи меняется и становится серовато-жёлтого оттенка. Может развиваться желтуха. Патологические изменения в сердце проявляются симптомами тахикардии, кардиомегалии и глухостью тонов. Патологические сердечные шумы сопутствуют деструкции клапанов сердца или сердечным порокам. Дистрофическая фаза – характеризуется развитием полиорганной недостаточности. Чаще это сердечная, почечная и печёночная недостаточности при иммунном патологическом процессе. Течение заболевания у новорождённых имеет клинические особенности: возможно развитие петехиальной сыпи, лихорадки, тяжёлой сердечной недостаточности, спленомегалии, неврологических симптомов.

Диагностика заболевания проводится физикальными, лабораторными и инструментальными методами. При физикальном обследовании пациента могут быть обнаружены следующие симптомы: стремительная потеря веса, в течение 1-2 недель, бледность кожных покровов с серо-жёлтым оттенком. Это происходит по причине анемии и развития патологических процессов в печени-синдром желтухи: концевые фаланги пальцев изменяются по типу «барабанных палочек», а ногтевые пластинки - «часовых стёкол», геморрагические высыпания на коже, безболезненные, небольших размеров, при нажатии не изменяют цвет.

Анализ лабораторных исследований проводят в зависимости от активности заболевания и фазы его развития. В анализе крови выявляют острые признаки воспаления: лейкоцитоз, нейтрофилёз, высокий уровень СОЭ, повышенный уровень С-реактивного белка и α_2 -глобулиновой фракции. Через несколько дней проявляются признаки анемии, происходит увеличения у-глобулинов, возможная лейкопения и повышение уровня антител, аутоантител. В общем анализе мочи диагностируют гематурию и протеинурию. Сначала эти симптомы проявляются периодически, затем характеризуются постоянными проявлениями. Бактериологическое исследование позволяет определить возбудителя болезни. Забор материала для исследования проводят во время лихорадки пациента и до начала антибактериальной терапии.

При проведении инструментальных методов диагностики особую ценность представляет метод ЭхоКГ, который позволяет обнаружить вегетации на сердечных клапанах (прямой признак эндокардита в детском возрасте). При проведении ЭхоКГ определяют патологические изменения в эндокарде сердца: проявления вегетаций на клапанах, возможные разрывы створок клапанов и хорд, признаки и стадию митральной и аортальной недостаточности. С помощью этого метода определяют подвижность и размеры повреждений. На начальной стадии диагноз инфекционного эндокардита только предположителен, так как результаты диагностических методов являются неспецифичными признаками воспаления.

В ситуации, когда у ребёнка отсутствует порок сердца, инфекционный эндокардит можно диагностировать по специфическим клиническим признакам: геморрагии в ногтевом ложе от занозы, перенесённые перед этим инфекционные заболевания стрептококковой или стафилококковой этиологии, заболевания почек (пиелонефрит), глухие тоны сердца. Периферические симптомы: петехии, подногтевые кровоизлияния, узелки Ослера, очаги Джейнуэя, пятна Рота.

Все эти признаки обусловлены инвазией микроорганизмами организма ребёнка с развитием полипозно-язвенного поражения сердца, протекающее с воспалением, сердечной недостаточностью, тромбгеморрагическими и иммунными внесердечными проявлениями.

В терапии инфекционного эндокардита активно применяются антибиотики в комбинации с аминогликозидами: бензилпенициллин, амоксициллин, цефтриаксон, ванкомицин. Длительность терапии должна составлять до 4-х недель.

При отсутствии эффекта от антибиотикотерапии показано хирургическое лечение - протезирование клапанов сердца с удалением поврежденных участков. В послеоперационный период пациенту снова назначают специальную антибиотикотерапию.

Выводы

Инфекционный эндокардит является тяжёлым инфекционно-воспалительным и трудно диагностируемым заболеванием, поражающим не только взрослых, но и детей, сопровождающимся разнообразными клиническими признаками. Кроме того, отмечаются постоянные изменения в этиологии, клинике и лечении ИЭ, что не уменьшает актуальности исследования данного недуга. Дети более подвержены стремительному развитию инфекционного процесса и различным его осложнениям, вплоть до летального исхода, однако клинических исследований по ИЭ и его осложнениям у детей крайне мало. Обнаружены новые причины инфицирования крови (входные ворота), которые ранее не отмечались и не привлекали к себе внимание медицинского сообщества, на данный момент эти причины являются актуальными и требуют тщательного исследования в связи с частым использованием манипуляций, которые приводят к длительному нарушению целостности сосудистого русла. Также не стоит забывать и приуменьшать значение эпидемиологии ИЭ, ведь на данный момент структурированной мировой информации, на этот счет нет.

Литература/ References:

1. Агаларян А.Х., Стерехов Е.В., Галятин Д.О. Поэтапная диагностика и лечение повреждений органов брюшной полости у больных с политравмой. В сб.: Всероссийская конференция «Многопрофильная больница: проблемы и решения»; 9-10 сентября 2010. Новосибирск; 2010. С. 197-198.
2. Бахарева Юлия Сергеевна. Неинфекционный и инфекционный эндокардиты: сравнение клинико-гемостазиологических характеристик и полиморфизмов генов-кандидатов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2021.
3. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В. Л. Останко, Т. П. Калачева, Е. В. Калюжина [и др.]. – Текст: электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4.
4. Демин, А. А. Инфекционный эндокардит / А. А. Демин // Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е. В. Шляхто. – Москва, 2015. – С. 605–622.
5. Ёылмаз М., Гюрсес Д., Кахраман О. Заболеваемость и клинические характеристики инфекционного эндокардита у детей: пятилетняя одноцентровая ретроспективная оценка. *Куреус*. 2022;14(11): e31747. Опубликовано 2022 ноября 2021 года. doi:10.7759/cureus.31747
6. Камалова, О. З. Современная этиотропная диагностика и профилактика инфекционного эндокардита у детей / О. З. Камалова, З. К. Абдуразакова. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2016. - №10 (114). - С. 508-509.

7. Лобзин, Ю.В., Левина А.С. Клинические маски инфекционного эндокардита. Журнал инфектологии. 2015. Т.7, № 2. – С. 14-20.
8. Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом / А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина, А. Г. Кутихин, Ю. А. Кудрявцева. Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10.
9. Соболева М.К., Сидоренко С.В., Белов Б.С., Медынцева Л.Г. Современный инфекционный эндокардит у детей и подростков. РМЖ. 2012;33:1596.
10. Соболева Мария Константиновна Новое об инфекционном эндокардите // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012. №3.
11. Тюрин, В. П. Инфекционные эндокардиты: руководство / В. П. Тюрин; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 368 с.
12. Шевченко, Юрий Леонидович. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии / Ю.Л. Шевченко – Москва: Династия, 2015 – 448 с.: ил.
13. Association between NOS3 G894T, T-786C and 4a/4b Variants and Coronary Artery Diseases in Iranian Population / H. R. Joshaghani, A. Salehi, E. Samadian [et al.] // Iran J Public Health. 2018. 47, Issue 12. – P. 1891–1898.
14. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. The England Journal of Medicine. 2013; 368:1425-1433.
15. Long-term Outcome of Neurological Complications after Infective Endocarditis / C. C. Chen, V. C. Wu, C. H. Chang [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020- 60995-3. – Text : electronic // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, Issue 1.

ТИХОНОВА Е.К., СКИПИНА А.Е.

**ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*Кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и
последипломной подготовки*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово.

Научный руководитель - к.м.н., С.А. Дракина

TIKHONOVA E.K., SKIPINA A.E.

**CAUSES AND CONSEQUENCES OF NICOTINE ADDICTION IN
SCHOOL-AGE CHILDREN**

*Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and
Postgraduate Training*

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor - PhD., S.A. Drakina

Введение

В данной статье обсуждается проблема никотиновой зависимости. Её распространённость среди подростков, причины, провоцирующие начало курения, и последствия, оказывающие негативное влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы. Данная тема имеет большое значение в современном мире в связи с глобализацией никотинсодержащих изделий.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено с помощью анализа литературных данных - научной литературы и интернет-ресурсов.

Результаты и их обсуждение

Знакомство детей с курением табака происходит в раннем детстве при наблюдении за поведением старших, особенно в семье. Отношение членов семьи к курению можно разделить на 4 категории: полностью негативное (курение в семье исключено, общества курящих стараются избегать); противоречивое (амбивалентное) - к курению посторонних людей относятся безразлично, но курение в семье не допускается; либеральное (одновременное сосуществование осуждения курения в семье и его разрешения с определенными условиями.) и патологическое (курение в семье независимо от присутствия детей и без учета их интересов). По результатам многочисленных опросов детей дошкольного возраста, родители каждого второго курят, при этом преобладают отцы, но из матерей курит каждая пятая. Наблюдая, как курят и ведут себя при этом взрослые, дети получают ложные сведения о мотивах употребления табачных изделий. Отношение семьи к курению влияет на детей с раннего возраста, что подсознательно сказывается на эмоционально-оценочном отношении к табакокурению и поведению ребенка в будущем. Противоречивость двух самых распространенных форм отношения к употреблению табака в семье (противоречивый и либеральный), порождает у детей шестилетнего возраста также спорную установку: с одной стороны, на словах дети не курили и не планируют это делать в будущем. С другой — в большинстве случаев они уже опробовали себя в качестве “взрослого” курильщика и не против повторить данный опыт при любом удобном случае. Было установлено, что курение родителей повышает риск развития вредной привычки у детей в 1,5 раза, а курение братьев и сестер — в 2,5 раза [1].

К причинам, способствующим началу курения подростков, также относятся: негативный эмоциональный фон, курение “за компанию”, любопытство, желание ощутить что-то новое, желание казаться взрослым и независимым, боязнь показаться несовременным и быть причиной насмешек сверстников. Однако часто подростки не могут четко назвать причины, почему они стали зависимыми от табака [2]. Эксперты ВОЗ

пришли к следующим выводам о причинах и распространенности злоупотребления табачными изделиями: курение чаще наблюдается среди подростков, которых окружают курящие родственники, друзья; наиболее часто курят подростки, не имеющие определенных жизненных целей; курение считается определенным показателем мужества и независимости, вызовом устоявшимся нормам поведения; риски для здоровья, связанные с табакокурением, не воспринимаются всерьез [3]. Повышению распространенности курения также способствуют расширение спектра и легкая доступность используемых средств доставки никотина, а также ошибочное мнение об отсутствии вреда от них [2].

Табакокурение играет ведущую роль в развитии бронхолегочных заболеваний, так как органы дыхания являются одной из основных мишеней воздействия табачного дыма. Под действием компонентов табачного дыма снижается активность ресничек мерцательного эпителия, покрывающего дыхательные пути, со временем это приводит к метаплазии клеток слизистой оболочки бронхов, увеличивается количество бокаловидных клеток, в том числе в дистальных отделах бронхов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции мокроты с изменением её реологических свойств. Таким образом, хроническое воздействие табачного дыма приводит к формированию мукоцилиарной дисфункции в бронхиальном дереве [4]. Вдыхание табачного дыма ведёт к потере соединительной тканью своей эластичности, повышает риск развития бронхоэктазов, бронхиальной астмы, аллергии и простуды. У 80 % заядлых курильщиков рано или поздно развивается хронический бронхит [5]. Курящие люди более восприимчивы к респираторным инфекциям не только вирусной, но и бактериальной этиологии. Доказано, что табакокурение повышает риски развития инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*. Курильщики более подвержены пневмонии, а курение является одним из факторов, осложняющим её течение. Она связана с более долгими сроками госпитализации, более длительным течением и более частыми осложнениями [4].

Негативные последствия никотина на сердечно-сосудистую систему очень сложно переоценить. Влияние на частоту сердечных сокращений проявляется спустя 5-10 минут после поступления вещества в легкие. Сердцебиение может возрастать на 30%. Хроническое увеличение ЧСС способствует развитию ишемической болезни сердца, из-за возрастания потребности миокарда в кислороде [6]. Никотин провоцирует выработку адреналина корой надпочечников, что в свою очередь приводит к сужению сосудов, учащению сердцебиения и повышению артериального давления. Последствиями длительного употребления никотина являются: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, облитерирующий эндартериит [7].

Эмоционально-психическое здоровье также подвержено влиянию никотина. В исследовании, посвященном оценке психоэмоционального развития курящих юношей, было выявлено, что показатель общей тревожности повышен на 30%, у 20% курящих понижен объем внимания, 20% имеют повышенный индекс агрессивности, а у 50% наблюдается повышенный уровень враждебности, в то время, как у некурящих юношей эти показатели в норме [8]. В исследовании, посвященном оценке познавательных способностей юношей и девушек, было выявлено, что уровень интеллекта у некурящих ребят выше, чем у курящих, а именно в группе некурящих 16% имеют высокий уровень интеллекта, а в группе курящих 0%. Уровень «выше среднего» в некурящей и курящей группе 71% и 63% соответственно. Средний уровень интеллекта у 21% некурящих ребят и уровень «ниже среднего» 14,5% детей из курящей группы. Средний показатель качества знаний выше у группы некурящих подростков- 88,70%, в то время как у другой группы показатель 43,90%. Исследование оперативной зрительной памяти показало, что у курящих учащихся она развита на 47,5%, а у некурящих на 69% [9].

Увеличение числа курящих связано с тем, что за последние 10 лет сильно изменилась структура используемых средств доставки никотина. Раньше все подростки курили обычные сигареты, то современные школьники используют их лишь в 12,0±0,9% случаев. В 35,2±1,3% случаев среди подростков стали популярны электронные сигареты, и такое же количество школьников предпочитают курить кальян и вейпы. Остальные курящие подростки (17,6±1,0%) не придерживаются определенного вида никотинсодержащих изделий, так как употребляют, то что наиболее “доступно” в данный момент. Из исследования выявлено, что 66,7% девушек предпочитают обычные сигареты, 33,3% – электронные сигареты, либо их сочетание с обычными сигаретами. Предпочтения юношей несколько отличаются: в 58,9±0% случаев предпочитают вейпы и кальян, 28,6% подростков электронные сигареты, 21,1% – обычные сигареты, а 9,2% курильщиков не имеют каких-либо предпочтений. Высокая распространенность и популярность курения электронных сигарет и вейпов связана с тем, что они более удобны и незаметны в использовании, также есть возможность выбора картриджа с различными вкусовыми ароматизаторами. Подростки не относят электронные сигареты, вейпы и кальян к опасным формам курения, так как, ошибочно полагают, что они не несут вреда здоровью, потому что в их состав не входит никотин. Однако, никотин способен глубоко проникать в ткани и органы и вызывать никотиновую зависимость даже в малых дозах. В результате опроса подростков, предпочитающих курение кальяна, было выявлено, что 50% курят в кальянной, 43,7% – дома у друзей, тайно от взрослых, а 6,3% школьников имеют свой кальян и курят его вместе с родителями [2].

При сгорании табака образуется два потока дыма: основной и дополнительный. Во время затяжки сигареты, образуется основной поток дыма, он вдыхается и выдыхается курильщиком. В его состав входит более 350-500 газообразных компонентов, наиболее опасными из которых являются окись и двуокись углерода. Около 10% составляют твердые микрочастицы, включающие различные токсические соединения. Основной поток табачного дыма образует 35% сгорающей сигареты, 50% уходят в окружающий воздух, составляя дополнительный поток, от 5 до 15% компонентов сгоревшей сигареты остается в фильтре.

Дополнительный поток образуется выдыхаемым дымом, а также выделяется между затяжками в окружающую среду из обугливающейся части сигареты. По сравнению с основным потоком в дополнительном содержится в 4-5 раз больше окиси углерода, никотина и смол в 50 раз, а аммиака в 45 раз больше. Следовательно, в окружающую среду попадает токсических компонентов во много раз больше, чем в организм самого курящего. Именно по этим причинам пассивное курение считается особенно опасным для окружающих. [10].

Пассивное курение оказывает немалый вред на здоровье ребенка. Данные, полученные японскими исследователями, показали, что в моче детей, подверженных пассивному курению, обнаруживаются химические соединения, содержащиеся в табачном дыме. Пассивное курение замедляет рост ребёнка как в физическом, так и психо-эмоциональном плане. Табачный дым способствует повышению артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений. По официальным данным 40% детей, болеющих бронхиальной астмой, подвергаются пассивному курению. В начальных классах школы, таким детям тяжелее даётся освоение школьной программы [11].

Выводы

Основная и самая распространенная причина курения подростков: отношение семьи к курению и влияние окружающих людей. Курение вредит всему организму ребенка. Влияние на дыхательную систему (проявляется частыми заболеваниями верхних дыхательных путей, протекающими с осложнениями), сердечно-сосудистую систему (постоянное повышение ЧСС может привести к ишемической болезни сердца), нервно - психическое состояние ребенка – понижен уровень внимания, повышение уровня агрессии к окружающим) и другие системы. Большую роль на соматическое, физическое и нервно-психическое развитие оказывает пассивное курение в семье. Пассивное курение замедляет рост ребёнка, способствует повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений, затрудняет освоению школьной программы. Пассивное курение родителей в 40% случаев способствует развитию бронхиальной астмы у детей.

Литература/References:

1. Лопатина В.Ф., Осипов О.А., Байченко А.А. Некоторые психологические и правовые аспекты табакокурения // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Экономика и экологический менеджмент». 2014. №2. С.52.
2. Капустина Н.Р., Матвеева Л.П. Курение в образе жизни детей и подростков // Вятский медицинский вестник. 2020. №1(65). С.81-83.
3. Ильенкова Н.А., Мазур Ю.Е. Распространенность употребления табачных изделий среди детей и подростков: анализ влияния табакокурения на состояние здоровья подрастающего поколения // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10, №5. С.5-9.
4. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания // Байкальский медицинский журнал. 2015. Т.137, №6. С.11-16.
5. Асанов Т.М., Скубилина Е.А., Дружинина Т.В., Бекезин В.В. Современные данные об использовании вейп-девайсов подростками и функциональных особенностях респираторной системы у них // Смоленский медицинский альманах. 2017. №3. С.75-80.
6. Williams Richard John Charles. Хроническое влияние никотина на частоту сердечных сокращений // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2013. Т.1, №1. С.20-28.
7. Лобжанидзе Б.Д., Луговская А.Ю. Вредные привычки и их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы // Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2014. №14. С.57-63.
8. Кожокина О.М. Влияние табакокурения на эмоционально-психическое здоровье в раннем юношеском возрасте // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2014. №39-1. С.13-17.
9. Кобзев Е.А. Исследование личностных свойств и познавательных способностей юношей и девушек, употребляющих никотин // Мир науки. Педагогика и психология. 2015. №3. С.23
10. Кагазежева Н.Х., Коломийцева Н.С. Влияние активного и пассивного табакокурения на показатели кардиореспираторной системы подростков в условиях горной местности // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2013. №2. С.83-87.
11. Куликов В.А.. Пассивное курение и его последствия // Вестник фармации. 2017. №2(76). С.98-102.

ШИРОКОВА В.В., СЕМЕЙКИНА П.В.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПЕДИАТРИИ

*Кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и
последипломной подготовки*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Т.А. Добряк

SHIROKOVA V.V., SEMEYKINA P.V.

URINARY TRACT INFECTIONS IN PEDIATRICS

*Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases and
Postgraduate Training*

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Scientific supervisor – Associate Professor T.A. Dobryak

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) - это обобщенный термин, характеризующий неспецифический воспалительный процесс, который затрагивает, как верхние и нижние отделы мочевыделительного тракта, так и наружное отверстие уретры.

Изучение данного заболевания представляет собой ценность, так как единичные эпизоды, повышают риск развития хронической болезни почек (ХБП), гипертонии и, в итоге, терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Следовательно, своевременная диагностика и лечение могут предотвратить неблагоприятную цепочку событий повреждения почек.

ИМВП является одним из наиболее распространенных заболеваний, среди детей до 1 года. Частота инфекций мочевыводящих путей к 2021 году в России имела высокие показатели - около 18 случаев на 1000 детского населения. Распространенность ИМВП среди детского населения зависит от пола, возраста и географического положения. У младенцев ИМВП – ведущая причина тяжелых бактериальных инфекций. Она наблюдается у 10-15% госпитализированных лихорадящих больных этой возрастной группы. Более склонны к ИМВП мальчики до года. С возрастом, эта тенденция меняется. В младшем школьном возрасте: 7,8% у девочек и 1.6% у мальчиков. ИМВП носит рецидивирующий характер у детей всех возрастов [5, 15, 16].

Материалы и методы

Произведен обзор современной научной литературы, отечественных и зарубежных публикаций по изучению инфекций мочевыводящих путей у детей. Изучены статьи и клинические рекомендации по эффективности диагностики и методов лечения.

Результаты

ИМВП является заболеванием, имеющим различную этиологию. Инфекцию вызывают микроорганизмы, которые в норме обитают в дистальном отделе уретры и прилежащих областях. Ведущее место среди возбудителей ИМВП у детей занимает грамотрицательная флора, а именно бактерии *Escherichia coli*. Грамположительная флора представлена энтерококками и стафилококками. Также встречаются случаи, вызванные внутрибольничными инфекциями [1, 2, 13, 14].

Среди факторов, обуславливающих развитие инфекции, ведущее свойство имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань. В связи с рецидивирующим течением, повышается риск развития рефлюкс-нефропатии и очаговое сморщивание почки, что впоследствии может привести к хронической почечной недостаточности. Чтобы не допустить развития осложнений, применяют методы современной диагностики. Наиболее распространенным методом лабораторной диагностики является - клинический анализ мочи, который позволяет обнаружить в моче бактериурию, гематурию и лейкоцитурию. Данные признаки являются сигналом об инфекционном процессе. Для лечения инфекций применяется антибактериальная терапия. Своевременный подбор препаратов и лечение, а также дальнейшее наблюдение, способствуют уменьшению риска рецидивирующего течения и последующих осложнений.

Обсуждение

Инфекции уринарного тракта являются одними из наиболее распространенных микробных инфекций у детей и представляют особую опасность в связи с ежегодно растущей резистентностью к антибиотикам среди уропатогенов. ИМВП является полиэтиологичным заболеванием [21]. Среди детей подавляющее большинство случаев инфекций связано с грамотрицательной флорой, а именно бактерии *Escherichia coli* (80-90%). Грамположительные микроорганизмы представлены энтерококками и стафилококками (5-7%). Также выделяют случаи инфекций мочевыводящих путей, вызванных внутрибольничными инфекциями, такими как *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* и *Pseudomonas spp.* [1, 2, 13, 14] У новорожденных причиной инфекции могут стать стрептококки групп А и В. Развитие инфекционных процессов в мочевом тракте носит рецидивирующий характер. До 8% детей в возрасте от 1 месяца до 11 лет переносят ИМВП, и до 30% детей имеют склонность к рецидивам в течение первых 6-12 месяцев после первоначального ИМВП.

Факторы, способствующие развитию инфекций, подразделяют на несколько групп. На фоне структурно-функциональных аномалий мочевыводящих путей, таких как мегауретер, дивертикулы мочевого пузыря, пиелэктазия, гидронефроз, поликистоз почек, дистопия почки, уретероцеле, фимоз у мальчиков, синехии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря всех типов,

происходит нарушение уродинамики, что способствует инфицированию и рециркуляции возбудителя в мочевом тракте. Также заражению способствуют иммунодефицитные состояния, анемии, недоношенные дети страдающие гипотрофией, часто инфекции мочевыводящих путей у детей развиваются на фоне заболеваний ЖКТ - дисбактериоза, запоров, колита, кишечных инфекций и др. Фактором риска могут выступать обменные нарушения (дисметаболическая нефропатия у детей, глюкозурия и др.).

Наиболее распространенным путем попадания инфекции в мочеполовой тракт является восходящий путь. Источниками уропатогенов являются прямая кишка, промежность, а также нижние отделы мочевыводящих путей [3, 18]. Стоит обратить внимание на анатомо-топографические особенности строения женских мочевыводящих путей - близость аноректальной области, короткая и широкая уретра, которые объясняют большую подверженность девочек к проникновению и распространению возбудителей. Менее распространенным является гематогенный путь, характерный для периода новорожденности при возникновении септицемии, а также у грудных детей, имеющих нарушения иммунитета.

Попав в везикоуретеральный тракт, бактерии интенсивно размножаются с выделением эндотоксинов. Также уропатогены обладают специфическими свойствами, такими как адгезины и сидерофоры, которые обуславливают их способность колонизировать и проникать в почечную ткань. В ответ на патогены возбудителя, активизируется местный иммунитет. Ведущую роль в иммунной реакции играют цитокины (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6), стимулирующие воспалительный процесс. Интерлейкины стимулируют выработку С-реактивного белка и IgA слизистой оболочки. Также происходит активация системы макрофагов, лимфоцитов, ПОЛ, что приводит к разрушению тканей канальцев почки [4].

По локализации различают пиелонефрит (при инфицировании почечной паренхимы и лоханки), цистит (при поражении мочевого пузыря), а также МВП без установленной локализации. Дифференцируют несколько стадий течения - активная и стадия ремиссии. По наличию аномалий ИМП разграничивают первичную (без наличия таковых) и вторичную (на фоне отклонений).

В связи с тем, что наиболее подвержены инфицированию дети до 1 года, клиническая картина неоднозначна. Она проявляется лихорадкой, до фебрильных цифр без катаральных явлений, проблемами с кормлением, возможна рвота. У детей более старшего возраста присутствуют классические симптомы воспаления, а также симптомы ИМП, такие как боли в животе, дизурия, болезненность косто-verteбральных углов [3, 8, 19].

Для точной диагностики инфекций мочевыделительного тракта, необходим сбор анамнеза, физикальный осмотр и положительные

результаты анализа мочи. При физикальном обследовании может быть выявлена бледность кожных покровов, наличие симптомов дегидратации (преимущественно у новорожденных и грудных детей), тахикардия, повышение температуры до фебрильных цифр без катаральных проявлений. А также, при остром пиелонефрите положительный симптом Пастернацкого.

Классическим методом лабораторной диагностики является клинический анализ мочи: бактериурия (более 10^5 КОЕ в 1 мл мочи), положительный нитритный тест, протеинурия (наблюдается при пиелонефрите), гематурия (40-50%, характерно для цистита, 20-30% для пиелонефрита), лейкоцитурия (более 25 в 1 мкл или более 10-15 в поле зрения; характерно для уретрита, цистита и пиелонефрита). При обнаружении в анализе мочи признаков ИМВП, рекомендуется сдать посев на возбудителей ИМВП с определением чувствительности к группе антибиотиков [22].

Также важно исследование концентрационной функции почек, при цистите она сохраняется, при пиелонефрите снижается. В сомнительных случаях целесообразно исследование мочи по Нечипоренко (в норме количество лейкоцитов составляет 2000/мл мочи, или 2×10^6 /л мочи) [8]. Данные клинического анализа крови: лейкоцитоз (выше 15×10^9 /л, высокий уровень С-реактивного белка (≥ 30 мг/л), повышенная СОЭ. В биохимическом анализе крови, обращается внимание на показатели мочевины и креатинина, для оценки фильтрационной функции почек.

В качестве инструментальной диагностики УЗИ является наиболее доступным и информативным методом. Исследование позволяет оценить состояние чашечно-лоханочной системы, размер почек, состояние стенки мочевого пузыря, определить наличие аномалий, или наличие камней. При обнаружении вышеуказанных причин, необходимо проводить УЗИ при наполненном мочевом пузыре [6, 7].

Микционная цистография проводится у детей до 2 лет, после фебрильного эпизода ИМВП и при наличии патологических изменений при УЗИ, а также при рецидивирующем течении инфекции, для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Статическую нефросцинтиграфию рекомендуется проводить радиофармпрепаратом ДМСА (димеркаптосукциновая кислота-DMSA) для выявления очагов нефросклероза не ранее чем через 6 месяцев после острого эпизода, рекомендовано проведение данного исследования ИМВП на фоне ПМР (1 раз в 1-1,5 года), рецидивирующее течение ИМВП без структурных аномалий мочевой системы (1 раз в 1-1,5 года). Магнитно-резонансную урографию требуется проводить как вспомогательную методику для выявления отклонений развития органов мочевой системы (после исключения ПМР) [10].

У части детей причиной дизурии, лейкоцитурии, а также признаков воспаления является локальное воспаление наружных гениталий, поэтому при обследовании детей с ИМВП необходима консультация детского гинеколога/андролога.

Лечение ИМВП должно основываться на возрасте и клинических проявлениях заболевания. У детей в возрасте до 60 дней всегда рекомендуется начинать с парентерального лечения. У детей старше 60 дней при хорошем общем состоянии одинаково эффективно начинать лечение перорально или парентерально. При подборе антибиотиков, рекомендуется полагаться на антибиотикорезистентные тесты. Амбулаторно перорально применяются следующие препараты: Амоксициллин + клавуланат, Цефиксим, Цефуросим, Цефтибутен, Котримоксазол, Фуразидин при ИМВП без лихорадки или цистите. Следует помнить, что при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое [3].

У госпитализированных пациентов, особенно грудного возраста, которым трудно дать препарат внутрь, обычно антибактериальную терапию рекомендуется начинать с внутривенного пути введения препарата (цефтриаксон, цефотаксин, цефозалин) в первые двое - четверо суток с последующим переходом на пероральный прием [17]. При отсутствии выраженной интоксикации и сохранной способности ребенка получать препарат через рот рекомендовано рассмотреть пероральный прием препарата с первых суток. При остром пиелонефрите рекомендована длительность антибактериальной терапии 10-14 дней. У детей с циститом рекомендован прием антимикробного препарата в течение 5-7 дней. Такая длительность курса является, в большинстве случаев, достаточной [9, 11, 12].

При ПМР или рецидивирующем инфекционном заболевании мочевыводящих путей необходимо антимикробная профилактика длительностью от 3 до 12 месяцев.

Детей с ИМВП и острым пиелонефритом наблюдают 1 год, при хроническом или рецидивирующем течении – не менее 3 лет. В первые 3 месяца после достижения ремиссии у пациентов проводят контроль общего анализа мочи 1 раз в 10-14 дней, далее – ежемесячно и при присоединении симптомов ОРВИ.

Выводы

Инфекция мочевыводящих путей является тяжелым инфекционно-воспалительным заболеванием. Дети грудного и раннего возраста более подвержены развитию инфекционного процесса, с последующим рецидивирующим течением. Ранняя диагностика и лечение, способствуют снижению риска осложнений, однако рутинное использование антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи способствует устойчивости к противомикробным препаратам у детей, которая может

сохраняться до шести месяцев после назначения антибиотиков. Поэтому при выборе лечения необходимо обращать внимание на антибиотикорезистентность возбудителя заболевания, а также использовать различные методы диагностики.

Литература/ References:

1. Антипова, А. С. этиологическая структура инфекций мочевыводящих путей у детей / А. С. Антипова, А. Е. Михайлова // Forcipe. 2020. – Т. 3, № S1. – С. 453.
2. Клименков, А. А. Этиология инфекций мочевыводящих путей и чувствительность к антимикробным препаратам у детей / А. А. Клименков // Forcipe. 2019. – Т. 2, № S1. – С. 419-420.
3. Клинические рекомендации – Инфекция мочевыводящих путей у детей – 2021-2022-2023 (10.11.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
4. Леванова Л. А., Марковская А. А., Отдушкина Л. Ю., Захарова Ю. В. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. – Т. 6, № 2. – С. 24-30.
5. Маргиева Т. В., Комарова О. В., Костюшина И.С., Яхяева Г. Т., Мазо А. М., Вашурина Т. В., Зробок О. А. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Педиатрическая фармакология. 2014. – Т.11, №4. – С.124-128.
6. Пропедевтика детских болезней / Под ред. Геппе Н. А., Подчерняевой Н. С.: учебник для студентов медицинских вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. - 464 с.: ил.
7. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми / Т. В. Капитан - 3-е издание, доп. - М.: МЕДпресс-информ. 2006. - 704 с.
8. Шапошникова Н. Ф., Петренко Л. А., Бражник М. Л. Инфекции мочевой системы детей и подростков. // Волгоградский государственный медицинский университет. Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области. Методические рекомендации для педиатров, врачей общей практики. 2007.
9. Шапошникова Н. Ф., Давыдова А. Н. Актуализация клинических рекомендаций по детской нефрологии: Учебное пособие / Авт.-сост.: Н. Ф. Шапошникова, А. Н. Давыдова – М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2020 – 64 с.
10. Шайдуров А. А., Михеева Н. М., Лобанов Ю. Ф, Шевченко С. М. Скрининг инфекции мочевыводящих путей у детей и взрослых: №2018618440 : опубл. 28.08.2018.
11. Шишиморов И. Н., Магницкая О. В., Шаталова О. В., Шапошникова Н. Ф., Королева М. М. - Инфекции мочевыводящих путей у детей. Вестник ВолГМУ. Вып. 2 (74). 2020. – С.3-8.
12. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections.

Expert Rev Anti Infect Ther. 2015 Jan;13(1):81-90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25421102; PMCID: PMC4652790.

13. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;

14. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct.

15. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ Clin Evid*. 2015 Jun 12.

16. Lisette A't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, Rawashdeh YF, Silay MS, Tekgul S, Bhatt NR, Stein R. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021 Apr;

17. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb;

18. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon*. 2003 Feb;

19. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;

20. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016. PMID: 28087926.

21. Veauthier B, Miller MV. Urinary Tract Infections in Young Children and Infants: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2020 Sep 1;

22. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Sep 12;

**СЕКЦИЯ «МИКРОБИОЛОГИЯ. ФТИЗИАТРИЯ.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ.
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ»**

ГАЛИМОВА Н.И., МАРУЕВ М.Б.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕГЕТИРУЮЩЕЙ ПИОДЕРМИИ И
БОЛЕЗНИ БОУЭНА**

*Кафедра эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

GALIMOVA N.I., MARUEV M.B.

CLINICAL CASE OF PYODERMA VEGETIA AND BOWEN'S DISEASE

*Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Болезнь Боуэна – относительно редкий дерматоз, представляющий собой карциному *insitu*, способную прогрессировать до плоскоклеточного рака кожи, давать метастазы и приводить к смерти больного.

В данной статье представлен клинический случай болезни Боуэна, развившейся на фоне длительно существовавшей пиодермии. Актуален и интересен этот случай тем, что заболевание у пациентки пришлось на период пандемии COVID-19, на период отсутствия врача-дерматолога в поликлинике по месту жительства, вследствие чего на протяжении долгого времени пациентка не была осмотрена узким специалистом, не получала квалифицированную помощь и была вынуждена прибегнуть к самолечению, что привело к ухудшению состояния.

Материалы и методы

В конце декабря 2019 года вспышка новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 распространилась по всему миру и привела к миллионам случаев заражения и смерти. 11 марта 2020 года Всемирной Организацией Здравоохранения была объявлена пандемия [1].

Чтобы справиться с чрезвычайной ситуацией, в короткие сроки по всему миру были реорганизованы больницы, часть отделений были закрыты или переоборудованы под отделения интенсивной терапии, чтобы сосредоточиться только на оказании неотложной помощи. В большинстве частных и государственных медицинских учреждений все несрочные визиты, плановые операции и медицинские манипуляции были отложены с целью снижения риска внутрибольничного распространения инфекции [2]. Пациентам было рекомендовано отложить амбулаторные визиты к узким специалистам, в т.ч. к дерматовенерологам по поводу неострых, хронических заболеваний и косметических процедур. Сами врачи дерматовенерологи были переведены на посменный режим работы, чтобы снизить количество контактов [3]. Чтобы не допустить попадания пациентов с лихорадкой и другими признаками коронавирусной инфекции в больницу, в большинстве учреждений была создана специальная сортировка, где врачи узких специальностей измеряли всем входящим температуру и выдавали медицинские маски [4, 2].

Поскольку число случаев заражения коронавирусом продолжало стремительно расти, с каждым днем увеличивалась потребность во врачах первой линии, и дерматологи всего мира были переведены в ковидарии в отделения интенсивной терапии в помощь врачам реаниматологам и терапевтам[3].

Как показало исследование, проведенное в январе 2021 года Международным обществом дерматоскопии (IDS) среди врачей дерматологов всего мира, пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на дерматологическую службу, что привело к значительному сокращению времени, затрачиваемого на консультации хронических и не острых больных, к увеличению риска пропущенных кожных заболеваний и новообразований. По результатам исследования 49,26% дерматологов отметили сокращение ежедневной рабочей активности более чем на 75%. В период роста заболеваемости SARS-CoV-2 39,08% респондентов работали меньше дней в неделю в дерматологических отделениях, и лишь 21,98% врачей продолжали работать ежедневно по прежнему расписанию. 11,21% опрошенных дерматологов активно работали в отделениях, оказывавших помощь COVID больным. Примечательно, что более чем у половины респондентов (56,78%) количество диагностированных меланоцитарных и немеланоцитарных раков кожи в этот период было близко к 0, в то время, как по данным 2015 года в России число впервые в жизни установленного диагноза ЗНК (злокачественного новообразования кожи) составляло до 26 874 случаев у мужчин и до 33 189 случаев у женщин. Также статистика прироста заболеваемости ЗНК указывает на тенденцию к росту кумулятивного риска развития ЗНК у обоих полов. В частности, в 2005 г. этот показатель составлял 2,62, а в 2015-м он уже достиг 3,12 [3,5].

Болезнь Боуэна (син. внутриэпидермальная карцинома, карцинома *insitu*) – это довольно редкое, медленно растущее новообразование кожи, все чаще рассматриваемое как предрак, предшественник плоскоклеточного рака кожи. Ранее считалось, что болезнь Боуэна прогрессирует до плоскоклеточного рака кожи лишь в 3-5% случаев, однако исследования последних лет показывают, что в 16,3% случаев подтвержденной биопсией болезни Боуэна в процессе хирургического лечения была обнаружена плоскоклеточная карцинома [6].

Клинически болезнь Боуэна представляет собой уплощенную, слегка приподнятую над поверхностью кожи эритематозную бляшку или пятно с резкими границами, оранжево-красного или коричневого цвета с участками пигментации, гиперкератотическими наслоениями и серозно-геморрагической коркой на поверхности и инфильтратом в основании. Чаще болеют женщины старше 50 лет [7, 8].

Дерматоскопические признаки: зона эритемы по периферии бляшки, пигментные включения, чешуйки и корочки на поверхности образования, мономорфный сосудистый рисунок в виде множественных клубочковых или реже, точечных сосудов, часто расположенных в форме линии [5].

Микроскопически болезнь Боуэна представляет собой карциному *insitu*, характеризующуюся тотальным поражением эпидермиса

атипичными кератиноцитами, не проникающими за пределы базальной мембраны. В сосочковом слое дермы наблюдается плотный воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток [9].

Диагноз болезни Боуэна ставится по результатам биопсии образования. Лечение – удаление или абляция местными методами (местная химиотерапия, выскабливание и электродесикация, хирургическое иссечение, электрокоагуляция, криохирургия, фотодинамическая и лучевая терапия) [8, 10].

Прогноз для жизни благоприятный, однако, внутриэпидермальный рак может рецидивировать через месяцы и годы после лечения. Пациенты, которым был поставлен диагноз болезнь Боуэна, имеют повышенный риск других видов рака, в особенности плоскоклеточного, базальноклеточного и меланомы [7, 10].

В данной статье представлен клинический случай болезни Боуэна, развившейся на фоне вегетирующей пиодермии у пациентки 51 года.

Результаты

Пациентка, 51 год, в мае 2021 года обратилась к дерматовенерологу с жалобами на болезненное новообразование левого бедра, существующее и увеличивающееся в размере в течение 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что полгода назад в результате ушиба мягких тканей образовалась гематома, которую пациентка лечила самостоятельно народными средствами и различными наружными лекарственными средствами аптечной сети. Со слов, в результате лечения отметила появление в области регрессирующей гематомы язвенного дефекта с мокнущей поверхностью и гнойным отделяемым. Поскольку в тот период у пациентки не было возможности попасть на прием к врачу дерматологу, она обратилась к терапевту, который назначил ей лечение топическими антибактериальными средствами. К лечению, назначенному врачом, пациентка добавила компрессы со спиртом и физиотерапию домашним аппаратом Дарсонваль. В процессе отчала ухудшение, увеличение образования в размере, усиление отделяемого, однако, к врачу не обращалась из-за страха и сложности попасть на прием. Образование скрывала под повязкой и продолжала лечить своими методами. Спустя 6 месяцев попала на прием к дерматологу, на осмотре на коже левого бедра обнаружено крупное образование размером с ладонь, представленное красно-розовым вегетирующим узлом в центре и широкой зоной гиперемии и отека по периферии, с мокнутием, серозно-гнойным отделяемым, множественными геморрагическими корочками и крупнопластинчатым шелушением по периферии.

Дерматоскопически визуализируется немеланоцитарное образование особо крупных размеров, представляющее собой узел с папилломатозной поверхностью, с очагами изъязвления, серозно-геморрагическими и

гнойными корочками, обильным шелушением по периферии, выраженными сосудами в виде клубочков, шпилек, множественными линейными и ветвящимися телеангиэктазиями.

По результатам гистологического исследования кожного биоптата: в эпидермисе картина, свойственная акантозу, с удлинением и утолщением эпидермальных выростов, сосочки редуцируются в тонкие прослойки. Опухолевые клетки располагаются в толще эпидермиса беспорядочно с признаками атипичности, большими гиперхромными ядрами. Роговой слой утолщен, состоит из паракератотических клеток с атипичными гиперхромными ядрами. Отмечается дискератоз с крупными округлыми клетками с гомогенной эозинофильной цитоплазмой и пикнотическим ядром. Инфильтрат атипичных клеток затрагивает воронку волоса и вызывает замещение фолликулярного эпителия атипичными клетками. Граница между эпидермисом и дермой четкая, базальная мембрана в процесс не вовлечена. В верхней части дермы умеренный хронический воспалительный инфильтрат.

Лечение: произведено удаление образования лазерным вапоризатором под местной инфильтрационной анестезией препаратом Ульттракаин.

Обсуждение

Таким образом, описанный клинический случай демонстрирует гистологически подтвержденную карциному *in situ* (болезнь Боуэна), развившуюся на фоне существующей пиодермии, которая в свою очередь, явилась результатом инфицирования в месте травмы кожи бедра. Произведенная лазерная вапоризация новообразования в пределах здоровых тканей стала оптимальным методом удаления опухоли, несмотря на ее крупные размеры.

Выводы

Описанный клинический случай свидетельствует о том, что в скором времени дерматологов ожидает увеличение числа обращений с запущенными формами дерматозов и новообразований кожи, а также с последствиями самолечения, которое имело место быть у пациентов, продолжительное время лишенных возможности получить качественную консультацию и помощь узких специалистов в период пандемии SARS-CoV-2.

Литература:

1. P Gisondi, S Piaserico, A Conti, L Naldi. Dermatologists and SARS-CoV-2: The impact of the pandemic on daily practice // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr 22 : 10.1111/jdv.16515.doi: 10.1111/jdv.16515
2. Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Закирова Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований

кожи // Креативная хирургия и онкология. 2020;10(1):65-73. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73>

3. Claudio Conforti, Aimilios Lallas, Giuseppe Argenziano, Caterina Dianzani, Nicola Di Meo, Roberta Giuffrida, Harald Kittler, Josep Malvehy, Ashfaq A. Marghoob, H. Peter Soyer, Iris Zalaudek. Impact of the COVID-19 Pandemic on Dermatology Practice Worldwide: Results of a Survey Promoted by the International Dermoscopy Society (IDS) // *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jan; 11(1): e2021153. Published online 2021 Jan 29. doi: 10.5826/dpc.1101a153

4. Shashank Bhargava, Nicole Negbenebor, Roxanna Sadoughifar, Serene Ahmad, George Kroupouzou. Global impact on dermatology practice due to the COVID-19 pandemic // *Clin Dermatol*. 2021 Feb 2 doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.01.017

5. Гаральд Киттлер, Клифф Розендаль, Алан Кэмерон, Филипп Цандль. Дерматоскопия // *Melanoma Signature*, 2014. 322

6. Padma Mohandas, Martyn Lowden, Sandeep Varma. Bowen's disease // *BMJ* 2020;368:m813. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m813>

7. Amanda Oakley. Intraepidermal squamous cell carcinoma. 2017. *DermNet NZ*. <https://dermnetnz.org/topics/intraepidermal-squamous-cell-carcinoma/>

8. Gregory L. Wells . Bowen Disease // *MSD MANUAL Professional Version*. Dec 2020. <https://www.msmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/cancers-of-the-skin/bowen-disease>

9. Grace F. Kao. Carcinoma Arising in Bowen's Disease // *Arch Dermatol*. 1986;122(10):1124-1126. doi:10.1001/archderm.1986.01660220042010

10. Kelli Miller. What Is Bowen's Disease? // *Web MD Cancer Center*. 2020. <https://www.webmd.com/cancer/what-is-bowens-disease>

ЛОНШАКОВА Т.Н.

**ПЕЧЕНЬ И COVID 19: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ПОВРЕЖДЕНИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

*Кафедра эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – к.м.н., доцент О.И. Пивовар

LONSHAKOVA T.N.

**LIVER AND COVID 19: POSSIBLE MECHANISMS OF DAMAGE AND
CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS**

*Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.I. Pivovarov

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – вирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и характеризующаяся системным поражением различных органов (верхние дыхательные пути, легкие, желудочно-кишечный тракт, а также печень). По данным литературы, нарушение функции печени обнаруживаются у 14-53% пациентов с COVID-19 [1, 2].

Целью данной работы является оценка функционального состояния печени у больных с COVID 19 и анализ литературных данных патогенетических механизмов поражения печени при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В исследование случайной выборкой было включено 250 пациентов с диагнозом COVID 19, которые проходили стационарное лечение в ГАУЗ «ККИБ» г. Кемерово в январе 2021 года. Детальный анализ проведен 80 пациентам с клинико-лабораторными признаками поражения печени. Всем больным проведены лабораторные исследования, включающие показатели клинического и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, маркеры вирусных гепатитов В и С – HBV и HCV, С-реактивный белок – СРБ). Были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и назофарингеальный мазок на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом медианы, минимальных и максимальных значений, коэффициента корреляции r , шкалы Чеддока для его оценки. Расчеты выполнялись в программе Excel 2019.

Анализ литературных данных по теме исследования с использованием Google Scholar и Cochrane Library.

Результаты

В результате проведенного исследования установлено, что поражение печени наблюдалось в 32% случаев (у 80 пациентов). Средний возраст пациентов – $57,9 \pm 2,8$ года (29 женщин (36,25%) и 51 мужчина (63,75%)). По степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции пациенты распределены следующим образом: тяжелая – 27 (33,75%), средняя – 49 (61,25%), легкая – 4 (5%). По степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН): ДН 1 степени – у 19 (23,75%) пациентов, ДН 2 степени – у 13 (16,25%), 3 степени – у 4 (5,00%). Отсутствие ДН отмечалось у 44 пациентов (в 55,00% случаев).

Фоновая патология гепато-билиарной системы была зарегистрирована у 10 человек (в 12,5% случаев) и включала: алкогольный цирроз печени (1 больной), хронический холецистит с ДЖВП (3), хронический гранулематозный гепатит (1), аутоиммунный гепатит (1), лекарственный гепатит (1), ЖКБ (2) и хронический гепатит С (1).

В клинической картине астенический синдром был выражен у 68 пациентов (85,0% случаев). Болевой абдоминальный синдром, обусловленный перерастяжением капсулы печени вследствие гепатомегалии, наблюдался у 11 пациентов (13,75% случаев). Признаки желудочно-кишечной диспепсии (тошнота, диарея, боль в животе) регистрировались у 11 пациентов (13,75% случаев).

Средний индекс массы тела (ИМТ) среди всех пациентов составил $28 \pm 1,23$ ($SE=0.6373$, достоверность 95%), что соответствует предожирению. При распределении пациентов по ИМТ зарегистрированы: нормальные значения (18,5-24,99) – у 23 пациентов (28,75%); предожирение (25-29,9) – у 30 пациентов (37,50%), ожирение 1 степени (30-34,9) – у 11 пациентов (13,75%), ожирение 2 степени (35-39,9) – у 12 пациентов (15,0%), ожирение 3 степени (40 и более) – у 4 пациентов (5,0%).

Все пациенты получали более 5 групп препаратов, включая антибиотики, противовирусные препараты, антикоагулянты, кортикостероиды, иммунобиологические препараты (4 пациента – 5,00%), а также препараты для лечения фоновой патологии (гипотензивные, статины, сахароснижающие).

Уровень лабораторных показателей поражения печени оценивался дважды – на момент госпитализации и в динамике через 7-10 дней. При госпитализации среднее значение АСТ составило $54 \pm 7,8$ Ед/л ($SE=4,0$, достоверность 95%); в процессе лечения – $64,3 \pm 6,3$ ($SE=3,2$, достоверность 95%) Ед/л. На догоспитальном этапе у 35 пациентов (43,75% случаев) показатели АСТ оставались в пределах допустимой нормы. По степени повышения АСТ выше референсных значений пациенты на момент госпитализации были распределены следующим образом: повышение до 2-х норм наблюдалось у 19 пациентов (23,75%), до 3-4-х норм – у 25 пациентов (31,25%) и до 30 норм – у 1 пациента (1,25%). В процессе лечения: повышение АСТ до 2-х норм – у 35 пациентов (43,75%), до 3-х норм – у 27 пациентов (33,75%), до 4-х норм – у 5 пациентов (6,25%), до 80 норм – у 1 пациента (1,25%). АСТ в пределах референсных значений зарегистрировано у 12 пациентов (15,0% случаев).

Таким образом, процент больных с АСТ выше референсных значений увеличился с 56,25% до 85,0% в период течения и лечения COVID 19.

На момент поступления среднее значение АЛТ – $70,3 \pm 15,6$ ед/л ($SE=7,9$, достоверность 95%); в процессе лечения – $117,1 \pm 13,3$ ед/л ($SE=6,8$, достоверность 95%). У 37 пациентов (46,25%) на догоспитальном этапе показатели АЛТ оставались в пределах нормы. По степени повышения АЛТ на момент госпитализации: до 2-х норм – у 17 пациентов (21,25%), до 3-4-х норм – у 19 пациентов (23,75%), свыше 4-х норм – у 5 пациентов (6,25%), свыше 35 норм – у 2 (2,5%). В ходе течения и лечения

заболевания повышение АЛТ: до 2-х норм – у 14 пациентов (17,5%), до 3-4-х норм – у 48 пациентов (60,00%), до 5 и более норм – у 15 пациентов (18,75%), более 70 норм – у 1 пациента (1,25%).

Таким образом, в период лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией процент повышения АЛТ выше референсных значений увеличился с 53,75% до 97,5%. Только у 2 пациентов (2,5%) значение АЛТ было в пределах допустимой нормы. Процент больных с АЛТ до 3-4-х норм увеличился с 23,75% до 60% в период течения COVID 19.

Среднее значение общего билирубина на момент госпитализации составило $10,4 \pm 1,16$ ммоль/л (SE=0,59, достоверность 95%); в процессе лечения – $9,2 \pm 1,02$ ммоль/л (SE=0,52, достоверность 95%). У 77 пациентов (96,25%) уровень общего билирубина регистрировался в пределах нормы. При госпитализации повышение билирубина до 2-х норм наблюдалось у 2 пациентов (2,5%), свыше 4-х норм – у 1 пациента (1,25%), при выписке – показатели общего билирубина не превышали двух верхних границ нормы.

Следует отметить, что в 95% случаев изменения печеночных тестов укладывались в критерии гепатоцеллюлярного поражения (активность АСТ/АЛТ была выше, чем активность ЩФ/ГГТП), а в 5% случаев определялись критерии смешанного поражения печени (гепатоцеллюлярного и холестатического).

Изменение показателей белково-синтетической функция печени (гипопротеинемия) отмечалось у 42 (52,50%) пациентов в ходе течения COVID 19.

Также оценивалось количество тромбоцитов, так как они являются одним из косвенных показателей нарушения функции печени. Медиана тромбоцитов при поступлении – $213 \pm 12 \cdot 10^9$ /л (SE=5,9, достоверность – 95%), в процессе лечения – $226 \pm 16 \cdot 10^9$ /л (SE=8,5, достоверность – 95%). Тромбоцитопения при поступлении регистрировалась у 2 пациентов (2,5%) и сохранялась в разгар заболевания у 4 пациентов (5,00%).

Нами не отмечено корреляционной зависимости между количеством тромбоцитов и степенью тяжести заболевания на момент поступления ($r = -0,006$). Отмечена слабая отрицательная корреляционная зависимость между количеством тромбоцитов и степенью тяжести заболевания в процессе лечения ($r = -0,19$), что говорит о том, что количество тромбоцитом уменьшается при увеличении тяжести заболевания (при средней степени тяжести среднее количество тромбоцитов $241 \pm 19 \cdot 10^9$ /л (SE=9,9), а при тяжелой – $201 \pm 32 \cdot 10^9$ /л (SE=16,7)).

В нашем исследовании не выявлено зависимости между уровнем повышения АСТ и ИМТ (коэффициент корреляции $r = -0,01$ (отсутствие связи по шкале Чеддока) для АСТ на момент поступления и $r = -0,2$ (слабая связь по шкале Чеддока) для АСТ после лечения; $p > 0,05$).

Связи между повышением АЛТ и ИМТ также отмечено не было ($r = 0,08$ для АЛТ при поступлении, $r = 0,001$ для АЛТ после лечения, $p > 0,05$)

Самые высокие значения АЛТ на момент поступления в группе пациентов с ИМТ, соответствующем ожирению 1 степени (82 ± 50 ед/л, $SE=25,9$), в процессе лечения самые высокие показатели АЛТ были в группе пациентов с нормальной массой тела ($145,8 \pm 52,53$ ед/л, $SE=26,8$).

Не получено корреляционной связи между уровнем трансаминаз и тяжестью заболевания. Коэффициент корреляции для АСТ при поступлении – 0,05; для АСТ в процессе лечения – -0,007; для АЛТ при поступлении – 0,12 (слабая связь по шкале Чеддока); для АЛТ в процессе лечения – -0,03. При этом меньше показатель АЛТ при поступлении наблюдался при легкой степени ($98,8 \pm 21$ Ед/л, $SE=10,7$) и выше значение АЛТ – при средней степени тяжести ($121 \pm 16,2$ Ед/л, $SE=8,2$). Но это не имеет статистически значимой зависимости ($p > 0,05$).

Не обнаружено корреляционной зависимости между ИМТ и степенью тяжести коронавирусной инфекции ($r = -0,08$).

Обнаружена слабая прямая связь между уровнем АЛТ при поступлении и ДН ($r = 0,11$) и слабая обратная связь между уровнем АЛТ в процессе лечения и ДН ($r = 0,12$). Меньше показатель АЛТ при поступлении – при ДН 0 степени ($63,5 \pm 18$ ед/л, $SE=9,4$) и наибольшее значения АЛТ – при ДН 2 степени ($99,8 \pm 34,6$; $SE=17,6$ Ед/л).

Обсуждение

В ходе анализа литературных данных получено, что существует несколько факторов, которые могут играть роль в поражении печени при COVID 19: прямое повреждающее действие вируса, цитокиновый шторм, коагулопатия, ишемическое повреждение и лекарственное поражение [3,4,5, 6].

Прямое повреждающее действие связано с взаимодействием рецептор-связывающего домена (receptor-binding domain - RBD) белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) [3,5]. Самый высокий уровень экспрессии рецептора выявлен в альвеолах, тонкой кишке, тестикулах, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани, а также толстой кишке, печени [5]. Уровень экспрессии АПФ2 очень низок в гепатоцитах, составляя 2,6% от общего числа клеток, но высокоспецифичен к клеткам желчных протоков (59,7%), что близко к уровню экспрессии в основных клетках-мишенях (альвеолярные клетки типа II). Количество АПФ2-рецепторов в гепатоцитах увеличивается при некоторых заболеваниях печени, таких как фиброз и цирроз, а также при гипоксии [7]. Предполагается также, что SARS-CoV-2 способен индуцировать апоптоз клеток печени, преимущественно за счет выработки специфического белка 7a, который индуцирует клеточный апоптоз через каспазозависимый путь в различных органах (включая легкие, почки и печень) [5, 6].

В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции – «цитокиновый шторм», при котором синтезируется аномальное количество провоспалительных интерлейкинов и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови, что приводит к иммунному повреждению печени, некрозу ее клеток [3,5,6].

Лекарственное поражение печени – это повреждение печени, вызванное прямым или опосредованным действием лекарственных средств или их метаболитов, применяемых в терапевтических дозах [8]. Оно связано с применением большого количества гепатотоксичных препаратов, необходимых для этиотропного и патогенетического лечения новой коронавирусной инфекции [9]: гидроксихлорохина, антибиотиков, противовирусных, стероидов и прочих [3,5,6]. Поражение печени более вероятно у пациентов, получающих несколько видов лекарств [7]. На него влияют также и безрецептурные препараты, такие как фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище [8].

Ишемическое повреждение может возникать как вследствие дыхательной недостаточности, так и вследствие синдрома системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности. К гибели клеток приводит и снижение концентрации кислорода, и накопление липидов в гепатоцитах. Далее увеличивается содержание активных форм кислорода, накапливаются продукты их перекисного окисления, что усугубляет ситуацию за счет увеличения провоспалительных цитокинов и сильнее повреждение печени [3,6]. Кроме того, у пациентов с дыхательной недостаточностью и снижением сатурации крови наблюдается венозный застой в печени, который также может вызывать поражение гепатоцитов [10].

При инфекции COVID-19 печеночная дисфункция выявляется в 14-53% случаев, распространенность ее выше у мужчин, чем у женщин, а также у пожилых людей [11]. Группу риска по более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции составляют больные с хроническими заболеваниями печени, а также с циррозом печени. Но убедительных данных о более тяжелом течении COVID-19 и об увеличении частоты осложнений у таких пациентов не получено [10].

Наши данные совпадают с данными литературы по частоте печеночной дисфункции (32,0% пациентов с коронавирусной инфекцией имели нарушение функции печени).

Главное место в нарушении функции печени играет гепатоцеллюлярное повреждение [4,7, 12]. Лабораторно поражение печени проявляется увеличением aminотрансфераз и общего билирубина [3,4]. При этом, по данным Сабирова И.С., АСТ повышен чаще, чем АЛТ [13]. По нашим данным, уровень АЛТ был повышен чаще и степень его повышения была более выражена, чем АСТ.

Поражение печени на догоспитальном этапе у большей части (около 90%) пациентов ограничивается отклонениями печеночных тестов, не превышающих двух верхних границ нормы [3,6]. По нашим данным, отклонение АСТ и АЛТ до 2-х норм наблюдалось у 23,75% и 21,25% пациентов соответственно, что не совпадает с данными литературы.

Во время госпитализации процент больных с повреждением печени и его тяжесть существенно увеличивается и напрямую зависит от степени тяжести инфекции [3,6]. Наши данные совпадают с данными литературы, процент больных с АСТ увеличился с 56,25% до 85,0% и АЛТ с 53,75% до 97,5% в период течения и лечения COVID 19.

Отклонения в результатах анализов функции печени чаще наблюдались у мужчин старших возрастных групп с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Большинство из них в анамнезе имели фоновое заболевание печени [6]. Наши данные не совпадают с данными литературы, не отмечено зависимости между уровнем повышения трансаминаз и ИМТ ($p>0,05$).

Винокуров А.С. с соавторами указывает, что повышение лабораторных печеночных маркеров не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Может быть умеренный дискомфорт, обусловленный гепатомегалией и растяжением капсулы, но он не всегда соответствует степени стеатоза [3].

Проведенными исследованиями поражений печени при COVID-19, выполненными в Китае и США (Калифорния), была установлена прямая зависимость нарушений функции печени от тяжести инфекции. Большинство случаев нарушения функции печени считалось легким и преходящим и рассматривалось как сопутствующее повреждение, однако при тяжелой форме COVID-19 развитие дисфункции печени ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом; отмечено превалирование повышения показателей трансаминаз в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [5,9,13, 14, 15]. Елисеева Л.Ю. с соавторами также указывает на то, что повышение печеночных трансаминаз во время госпитального этапа лечения связано именно с тяжестью инфекции [16].

Мы получили слабую корреляционную зависимость ($r=0,12$) между уровнем АЛТ при поступлении и степенью тяжести заболевания. Тем не менее, отмечено меньшее повышение АЛТ в процессе лечения при легкой степени тяжести (до 3 норм) и большее повышение АЛТ (в 4 раза и более) – при средней степени тяжести COVID 19, что совпадает с данными Елисеевой Л.Ю.

Пинчук Т.В. с соавторами указывает, что повышение АЛТ, гипоальбуминемия и тромбоцитопения – неблагоприятные факторы прогноза заболевания [17]. Мананнова И.В. с соавторами также сообщает, что пациенты с высокими уровнями печеночных аминотрансфераз имели

повышенный риск летального исхода (3,46, 95% ДИ 2.42-4.95, $P < 0,001$) и тяжелого течения COVID-19 (2,87, 95% ДИ 2.29-3.6, $P < 0,001$) по сравнению с пациентами с нормальными показателями АЛТ и АСТ в сыворотке крови [10].

Мы также отметили слабую отрицательную корреляционную зависимость между количеством тромбоцитов и степенью тяжести заболевания в процессе лечения (при средней степени тяжести среднее количество тромбоцитов $241 \pm 19 \cdot 10^9/\text{л}$, а при тяжелой - $201 \pm 32 \cdot 10^9/\text{л}$).

Тихонов С.В. с соавторами продемонстрировал более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением и ассоциированными с ожирением заболеваниями. По его данным, печень не только орган-мишень, но и участник патогенеза новой коронавирусной инфекции [18]. У пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени повышен синтез провоспалительных субстанций в висцеральном жире, в частности интерлейкина 6 – центрального участника «цитокинового шторма», о роли которого в поражении печени было сказано выше. Наши данные не совпадают с данными литературы – мы не обнаружили корреляции между ИМТ и степенью тяжести коронавирусной инфекции.

Выводы

Таким образом, при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у больных с COVID 19 поражение печени носит многофакторный характер и может быть вызвано прямым цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тяжелой гипоксией или лекарственным поражением.

По данным нашего исследования поражение печени при коронавирусной инфекции COVID 19 наблюдалось у 32% пациентов.

Изменения печеночных тестов имели гепатоцеллюлярный тип поражения в 95% случаев и в 5% – смешанный тип повреждения печени, характерный для тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Обнаружена слабая корреляционная зависимость между уровнем АЛТ при поступлении и степенью тяжести заболевания.

Обнаружена слабая отрицательная корреляционная зависимость между количеством тромбоцитов и степенью тяжести заболевания в процессе лечения.

Литература / References:

Источник удаленного доступа:

1. Zhang C, Shi L, Wang F.S Liver injury in COVID-19: management and challenges. Доступно по:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/>. Ссылка активна на 18.03.2023.

2. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May; 5(5):428–430. Доступно по:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/>.

Статья из журнала:

3. Винокуров А. С. и др. COVID-19. Поражение печени—особенности визуализации и возможные причины // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – №. 3. – С. 26-36.

4. Журкин К.И., Журкин И.Г., Губанова Г.В., Шеметова Г.Н. Выявление поражения печени и оценка выраженности цитолитического синдрома у амбулаторных пациентов с COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 131.

5. Ибраева Ж. Б. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 и поражение печени // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – №. 9. – С. 17-21.

6. Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г., Федоров И. Г. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №. 3 (53). – С. 188-197.

7. Сандлер Ю. Г. и др. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №. 15. – С. 18-23.

8. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А., Филь Т.С., Бакулина Н.В. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи // МС. 2021. №5.

9. Плотникова Е. Ю. и др. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19 // Медицинский совет. – 2021. – №. 5. – С. 84-91.

10. Маев И. В. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 8. – С. 4-11.

11. Кравчук, Ю. А. Особенности ведения пациентов с заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19 / Ю. А. Кравчук // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 3. – С. 57-62.

12. Ахмедов В. А., Бикбавова Г. Р., Хомутова Е. Ю. Особенности состояния печени на фоне новой инфекции COVID-19 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16. – №. 3. – С. 343-348.

13. Лялюкова Е. А. и др. Поражения печени при COVID-19: патогенез и лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 3 (187). – С. 178-185.

14. Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) // The scientific heritage. – 2020. – №. 49-2. – С. 49-58.

15. Петров В. И. и др. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – №. 4 (76). – С. 9-15.

16. Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой

коронавирусной инфекцией COVID-19. // Клиническая медицина. 2021;99(1):63-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>.

17. Пинчук Т. В. и др. Механизмы поражения печени при COVID 19 // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 1. – №. 19. – С. 39-46.

18. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). // Медицинский совет. 2021;(15):110-121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.

19. Мнацаканян М. Г. и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №. 4. – С. 427-430.

20. Никитин И. Г. и др. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – №. 6. – С. 412-421.

21. Суркова Е. Ю., Мосина Л. М., Есина М. В. К вопросу о некоторых патогенетических особенностях поражения печени при COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №. 3. – С. 188.

САВЕЛЬЕВА Н.А.

**ВЛИЯНИЕ *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* НА РАЗВИТИЕ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

Кафедра микробиологии и вирусологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

SAVELEVA N.A.

**INFLUENCE *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* ON THE
DEVELOPMENT OF SQUAMOUS-LOBE CANCER OF THE
OROPHARYNGEAL ZONE**

Department of microbiology and virology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: c.B.S., associate Professor O.M. Soboleva

Введение

По статистике, изложенной в Глобальном докладе ВОЗ о состоянии здоровья полости рта (2022), онкологические заболевания полости рта занимают 13-е место среди наиболее частых видов рака [1]. Описанная патология актуальна и для России. Распространенность рака глотки в РФ постоянно увеличивается, и, по данным 2021 г., нам известно о 396,3 случаях на 100 тыс. населения, что на 4,4 % больше по сравнению с 2020 г. Несмотря на визуальную локализацию данной нозологической формы, процент ее выявления на ранних стадиях (первой и второй) составляет

лишь 48,8%. Остальные же формы диагностируются, когда заболевание приобретает тяжелое течение, дальнейшие прогнозы неблагоприятны, и специалисты вынуждены прибегать к агрессивным видам противоопухолевого лечения [2].

Плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны (рак головы и шеи) - это злокачественные изменения многослойного плоского эпителия, который выстилает слизистые оболочки ротовой полости и глотки. Процесс отличается интенсивной инвазивностью, быстрым метастазированием в шейные лимфоузлы и характеризуется различным течением в зависимости от присутствия в микроокружении вируса папилломы человека, который, как предполагается, связан с бактериальной микрофлорой полости рта [3-5].

Несмотря на недостаточную изученность вопроса, большинство исследователей уже утвердилось в том, что помимо образа жизни, генетически обусловленных особенностей организма, экологического состояния внешней среды, основным этиологическим фактором плоскоклеточной опухоли ротовых слизистых является микрофлора ротоглотки [6]. Само понятие микрофлоры полости рта очень обширно: оно включает в себя бактериальные биоценозы, вирусы, грибы и простейших. Имея общие сведения о влиянии всего ротового биоценоза на развитие плоскоклеточного рака, мы постановили **целью исследования** изучить роль конкретного микроорганизма-симбионта *Fusobacterium nucleatum* в развитии патологического процесса плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Проанализированы особенности строения *Fusobacterium nucleatum*, ее факторы патогенности, взаимодействие с микрофлорой полости рта и ее влияние на развитие рака орофарингеальной зоны.

Результаты

Мутуализм Fusobacterium nucleatum как канцерогенный фактор

F. nucleatum (палочка Плаута)- грамотрицательная бактерия веретенообразной формы. Полиморфна, но чаще всего обнаруживается в виде толстых длинных палочек с заостренными концами размером 0,5-1 на 2-3 мкм. Не образуют споры и капсулы, не имеют жгутиков [7-8]. Является анаэробным симбионтом ротовой полости человека, также обнаруживается среди представителей кишечной микрофлоры. Отмечается, что *F. nucleatum* - второй по частоте выявления вид в биопленках зубного налета. Причем его содержание в ротовой полости относительно постоянно и составляет 25% от всей микрофлоры [9]. Основная причина этого заключается в том, что палочки Плаута необходимы для связывания первичных колоний бактерий, запускающих процесс образования налета на поверхности зубов (*Streptococcus* spp) и вторичных,

которые ферментируют продукты жизнедеятельности ранних колоний (*Porphyromonas gingivalis*) [10].

Связь между фузобактерией и стрептококком поддерживается за счет взаимодействия фузобактериального адгезина RadD со стрептококковыми адгезинами SpaP и Aid1, а также фузобактериального фактора SpaAc мембраной стрептококка.

Связывание с бактерией *P. Gingivalis* происходит благодаря адгезинам Fap2, RadD, FomA мембраны *F. Nucleatum* [7]. Кроме того, *P. gingivalis* чувствительна к пониженным значениям pH, а палочка Плаута в свою очередь дезаминирует глутамат и аспартат с освобождением аммония, который приближает водородный показатель среды к щелочному. Таким образом, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности порфиромонады ротовой полости. Кроме того, во всех пробах, где обнаруживалась *P. gingivalis*, исследователи выявляли и фузобактерию. Это говорит о том, что палочка Плаута может быть необходимой для колонизации *P. gingivalis* [7]. Мы обращаем особое внимание на взаимодействие данных микроорганизмов, так как *P. gingivalis* является не только возбудителем пародонтита, но и инициирует начало ракового процесса орофарингеальной зоны. Логично предположить, что роли бактерий в патогенезе онкообразований так же связаны. Однако исследование, изложенное в статье [11] утверждает, что чистая культура *F. nucleatum* имеет большее значение для прогрессирования онкопроцесса, чем ее коагрегация с порфиромонадой.

Также с точки зрения канцерогенности интересно взаимодействие *F. nucleatum* и *Candida albicans*. Их связь поддерживается фузобактериальным адгезином RadD. *C. albicans* обладает ферментом алкогольдегидрогеназой, катализирующим образование ацетальдегида из этанола, который в свою очередь способствует развитию рака слизистых ротовой полости. А поскольку палочка Плаута поддерживает жизнедеятельность колоний кандид, их количество будет прямо пропорционально количеству фузобактерий. Таким образом, *F. nucleatum* создает благоприятные условия для большего воздействия канцерогенного ацетальдегида на ткани орофарингеальной зоны и косвенно повышает риск плоскоклеточного канцерогенеза [12].

Fusobacterium nucleatum и выживаемость опухоли

F. nucleatum способна связывать TOLL-подобные рецепторы (TLR) слизистой полости рта [13]. Эволюционно их основная функция заключается в связывании консервативных структур патогенных микроорганизмов (PAMP – pathogen associated molecular patterns). Комплекс PAMP и TLR запускает врожденный иммунный ответ. При этом активируется фактор NF- κ B, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (tnF α , IL1, IL6 и др.) и хемокинов (MCP1, MCP3, GM-CSF и др.). Иными словами, данные рецепторы обуславливают

воспалительный процесс как фактор борьбы с инфекционными микроорганизмами. Однако их роль не так однозначна. Дело в том, что любые хронические инфекции и воспалительные процессы стимулируют онкогенез. А при активации TOLL-подобных рецепторов как раз происходит поддержание воспалительной реакции за счет экспрессии фактора α FkB. Кроме того, при связывании рецептора фузобактерией активируются циклин D1 и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), которые участвуют в росте и инвазивности опухоли полости рта [11]. Связанные TLR так же усиливают передачу сигналов по IL-6-STAT3 пути, что чревато гиперактивацией STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) - сигнального белка и активатора транскрипции, обеспечивающего ответ клетки на сигналы от рецепторов интерлейкинов и факторов роста. Он существует в виде мономера в цитоплазме клеток. Ученые рассматривают его как ключевой медиатор, способствующий прогрессу онкологических заболеваний полости рта [14]. Описанный белок контролирует экспрессию генов, ответственных за подавление апоптоза и управление пролиферацией, ангиогенезом, метастазированием и инвазией. Иначе говоря, он позволяет перечисленным генам воплощать свои функции в полном объеме. Как следствие, пораженные клетки не подвергаются апоптозу, и, более того, продолжают свою пролиферацию - происходит разрастание опухоли. Образование новых сосудов способствует снабжению новообразования кислородом, факторами роста, гемостатическими факторами и др., что благоприятно для его развития. При этом облегчается возникновение вторичных очагов опухолевого роста и ее распространение в соседние ткани.

Fusobacterium nucleatum способствуют подавлению противоопухолевого иммунного ответа

Иммунные клетки организма играют ключевую роль в сдерживании онкогенеза. Наибольший вклад в этот процесс вносят Т-клетки - они обнаруживают опухолеассоциированные антигены и запускают иммунную реакцию [15].

Исследования показывают, что палочка Плаута способна манипулировать иммунным микроокружением опухоли [16]. Отмечается, что бактерии способствуют повышению содержания супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) в микросреде новообразования. Миелоидные супрессоры - клетки костного мозга миелоидного происхождения. Изначально миелоидные предшественники мигрируют в кровеносное русло, где дифференцируются в зрелые формы - макрофаги, дендритные клетки и т.д. Однако в микроокружении опухоли их дифференцировка блокируется, и они становятся супрессорными формами. Их особенность заключается в том, что они ингибируют противоопухолевый иммунитет. Это происходит за счет нескольких механизмов: истощение питательных веществ (аргинина, L-цистеина и

т.д.) для Т-лимфоцитов, генерирование окислительного стресса путем производства активных форм кислорода и азота, создания препятствия для перемещения лимфоцитов из-за снижения экспрессии специфических рецепторов, подавления активности НК-клеток. Существуют предположения, что сами опухолевые клетки орофарингеальной зоны способны «вербовать» будущие миелоидные супрессоры. В ходе исследований выяснилось, что в этом процессе задействованы цитокины GM-CSF + IL-6. И, как было сказано выше, фузобактерии, связываясь с TOLL-подобными рецепторами, активируют продукцию как IL6, так и GM-CSF [17].

Кроме того, в процессе подавления иммунного ответа становится значимым фузобактериальный протеин FadA. Помимо описанной функции создания связи между микроорганизмами в биопленках, белок связывается с ингибирующим рецептором TIGIT [8]. Это белковый рецептор, который локализуется на натуральных киллерах и некоторых Т-лимфоцитах. Изначально его функция заключается в том, чтобы снижать активность иммунных клеток во избежание слишком обширного фагоцитоза и сохранения здоровых клеток организма. Однако данный, казалось бы, превентивный механизм оказывается благоприятным для онкогенеза при связывании сFadA.

Обсуждение

Итак, противоопухолевая терапия все еще совершенствуется: онкогенез – тот процесс, механизмы возникновения и прогресса которого не известны до конца. Таким образом, врачам приходится работать не с этиологической причиной, а со следствием внутриклеточных нарушений. И освещение канцерогенных механизмов влияния палочки Плаута на организм человека приоткрывает завесу причинно-следственной связи происхождения заболевания. Разумеется, жизнедеятельность *F. nucleatum* является лишь одним из факторов развития карциномы орофарингеальной зоны, однако изучая комплекс взаимодействий бактерии и макроорганизма, ученые приближаются к причинам онкогенеза, а значит могут работать с заболеванием превентивно. Исходя из освещенных в настоящей работе канцерогенных механизмов воздействия палочки Плаута, предположим основные направления профилактики и лечения плоскоклеточного рака головы и шеи.

Логично стремиться к сокращению численности колоний фузобактерий в ротовой полости, чтобы избежать ее коагрегации с другими канцерогенными микроорганизмами. Такой результат наблюдается при использовании метронидазола [18]. Основная проблема такого лечения заключается в том, что возможности антибиотиков продолжают истощаться всвязи с появлением резистентных штаммов и в принципе их неправильного применения. Однако если воздействовать на слизистую антибиотиком местно через полоскания полости рта,

резидентная микрофлора, например, кишечника не будет нарушена и при этом получится сдерживать прогрессию онкогенеза. В качестве профилактики плоскоклеточной карциномы достаточно соблюдать гигиену ротовой полости, очищать зубы от зубного налета различными способами (механическая чистка, полоскание), избегать курения и повреждения слизистых оболочек, отслеживать общее соматическое состояние организма.

Кроме того, возможно проводить блокировку рецепторов TIGIT, о которых говорилось ранее, анти-TIGIT антигенсвязывающими белками. Поскольку фузобактериальный адгезин FadA имеет сродство к TIGIT, целесообразно изменять его конформацию путем спровоцированных мутаций. Таким образом, адгезин не будет распознаваться ингибиторными рецепторами и не нарушит активность Т-клеток. Затем такие ослабленные штаммы могут быть использованы для экспрессии противоопухолевых агентов, предполагается, что они помогут выработать противоопухолевый иммунитет [9]. Ученые пришли к выводу, что подобным образом возможно инактивировать и адгезин Far2. Помимо коагрегации микроорганизмов, он способен связываться с Gal-GalNAc на раковых клетках. Так карцинома колонизируется *F. nucleatum*, которые создают благоприятные условия для ее прогрессии. Иными словами, работая с фузобактериальными адгезинами, в первую очередь, возможно избежать образования биопленки и синергетического взаимодействия микроорганизмов в процессе онкогенеза ротоглотки и снизить влияние самой палочки Плаута непосредственно на онкоклетки. Уже исследуются кандидатные вакцины, содержащие штаммы с инактивированным Far2 и отмечается их положительное терапевтическое действие [12].

Выводы

Взаимосвязь *F. nucleatum* и развития плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны тщательно изучается уже не один год. Несмотря на это, достигнуть полного понимания вопроса так и не удастся. Ученым важно понять, являются ли палочки Плаута инициаторами онкогенеза или лишь вторично присоединяются к течению заболевания и поддерживают его. Но даже так, канцерогенность микроорганизма не подвергается сомнениям. Также известно, что *F. nucleatum* - постоянный симбионт ротовой полости человека, поэтому важно понять, какие конкретно факторы делают микроорганизм триггером канцерогенеза. Разумеется, здесь уместно говорить о влиянии курения, гигиены питания, состояния полости рта, общей генетической предрасположенности, однако сам механизм перестройки деятельности фузобактерии неизвестен. Потому мы находим важным писать научные статьи для освещения этого вопроса и привлечения внимания к феномену канцерогенного влияния *F. nucleatum*.

Мы выбрали тактику сужения предмета исследования и решили рассмотреть не всю микрофлору ротовой полости в целом, а только

отдельного ее представителя. Так мы можем более конкретно структурировать уже известные данные, изучить проведенные исследования и на их фоне строить свои гипотезы о причинно-следственной связи между прогрессией плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны и увеличением численности палочки Плаута. А, как известно, большинство гипотез рано или поздно приводят к экспериментальным исследованиям, в ходе которых мы получаем все больше и больше данных для дальнейшего понимания процессов.

Литература/ References:

1. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. 2022.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. С. 1-239.
3. Taketoshi Mizutani, Aya Ishizaka, Michiko Koga, Takeya Tsutsumi and Hiroshi Yotsuyanagi. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses*. 2022. Vol. 14. P. 950.
4. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки. *Онкология*. 2021. Т. 10. С. 47-53.
5. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Исаев П.А., Раджапова М.У., Дербуггов Д.Н., Полькин В.В. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны. *Радиационный риск*. 2010. Т. 19. С. 72-79.
6. Elinav E, Nowarski R, Thaiss C, Hu B, Jin C, Flavell R. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2014. Vol. 11. P. 759-71.
7. Mike A Curtis, Patricia I Diaz, Thomas E Van Dyke. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 83. P. 14-25.
8. Emily McIlvanna, Gerard J. Linden, Stephanie G. Craig, Fionnuala T. Lundy, Jacqueline A James. *Fusobacterium nucleatum* and oral cancer: a critical review. *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21. P. 1212
9. Tamar Alon-Maimon, Ofer Mandelboim, Gilad Bachrach. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. *Periodontol 2000*. 2022. Vol. 89. P. 166-180.
10. Bruno P. Lima, Wenyuan Shi, Renate Lux. Identification and characterization of a novel *Fusobacterium nucleatum* adhesin involved in physical interaction and biofilm formation with *Streptococcus gordonii*. *Microbiologyopen*. 2017. Vol. 6. P. 444
11. Gallimidi A. B., Fischman S., Revach B, Bulvik R, Maliutina A., Rubinstein A. M., Nussbaum G, Elkin M. Periodontal pathogens

Porphyromonasgingivalis and *Fusobacteriumnucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*. 2015. Vol. 8. P. 22613-23.

12. Alnuaimia A. D., Wiesenfeld D., O'Brien-Simpson N. M., Reynolds E. C., McCullough M. J. Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol*. 2015. Vol. 51. P. 139–145

13. Se-Ra Park, Dong-Jae Kim, Seung-Hyun Han, Min-Jung Kang, Jun-Young Lee, Yu-Jin Jeong, Sang-Jin Lee, Tae-Hyoun Kim, Sang-Gun Ahn, Jung-Hoon Yoon, Jong-Hwan Park. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by *Fusobacteriumnucleatum* and *Aggregatibacteractinomycetemcomitans* in macrophages. *Infect Immun*. 2014. Vol. 82. P. 1914-20.

14. Daniel E. Johnson, Rachel A. O'Keefe, Jennifer R. Grandis. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *NatRevOncol*. 2019. Vol. 15. P. 234-248.

15. DmitryGabrilovich. Ответ организма на опухоли. Справочник MSD. 2022.

16. Kostic A. D., Chun E., Robertson L., Glickman J. N., Gallini C. A., Michaud M., Clancy T. E., Chung D. C., Lochhead P., Hold G. L., el-Omar E. M., Brenner D., Fuchs C. S., Meyerson M., Garrett W. S. *Fusobacteriumnucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013. Vol. 14. P. 207-15

17. Пономарев А. В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика. *Immunology*. 2016. Т. 37. С. 47-50.

18. Parhi L., Alon-Maimon T., Sol A., Nejman D., Shhadeh A., Fainsod-Levi T., Yajuk O., Isaacson B., Abed J., Maalouf N., Nissan A., Sandbank J., Yehuda-Shnaidman E., Ponath F., Vogel J., Mandelboim O., Granot Z., Straussman R., Bachrach G. Breast cancer colonization by *Fusobacteriumnucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*. 2020. Vol. 11. P. 1-12.

19. Caitlin A. Brennan, Wendy S. Garrett. *Fusobacteriumnucleatum* — symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol*. 2019. Vol. 17. P. 156-166.

20. Huang R., Li M., Gregory R.L. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*. 2011. Vol. 2. P. 435-44.

21. Amani M. Harrandah, Sasanka S. Chukkapalli, Ann Progulske-Fox, Edward K. L. Chan. *Fusobacteria* modulate oral carcinogenesis and promote cancer progression. *Oral Microbiol*. 2021. Vol. 13. P. 1849493.

Проблемы медицины и биологии: Научные литературные обзоры и статьи: материалы
Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов
Кемерово, 20-21 апреля 2023 г.

СОЛОДОВНИКОВА А. О., РУБАШКО А. В., ВИТОВСКИЙ А. А.

**ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ,
КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДА COVID 19**

*Кафедра эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к. м. н., доцент О. И. Пивовар

SOLODOVNIKOVA A. O., RUBASHKO A. V., VITOVSKY A. A.

**OBESITY AND DIABETES MELLITUS
AS PREDICTORS OF SEVERITY AND OUTCOME OF COVID 19**

*Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O. I. Pivovar

Введение

В 2020 году мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией. В данных условиях оказалось актуальным определить зависимость между тяжестью течения COVID-19 у пациентов с коморбидными состояниями, такими как сахарный диабет 2 типа и ожирение, учитывая, что сахарный диабет 2 типа является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире.

По данным научной литературы, пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19 [1].

Цель исследования – оценить тяжесть течения заболевания новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID 19, госпитализированных на лечение в Кузбасскую клиническую инфекционную больницу в 2021 году. В исследование включено 50 больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением (основная группа) и 50 пациентов без сопутствующей данной патологии (контрольная группа). Средний возраст (М) у пациентов в основной группе – $54 \pm 14,38$ (межквартильный интервал (МИ) 21-78), в контрольной группе М – $41 \pm 15,57$ (МИ 18-76).

При изучении историй болезней были проанализированы следующие показатели: общий клинический анализ крови; биохимический анализ крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок (СРБ)); коагулограмма (фибриноген, Д-димер); а также уровень сатурации SpO₂. Были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной

клетки и назофарингеальный мазок на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для проведения статистической обработки использовалась программа Microsoft Excel 2019. Количественные признаки представлены в виде среднего значения (М) и среднеквадратического отклонения (δ), оценка разности производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные признаки представлены процентами, оценка разности проводилась с помощью χ^2 -Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке принимали равным 0,05.

Результаты

По степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции в основной группе преобладали среднетяжелые и тяжелые формы (74,0% и 20%, соответственно). В контрольной группе статистически чаще наблюдалось легкое течение COVID-19, по сравнению с основной группой (28% и 6% случаев, соответственно, $\chi^2=4,652$ $p=0,035$), среднетяжелое – в 66% и легкое течение – в 6% случаев.

При анализе коморбидности у пациентов основной группы получены следующие данные: 7 пациентов с ожирением (14% случаев), 13 – с СД 2 типа (26% случаев) и 30 пациентов (60% случаев) – с сочетанной патологией (СД 2 типа и ожирение). В данной группе ожирение 1-й степени наблюдалось у 16 пациентов (32% случаев), 2-й степени – у 13 (26% случаев) и 3-й степени – у 8 пациентов (16% случаев). В контрольной группе масса тела пациентов была в пределах нормы (М индекса массы тела – 23,9).

Продолжительность заболевания у больных с коморбидностью в отличие от контрольной группы составила 23 дня (МИ 10-67) против 18 дней (МИ 8-33); $p=0,004$.

Среднее значение сатурации SpO₂ у пациентов основной группы со средней степенью тяжести COVID-19 составило 92% против 95% контрольной группы ($p=0,107$), при тяжелом течении – 87% и 91% соответственно ($p=0,075$).

У больных основной группы в сравнении с контрольной достоверно чаще регистрировалась интерстициальная пневмония (84% против 62%, $p=0,036$). По степени поражения легких (КТ-признакам) у больных основной группы выявлено: КТ 1 степени – у 16 (32% случаев) пациентов, КТ 2 степени – у 19 (38%), КТ 3 степени – у 5 (10%), КТ 4 степени – у 6 (12%) пациентов, у 4 (8%) пациентов пневмония не наблюдалась.

В контрольной группе у 19 пациентов (38% случаев) интерстициальная пневмония не регистрировалась. Степень поражения легких при развитии пневмонии распределена следующим образом: КТ-1 степени – у 18 пациентов (36%), КТ 2 степени – у 11 (22%), КТ 4 степени – у 2 (4%) больных.

Следует отметить, что развитие пневмонита КТ 2 степени достоверно чаще наблюдалось у пациентов основной группы в сравнении с контрольной (38% против 22% случаев; $\chi^2=5,001$, $p=0,0479$.)

У больных основной группы при среднем течении коронавирусной инфекции статистически значимо чаще возникала потребность в кислородотерапии – в 40,5% случаев (скорость потока кислорода в среднем составила 5 л/мин) против 15% случаев контрольной группы (средняя скорость потока кислорода – 3 л/мин); $\chi^2=4,105$, $p=0,048$. У всех пациентов тяжелой степени тяжести в обеих группах проводилась оксигенотерапия (скорость потока кислорода от 6-9 л/мин).

Получены статистически значимые различия в группах по уровню СРБ: в основной группе $M = 65,01$ мг/л (МИ 3-289,7 мг/л) против $M = 50$ мг/л контрольной группы (МИ 4,4-146,5 мг/л); $p=0,0209$.

При анализе показателей коагулограммы у пациентов основной группы M фибриногена составило 3,27 г/л, (МИ 1,5-4,7 г/л); в контрольной группе – 3,03 г/л (МИ 1,8-4,4 г/л); $p=0,160$.

Следует отметить, что в основной группе при тяжелой степени течения COVID-19 наблюдалось значительное статистически значимое увеличение уровня Д-димера – $M 797$ нг/мл (МИ 610-1000 нг/мл) против 550 нг/мл контрольной группы (МИ 500-600 нг/мл); $p=0,017$. Статистически значимых различий уровня Д-димера при средней степени тяжести заболевания в обеих группах не выявлено ($M 390$ нг/мл и 350 нг/мл соответственно, $p=0,75$).

При изучении параметров системного гомеостаза с целью оценки интенсивности системного воспаления были определены параметры гемограммы. В основной группе среднее значение абсолютных показателей системного гомеостаза было зарегистрировано следующим: лейкоцитов – $9,4 \times 10^9$ /л (МИ 4,3-20,3 $\times 10^9$ /л); тромбоцитов – $223,2 \times 10^9$ /л (МИ 73-414 $\times 10^9$ /л); СОЭ – 27,1 мм/час (МИ 3-88,3 мм/час). В контрольной группе: лейкоцитов – $8,7 \times 10^9$ /л (МИ 2,6-20,6 $\times 10^9$ /л); тромбоцитов – $255,3 \times 10^9$ /л (МИ 97-559 $\times 10^9$ /л); СОЭ – 17,0 мм/час (МИ 2-52 мм/час).

При сравнении основной и контрольной группы, не было получено статистически достоверных различий по частоте развития лейкопении (12% против 8% соответственно; $\chi^2=10,895$, $p=0,866$). Лимфопения у пациентов с коморбидностью наблюдалась статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (в 50% случаев против 34%; $\chi^2=2,638$, $p=0,191$). Более выраженная лимфопения регистрировалась у пациентов основной группы с тяжелой формой COVID-19 в сравнении с контрольной ($0,77 \times 10^9$ /л и $1,3 \times 10^9$ /л соответственно, $p=0,0501$). Тромбоцитопения менее $1,0 \times 10^9$ /л в основной группе регистрировалась статистически значимо чаще, чем в контрольной (10% против 2%; $\chi^2=4,791$, $p=0,031$).

По уровню глюкозы получены статистически значимые различия при поступлении у больных средней степени тяжести COVID-19: среднее

значение 10,48 ммоль/л в основной группе (МИ 4,8-29,7 ммоль/л) против 5,38 ммоль/л контрольной группы (МИ 4,3-6,8 ммоль/л); $p=0,045$. У больных с тяжелой формой также были выявлены достоверные различия по гипергликемии в группах: в основной группе $M = 11,55$ ммоль/л (МИ 8,5-13,7 ммоль/л) против 6,56 ммоль/л контрольной (МИ 5-8,6 ммоль/л); $p=0,0382$.

При оценке уровней биохимических маркеров повреждения печени получены следующие данные: в основной группе среднее значение АСТ – 36,9 Ед/л (МИ 14-80), АЛТ – 42,6 Ед/л (МИ 11,2-105,9 Ед/л); в контрольной группе M АСТ – 42,3 Ед/л (МИ 13,1-117 Ед/л), АЛТ – 62,4 (МИ 9-261,3 Ед/л).

При этом, нами установлено, что в основной группе статистически значимо чаще наблюдалось повышение уровня АЛТ выше референсных значений в сравнении с контрольной (62% случаев против 52% соответственно; $\chi^2=8,223$, $p=0,045$). Повышение уровня АСТ в основной группе – в 48% против 42% случаев контрольной; $\chi^2=6,447$, $p=0,293$.

У исследуемых пациентов был диагностирован гематофагоцитарный синдром, развивающийся при коронавирусной инфекции COVID 19 в разгар заболевания на основании – стойкой лихорадки, снижения уровня сатурации ниже нормы, повышения уровня СРБ, АЛТ, АСТ, Д-димера, лимфопении, инструментальных методов обследования (более 25% поражение легких по данным МСКТ). Гематофагоцитарный синдром статистически значимо чаще развивался у пациентов основной группы по сравнению с контрольной (в 48% случаях против 36%; $\chi^2=5,001$, $p=0,0479$). Для лечения гематофагоцитарного синдрома больным применялась упреждающая терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами интерлейкина-6 или блокаторами янус-киназ).

Обсуждение

По данным научной литературы, пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19. В исследованиях китайских ученых Guan W., Liang W. показано, что сахарный диабет (СД) является независимым предиктором поступления в отделение интенсивной терапии или инвазивной вентиляции легких или смерти во время COVID-19 (отношение рисков 1,59; 95% ДИ 1,03-2,45) [2]. Морбидное ожирение также значимо повышает риск необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19, а именно – в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,3-3,2; $p < 0,02$) в сравнении с пациентами с меньшим ИМТ [3].

В работах Демидовой Т. Ю. установлены взаимосвязи сахарного диабета 2 типа с течением и исходами COVID-19 в зависимости от клинико-лабораторных показателей и сопутствующих заболеваний [4]. В

исследование вошли 1753 пациента, из которых 311 (17,7%) пациентов имели сахарный диабет 2 типа. Авторы установили, что смертность от COVID-19 при наличии сахарного диабета достоверно выше (16,1% против 7,4%, $p < 0,001$).

По данным исследований Андреевой А. А. с соавторами известно, что сочетание сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии увеличивает риск смертности COVID-19 в несколько раз [5].

В нашем исследовании у пациентов с COVID-19 на фоне ожирения и СД 2 типа регистрировались значительно чаще среднетяжелые и тяжелые формы заболевания в сравнении с группой без коморбидности. Продолжительность заболевания у больных с коморбидностью в отличие от контрольной группы составила 23 дня (МИ 10-67) против 18 дней (МИ 8-33); $p = 0,004$.

Нами установлено, что развитие интерстициальной вирусной пневмонии КТ 2 степени, как проявление COVID-19 достоверно чаще наблюдалось у пациентов с СД 2 типа и ожирением в сравнении с контрольной группой (38% против 22% случаев; $\chi^2 = 5,001$, $p = 0,0479$.)

У больных с коморбидностью даже при среднем течении коронавирусной инфекции статистически значимо чаще возникала потребность в кислородотерапии – в 40,5% случаев (скорость потока кислорода в среднем составила 5 л/мин) против 15% случаев контрольной группы (средняя скорость потока кислорода – 3 л/мин); $\chi^2 = 4,105$, $p = 0,048$.

В научных работах Vode B., Garrett V. показано, что при тяжелом течении COVID-19 целевой уровень гликемии может быть 7,8-11,9 ммоль/л. Неконтролируемое повышение уровня глюкозы крови на каждые 2 ммоль/л увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 на 15% [6].

В нашей работе в сравниваемых группах получены статистически значимые различия по уровню гипергликемии при поступлении в стационар. У больных средней степени тяжести COVID-19: среднее значение глюкозы 10,48 ммоль/л в основной группе (МИ 4,8-29,7 ммоль/л) против 5,38 ммоль/л контрольной группы (МИ 4,3-6,8 ммоль/л); $p = 0,045$. У больных с тяжелой формой также были выявлены достоверные различия по гипергликемии в группах: в основной группе М – 11,55 ммоль/л (МИ 8,5-13,7 ммоль/л) против 6,56 ммоль/л контрольной (МИ 5-8,6 ммоль/л); $p = 0,0382$.

По результатам исследований Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., и др. установлено, что основными факторами риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 являются концентрация повышения уровня интерлейкина, С-реактивного белка, ферритина и Д-димера в том числе [7]. В работе Дорохиной Е. В. получено, что при COVID-19 уровень Д-димера крови значительно повышается, отражая степень активности патологического процесса и риск легочного фиброза [8].

Нами получены статистически значимые различия в группах по уровню СРБ: в основной группе $M = 65,01$ мг/л (МИ 3-289,7 мг/л) против $M = 50$ мг/л контрольной группы (МИ 4,4-146,5 мг/л); $p=0,0209$. Установлено, что в основной группе при тяжелой степени течения COVID-19 наблюдалось значительное статистически значимое увеличение уровня Д-димера – $M = 797$ нг/мл (МИ 610-1000 нг/мл) против 550 нг/мл контрольной группы (МИ 500-600 нг/мл); $p=0,017$.

Лимфопения у пациентов с COVID-19 и коморбидностью регистрировалась статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (в 50% случаев против 34%; $\chi^2=2,638$, $p=0,191$).

Гематофагоцитарный синдром, возникающий при коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой разновидность цитокинового шторма, при котором происходит патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, «дисрегуляция» синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также маркеров воспаления. Лабораторными критериями развития данного состояния являются: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов, повышение уровня СРБ (более 75 мг/л), АЛТ, АСТ сыворотки крови, значительное повышение Д-димера гиперфибриногенемия [9].

Проведена оценка развития гематофагоцитарного синдрома, возникающего при коронавирусной инфекции COVID 19 у пациентов обеих групп на основании: стойкой лихорадки, снижения уровня сатурации, повышения уровня СРБ, АЛТ, АСТ, Д-димера, лимфопении, более 25% поражение легких по данным МСКТ. По данным нашего исследования гематофагоцитарный синдром статистически значимо чаще развивался у пациентов с COVID 19 на фоне коморбидности по сравнению с контрольной группой (в 48% случаях против 36%; $\chi^2=5,001$, $p=0,0479$), для лечения которого была назначена упреждающая терапия биологическими препаратами (ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы янус-киназ).

Выводы

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции COVID-19 коморбидная патология – сахарный диабет 2 типа и ожирение являются предикторами тяжелого течения заболевания.

В нашем исследовании у пациентов с коморбидными состояниями статистически значимо чаще развивалась интерстициальная вирусная пневмония, поражение легких по КТ 2 степени и возникала потребность в кислородотерапии.

Гематофагоцитарный синдром статистически значимо чаще развивался у пациентов с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения по сравнению с контрольной группой для лечения которого

применялась упреждающая терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы янус-киназ).

Литература / References:

Статья из журнала:

1. Лялюкова Е. А., Долгалёв И. В., Чернышева Е. Н., Друк И. В., Коновалова Г. М., Лялюков А. В. Поражения печени при Covid-19: патогенез и лечение. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 178-185. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185.
2. Guan W., Liang W., Zhao Y., Liang H., Chen Z., Li Y. Comorbidity and its impact on 1590 patients with covid-19 in China: a nationwide analysis // Eur Respir J. – 2020: 2000547.
3. Suleyman G., Fadel R. A., Malette K. M., et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit // JAMA Netw Open. 2020; 3 (6): e2012270. Published 2020 Jun 1. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020. – 12270.
4. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., и др. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. – 20(1):2750. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2750>.
5. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 // Доктор.Ру. – 2021; 20(2): С. 11-20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20.
6. Bode V., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // J. Diabetes Sci. Technol. 2020. – 14(4):813-21. DOI:10.1177/1932296820924469.
7. Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., и др. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование) // Клиническая практика. 2021. – 12(1). – С. 5-15. doi:10.17816/clinpract6355.
8. Дорохина Е.В., Салухов В.В. Методология комплексной оценки коагуляционных осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. – Т.40. №.S1-3. – С. 85-92.
9. Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. // Клиническая медицина. – 2021: 99 (1). – С. 63-67.

ТИУНОВА К.Р.

ЛЕЧЕНИЕ АЛОПЕЦИИ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*Кафедра эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – Н.И. Галимова

TIUNOVA K. R.

TREATMENT OF ALOPECIA AFTER COVID-19 INFECTION

*Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: N.I. Galimova

Введение

Алопеция – заметное полное или частичное выпадение волос на коже головы или туловища. SARS-CoV-2 мутирует слишком быстро, адаптируясь к иммунному ответу, вырабатываемому существующими вакцинами, что повышает его заразность. Вирус нарушает работу врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета, что спазмирует сосуды волосистой части кожи головы. В результате сильного или продолжительного стресса от болезни сосуды практически полностью сужаются и после этого сокращается приток крови. Интенсивное выпадение начинается через 2–3 месяца после перенесенного стресса. Дефицит аминокислот, витаминов и протеинов приводит к недостаточному питанию волоса через его сеть капилляров сосочка, ведь все свои ресурсы организм тратит на выздоровление и питание обычно ухудшается [1].

При инфицировании коронавирусом происходят не только поражение волос, но и кожи: воспалительные (экзантематозные) высыпания, крапивница, сливающаяся полиморфная эритематозно-макулопапулезная сыпь, папуловезикулярная экзантема, пурпура, ретикулярное ливедо, акральные высыпания (похожие на обморожение), васкулоподобные высыпания и васкулиты [2,3].

Выпадение волос возникает из-за нарушения цикла роста волос. В норме 85–90% волос находится в стадии анагена, до 2% — в периоде катагена и 10–15% — в телогене. Алопеция у мужчин возникает по линии роста волос, поднимаясь выше, отдаляется от бровей и висков. Волосы становятся светлее и тоньше. У женщин выпадение волос начинается с области пробора. Иногда поредение приобретает вид "рождественской елки", где волосы истончаются и выпадают преимущественно в центральной части. Позже область поредения сужается по ходу пробора, приобретая треугольную форму.

Выпадение волос можно остановить диагностикой причины, изменением режима питания и правильным подбором ухода. Правильно подобранная диета поможет больным с дефицитом железа и витаминов

группы В и голодающим. Правильный подбор шампуня и бальзама по типу кожи головы уменьшает риск возникновения алопеции. Также важно избегать грубого расчесывания, применение плоек и выпрямителей без средства термозащиты, мытья головы под ледяной и горячей водой. С помощью мезотерапии, лазерной терапии, плазмотерапии, криотерапии можно добиться восстановления объема волос, если диета и правильно подобранный уход не улучшают ситуацию[4].

Материалы и методы

Проведён отбор и систематизация информации научных статей научно-исследовательских институтов России и наблюдение за очагами алопеции во время лечения препаратом Dercos Aminexil Intensiv 5.

Результаты

Для нашего исследования были найдены мужчина и женщина, которые после коронавирусной инфекции обнаружили интенсивное выпадение волос. У девушки поредение в области центрального пробора 4 см длиной, шириной 1 см. Через 14 дней алопеция была длиной 4 см и шириной 0,5 см. В конце лечения длина составляла 3 см, ширина 0,3 см. У мужчины гнездовые алопеции на теменной стороне диаметром 5-6 см, на затылочной области диаметром 2 см. В самом начале терапии волос на очагах не было, после 14 дней появились волоски на местах облысения. Лечение пациентов длилось 37 дней и заключалось во втирании препарата первые 5 дней по 1 монодозе, а следующие 16 дней по половине монодозы.

Обсуждение

Dercos Aminexil Intensiv 5- первое комплексное средство, которое действует на всех уровнях: на корни волос, кожу головы и волокно волоса, помогая эффективно бороться с выпадением волос, где у 91% пациентов отмечается уменьшение выпадения волос после душа, у 89% уменьшается в течение дня.

Основным активным веществом нашего выбора стал Аминексил, которому уступает известное средство Миноксидил из-за противопоказаний и побочных эффектов. На уровне луковиц волос Аминексил предотвращает образование соединительной ткани в устьях фолликулов, а стимулирующий микроциркуляцию крови в кожных слоях аргинин обеспечивает луковицы питательными веществами в необходимом для их нормального функционирования количестве. Противопоказание к применению только одно: индивидуальная непереносимость препарата. Побочные эффекты исходят только из-за аллергии на компонент. Миноксидил нельзя использовать до 18 лет, беременным, при покраснении, воспалении, инфицировании и болезненности кожи головы, при аллергической реакции на вещество. Побочные эффекты заключаются в покраснении, зуде, шелушении волосистой кожи головы, гипертрихозе, усилении выпадения волос при отмене или при обычном использовании, повышении или снижении

артериального давления, головокружении, отеках на конечностях, резком увеличении веса. На уровне кожи головы комплекс Октеин и вулканическая минеральная вода заботятся о скальпе, успокаивают его и усиливают естественную защитную функцию кожи. На уровне стержня волоса вещество SP94 и витамины PP и B6 питают и укрепляют волосяные стержни на стадии роста, делая их плотнее и крепче [5].

При умеренном выпадении волос используют одну монодозу в день, 3 монодозы в неделю в течение 6 недель минимум (курс = 1 упаковка x 21 монодоза). При интенсивном выпадении втирают в кожу головы одну монодозу в день в течение 6 недель минимум (курс = 2 упаковки x 21 монодоза). Состав необходимо наносить с помощью массажного аппликатора равномерно по проборам на чистые сухие или влажные волосы утром или вечером [6].

Выводы

Dercos Aminexil Intensiv 5 от Vichy помогает пациентам ускорить восстановление объёма волос после коронавирусной инфекции. Пациенты отмечают после лечения уменьшение выпадения волос после душа и на протяжении всего дня. Аминексил в отличие от Миноксидила не имеет противопоказаний и побочных эффектов, кроме индивидуальной непереносимости, что удобно и безопасно при лечении постковидной алопеции.

Литература

1. Загртдинова Р.М., Ляшенко Н.В., Загртдинова Р.Н. и др. Алопеции: автогенетические и клинические характеристики, методы лечения // Учебное пособие. - г.Ижевск: Издательский отдел ФГБОУ ВО ИГМА, 2016. - С. 78.

2. Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению. Медицинский совет. 2021;(8):77–80. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-77-80.

3. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Славянская Т.А. Кожные проявления COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 9–15. doi 10.22363/2313-0245-2021- 25-1-9-15.

4. Почему выпадают волосы на голове и как с этим бороться // VICHY LABORATOIRES URL: <https://clck.ru/33pyMx>. Ссылка активна на 21 марта 2023.

5. Аминексил от выпадения волос // Моё здоровье URL: <https://moezdorovie.ru/blog/articles/amineksil-protiv-vypadeniya-volos/>. Ссылка активна на 21 марта 2023.

6. VICHY Dercos Aminexil Intensive 5 // VICHY LABORATOIRES URL: <https://www.vichy.ru/dercos-aminexil-intensive-5-sredstvo-protiv-vypadenija-volos-dlja-zhenshin>. Ссылка активна на 21 марта 2023.

**СЕКЦИЯ «СТОМАТОЛОГИЯ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ
ХИРУРГИЯ»**

БУКРЕЕВА А.В.

**ПРОБЛЕМА ПАРАФУНКЦИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
СТОМАТОЛОГИИ**

Кафедра терапевтической стоматологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – ассистент Л.В. Торгашина

BUKREEVA A.V.

**THE PROBLEM OF PARAFUNCTIONS IN THERAPEUTIC
DENTISTRY**

Department of Therapeutic Dentistry

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Assistant L.V. Torgashina

Введение

В терапевтической стоматологии за последние 20 лет участились случаи обращения пациентов с парафункциями, одной из которых является бруксизм, как наиболее пагубный вид. Это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся патологическим сокращением жевательных мышц, наличием в анамнезе невроза различного генеза, нарушениями в эндокринной системе и, проявляющееся щёлканьем в ВНЧС или стискиванием зубов. Бруксизм занимает особое место среди стоматологических заболеваний ввиду трудности диагностики и лечения, входящих в компетенцию врачей разного профиля: стоматолога, отоларинголога, невролога. Е.И.Гаврилов, В.Д.Пантелеев [1] значительную роль в возникновении бруксизма отводят нарушениям окклюзии в виду преждевременных контактов зубов, деформации зубных рядов.

Материалы и методы

Основным для данного исследования является описательный метод, включающий приёмы анализа, наблюдения и абстрагирования. В качестве материалов исследования - изучение научных статей и монографий.

Результаты

Распространенность бруксизма находится в достаточно широком диапазоне (5-90 %); встретиться может в любом возрасте, но в основном у детей, у взрослых - преобладает у мужчин [1]. О.Ю. Хореев (1996) выделил дневной, который не подвергает ткани стиранию и ночной бруксизмы. Ночной бруксизм встречается в 14% у детей и подростков, характеризуется скрежетом зубов, устойчивым сокращением жевательных мышц и истиранием твердых тканей [2].

Обсуждение

Развитие заболевания может быть вызвано двумя причинами. Первая - механические факторы (потеря зубов, неправильное лечение) у пациентов с нарушением в зубных рядах, что заставляет нижнюю челюсть производить аномальные движения [6]. Второй причиной может быть фактор приёма лекарственных средств (снотворное, антидепрессанты, миорелаксанты), заболевания ЦНС, психические расстройства (болезнь Паркинсона, депрессия, ежедневный стресс, тревожные состояния и т.п.). в данной ситуации лечение будет проведено не стоматологом, а врачом-терапевтом или психологом/психиатром [8,10]. Все формы бруксизма сопровождаются силовыми контактами между жевательными поверхностями зубов, что приводит к их патологическому изнашиванию, дефектам и трещинам эмали. Кроме того, такая травма становится одной из главных причин патологии пародонта и прикуса, рецессии десны, воспаления в пульпе и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

Кроме стирания твердых тканей зубов, имеются и другие синдромо-комплексы: возникновение шумов и болей в области ВНЧС, ушей, шеи, головокружения вследствие асимметрии движения мышц, изменения внешнего вида: появление «мешков» под глазами, выраженной носогубной складки, за счёт чего человек выглядит гораздо старше, бессонница и даже депрессия [4,9]. Более того, заболевание может привести к блокировке протока околоушной слюнной железы, из-за чего происходит застой слюны и воспаление железы, а затем отёк данной области и сухость в полости рта.

Экономически выгодная диагностика бруксизма (проведение анкетирования, анализ модели, рентгенография), к сожалению, не всегда достоверна. Самым надежным, но и затратным способом диагностики считается электромиография жевательной мускулатуры во время сна, которая проводится с помощью портативного прибора Sleep Guard. Суть его работы заключается в том, что электропотенциалы работают несколько ночей подряд, когда повторение сокращений жевательных мышц с максимальной амплитудой свидетельствует об их патологической гиперфункции [5,7].

Перед назначением лечения бруксизма, по возможности определить особенности клиники, причины развития данного состояния, т.к. в первую очередь лечение должно быть направлено на устранение факторов риска в каждом конкретном случае и лечение (после проведенного дополнительного обследования) основного заболевания. Особое внимание уделить устранению стрессовых ситуаций и формированию стрессоустойчивости. Желательно мотивировать больного к здоровому образу жизни, выполнять рекомендации по улучшению его психологического здоровья. При необходимости больному назначаются нейротропные витамины, ненаркотические анальгетики. Не менее

результативными считаются когнитивные модели влияния на поведение больного психологом или психиатром [10]. Следующим этапом лечения является устранение местных травм, снятие повышенного тонуса жевательной мускулатуры с помощью физиотерапии, включающую миогимнастику, магнитотерапию, лёд и влажное тепло [2,11].

Исходя из классификации бруксизма по времени суток, тактика лечения тоже может отличаться. Для дневной формы подойдут психоанализ, физиотерапевтическая релаксация мышц, гигиена сна, психологическая и социальная адаптация. Ночная форма, в свою очередь, облегчается с помощью санации полости рта, устранения окклюзионной травмы, сокращения потребления алкоголя, кофе и табака.

Наиболее эффективным средством при лечении бруксизма на протяжении длительного времени является окклюзионная каппа [2], которая ночью не даёт зубам сомкнуться во время спазма мышц, что предотвращает стирание зубов и убирает нагрузку с ВНЧС. В дневное время каппа также предусмотрена к использованию, если могут возникнуть непредвиденные стрессовые ситуации. К сожалению, есть мнение Т. Wilkinsona [10], что истинный терапевтический эффект окклюзионной шины достоверно не определён. Таким образом, ещё одним способом лечения может стать проведение избирательного пришлифовывания суперконтактов [2].

Выводы

К сожалению, этиология и механизмы развития бруксизма еще недостаточно изучены. Последствия заболевания очень разнообразны и несут за собой не менее тяжелые осложнения. При лечении нарушений в работе мышц большое значение имеют самоконтроль, помогающий в отказе от вредных привычек, самовнушение, снижающее поток негативных реакций в ответ на стресс, и суггестивная терапия, проводимая всеми врачами-интернистами, включая и стоматолога. Иногда неплохие результаты наблюдаются от массажа жевательных мышц, а также физиотерапевтических процедур. Комплексное лечение бруксизма считается самым эффективным.

Литература / References:

1. Фёдорова И.Н. Бруксизм. Нерешённая проблема. - Москва, 2019, С.1-2.
2. Луганский В.А./Мозговая Е.А.//Бруксизм как фактор риска при стоматологической реабилитации. Бояться или управлять? 2013. URL:
3. College National Occlusodontologie. Lexique. Paris: Quintessence International; 2021.
4. Гайдарова, Т.А. Бруксизм - болезнь стресса. - Иркутск, 2018. - С.60-61.
5. Орлова О. Р., Алексеева А. Ю., Мингазова Л. Р., Коновалова З. Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы) // Нервно-

мышечные болезни. 2018. № 1. URL:
<https://cyberleninka.ru/article/n/bruksizm-kak-nevrologicheskaya-problema-obzor-literatury>

6. Fleiter B. Agir sur les comportements nocifs. Bruxisme: quelle prise en charge// Paris: ADF. 2018. P.64-6S.

7. Van der Zaag J, Lobbezoo F, Van der Avoort PG, Wicks DJ, Hamburger HL, Naeije M. Effects of pergolide on severe sleep bruxism in a patient experiencing oral implant failure// J Oral Rehabil. 2019. P.317-322..

8. Lavigne GL, Brousseau Montplaisir JY, Mayer P. Douleurs et troubles du troubles du sommeil. In : Lund JP, ed. Douleurs orofaciales//Paris : Quintessence International. 2019. P. 1S1- 162.

9. A.Gutowski, J. Stegmaier. Шина указывает путь// Новое в стоматологии. -2018. - N.2. -С.86-90.

10. Phuong NTT, Ngoc VTN, Linh LM, Duc NM, Tra NT, Anh LQ. Bruxism, Related Factors and Oral Health-Related Quality of Life Among Vietnamese Medical Students. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):7408. Published 2020 Oct 12. doi:10.3390/ijerph17207408

11. Cruz-Fierro, Norma et al. “The phenotype, psychotype and genotype of bruxism.” Biomedical reports vol. 8, 3 (2018): 264–268. doi:10.3892/br.2018.1041

12. Садрисламова, А. Р. Бруксизм: этиология, диагностика, лечение / А. Р. Садрисламова, П. М. Гусева, В. В. Корнеева. // Молодой учёный. - 2022. — № 3 (398).-С. 42-43.-URL: <https://moluch.ru/archive/398/88069/>

**ЕПИНИНА А.С., КОБЗЕВА И.В., ДОВУДОВА Д.Ш.
ЭПУЛИС: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ХАРАКТЕРИСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ**

*Кафедра морфологии и судебной медицины
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева*

**EPININA A.S., KOBZEVA I.V., DOVUDOVA D.SH.
EPULIS: PREVALENCE, CHARACTERISTICS
AND TREATMENT**

*Department of Morphology and Forensic Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo
Supervisor: PhD, Yu.A. Gorbaneva*

Введение

Представлен обзор литературы о распространенности эпюлиса, характерной клинике, морфологической характеристике проявлений в полости рта и методах лечения.

Материалы и методы

В качестве материала было отобрано 10 статей, соответствующей тематике литературного обзора и публиковавшихся в течение последних 12 лет.

Результаты

В классификации опухолей полости рта и ротоглотки по гистологическому принципу периферическая гранулема обозначена как гигантоклеточный эпулис. Исходя из большого разнообразия патоморфологического строения эпулисов, считается, что эпулис – понятие собирательное, объединяющее различные по своей природе опухоли и опухолеподобные поражения челюстей с локализацией патологического процесса в области десен.

Обсуждение

Распространенность. Встречаются эпулисы у пациентов в возрасте от 18 до 77 лет. Наиболее часто (48,5%) заболевание выявляется у лиц в возрасте 20-39 лет [1]. Распространенность среди пациентов женского пола составляет 80% в возрастном интервале от 35 до 85 лет. Эпулисы у мужчин выявляются в 20% случаев, в возрасте от 35 до 55 лет [2]. По результатам многолетнего исследования частота выявления эпулиса у беременных составляет от 1,8 до 5,0%, что позволяет считать это заболевание весьма редким среди этой группы пациентов [3].

Характеристика. Эпулис – образование опухолевидной природы, которое чаще всего располагается в пришеечной области зуба, на десне, отражающее различные стадии разрастания соединительной ткани по причине хронического раздражения и травматизации десны. Источником развития являются эмбриональные недифференцированные мезенхимальные клетки, находящиеся вблизи зубного мешочка, поэтому эпулисы редко образуются на челюстях без зубов и также в области отсутствующих зубов [4, 5]. Клинически – это образование округлой или неправильной формы, диаметром до 2 сантиметров, с четкими границами, с ровной или бугристой поверхностью, на широком основании или ножке, мягкой эластичной или плотной консистенции, от беловатого до темно-бурого цвета с синюшным оттенком, при пальпации – безболезненно [1, 4]. Предрасполагающими факторами служат хронические повреждения. Среди них – острые края зубов, неправильные и искаженные коронки или пломбы, травматизация слизистой оболочки недоброкачественными ортопедическими конструкциями, аномалии положения зубов, патология прикуса и гормональный дисбаланс [5]. Эпулис содержит эпителий и строму. Строма – беспорядочно расположенные пучки волокон соединительной ткани и фибробластов, между которыми можно обнаружить капилляры, очаги кровотечений, пигмент гемосидерин, солевые отложения. Многослойный плоский эпителий гиперплазирован, с проявлениями гиперкератоза, акантоза и паракератоза [4]. Существует 3 вида эпулисов: ангиоматозный, фиброматозный и гигантоклеточный.

Первые два – результат тканевой реакции при хроническом воспалении десен. Гигантоклеточные эпюлисы подразделяются на: периферическую гигантоклеточную гранулему, образующийся из тканей десны; и центральную гигантоклеточную гранулему, растущую из костной ткани альвеолярного отростка [5]. Ангиоматозный эпюлис – новообразование красного цвета с синюшным оттенком, по плотности мягкое и эластичное, мелкобугристое, развивающееся в пришеечной области зубов [4, 5]. Фиброматозный эпюлис локализуется на десне со стороны преддверия полости рта и примыкает к зубам, имеет округлую или неправильную формы; покрыт слизистой оболочкой светло-розового цвета нередко с гиперемизированным краем, имеет волнистую или гладкую поверхность, плотноэластическую консистенцию, безболезненный [4, 5]. Периферическая гигантоклеточная гранулема – образование по форме округлое, иногда овальное, безболезненное при пальпировании, с неровной поверхностью, мягкой или упругой эластической консистенции, синюшно-фиолетового цвета с коричневым отливом [5]. По клиническим проявлениям эпюлисы делят на доброкачественную и злокачественную формы. В процессе развития вышеупомянутое образование проходит ряд клинических стадий: простую, осложненную, регрессирующую и малигнизированную [4]. Особенность всех эпюлисов – смещение соседних зубов, что приводит к развитию их подвижности, а далее – к удалению этой группы зубов [6]. Отмечается, что эпюлис зачастую имеет периодонтально-пародонтальные проявления [7].

Лечение: включает устранение фактора, который способствовал развитию эпюлиса, и иссечение образования вместе с надкостницей [5, 6]. Традиционным методом лечения эпюлиса считается – склерозирующая терапия, электрокоагуляция ложа опухоли, электрорезекция альвеолярного отростка [8]. Для предупреждения появления рецидивов нередко хирургическое лечение сопровождается удалением прилежащей костной ткани альвеолярного отростка вместе с зубами в зоне патологического процесса. Другие используют диодный лазер в постоянном режиме с мощностью 0,8 Вт [7]. Так же применяется и в детской хирургической стоматологии [9]. Такой лазер относится к полупроводниковому типу приборов, для которых характерно прямое превращение электрического тока в свет, высокая оптическая эффективность, широкий спектр излучения от 400 до 30000 нм, а также легкий контроль луча. Они считаются наиболее дешевыми и распространенными. Полученный материал направляют на патогистологическое исследование. Авторы выделяют плюсы и минусы использования данного лазера. К плюсам относят: стерильные условия во время вмешательства, хороший гемостаз и отсутствие кровоточивости вовремя и после операции, прогнозируемую глубину повреждения, высокую точность разреза, в большинстве случаев не требуется наложение швов, при правильном использовании лазера

послеоперационные рубцы не имеются или формируются более нежные и эластичные, не стягивающие тканей [10]. К минусам относят: относительную дороговизну оборудования, необходимость дополнительного обучения персонала, ограничения людей с заболеваниями органа зрения, особые требования к кабинету, запах гари при проведении процедуры. Большое преимущество такая методика лечения имеет в эстетически значимых участках т.к. она позволяет провести полное удаление образования и обработать зону роста в периодонте, сохранив при этом основной массив подлежащих тканей [9].

Эпулисы могут образовываться и у беременных женщин. Некоторые авторы упоминают о возможности исчезновения эпулиса у беременных без хирургического вмешательства [3]. Для этого необходимо: соблюдение гигиены полости рта и полоскание после приема пищи 0,02% раствором фурацилина или раствором ротокана, цветков календулы лекарственной и травы тысячелистника. При больших размерах эпулиса тупой иглой промывали промежуток между зубами и прилегающей опухолью растворами 3% перекиси водорода и 0,1% перманганата калия. При периферической гигантоклеточной гранулеме стандартом лечения считается иссечение образования в пределах здоровой ткани с разрушением ростковой зоны, если поражение затрагивает непрорезавшийся зуб, в стандарт лечения помимо удаления опухоли входит также экстракция зубов [6].

Выводы

Таким образом, при диагностировании у пациента заболевания эпулис, врач-стоматолог должен провести правильное лечение, не принося вред здоровью пациента. Для этого доктор должен знать точную характеристику эпулиса, распространенность среди населения и клинические проявления. Должен знать разнообразные методы лечения данного заболевания. Всё это поможет правильно диагностировать и лечить данное заболевание.

Литература / References:

1. Костина И.Н. Структура, локализация опухолевых и опухолеподобных заболеваний полости рта // Проблемы стоматологии. - 2014. - №4. - С. 33-39.
2. Тимакова Ю.В., Костерина О.А. Клинико-морфологические формы эпулисов // Молодежь, наука, медицина. - 2020. - С. 463-464.
3. Бахмудов Б.Р., Бахмудов М.Б., Алиева З.Б. Клинические наблюдения за эпулисами у беременных женщин, их лечение и прогноз // Клиническая стоматология. - 2012. - №2 (62). - С. 44-47.
4. Ермакова Н.Д. Эпулис // Молодежь, наука, медицина. - 2022. - С. 106-107.

5. Зеленский В.И., Долгалев А.А., Юсупов Р.Д., Чагаров А.А., Юсупов Х.Р., Лежава Н.Л. Локализация эпюлиса в области имплантатов. Клинический случай // Медицинский алфавит. - 2021. - №12. - С. 38-41.
6. Олейникова Н.М., Жиналиева Ж.К., Никифоров П.В. Периферическая гигантоклеточная гранулема: клинический случай // Бюллетень медицинских интернет - конференций. - 2014. - №12. - С. 1365-1367.
7. Ковалева М.С. Дифференциальная диагностика опухолеподобных заболеваний пародонта // Вестник новгородского государственного университета. - 2018. - №2 (108). – С. 68-70.
8. Спиридонова Н.З., Никитин А.А., Андрюхина В.В., Цыганов Д.И. - Криохирurgia опухолеподобных образований альвеолярных отростков челюстей // Детская хирургия. - 2012. – С. 31-35.
9. Закиров Т.В., Бимбас Е.С., Стати Т.Н. Особенности использования диодного лазера в детской хирургической стоматологии // Проблемы стоматологии. - 2013. - №5. – С. 57-61.
10. Морозова Е.А., Тарасенко С.В., Журавлев А.Н. с соавт. Клиническое применение излучения диодного лазера для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2018. - Т.26. №2. - С. 268-279.

ЗАПОРОЖЕЦ Н.К., ГЛУМОВ М.А., ЖЕВЛАКОВ А.А.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ГАЛЬВАНОЗА ПОЛОСТИ РТА

Кафедра морфологии и судебной медицины

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

ZAPOROZHETS N.K., GLUMOV M.A., ZHEVLAKOV A.A.

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF ORAL GALVANOSIS

Department of Morphology and Forensic Medicine

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Yu.A. Gorbaneva

Введение

На сегодняшний день в терапевтической, ортопедической и хирургической стоматологии используется огромное количество материалов, среди которых большая роль уделяется различным металлическим сплавам и их комбинациям.

Несмотря на то, что современные материалы в наибольшей степени отвечают функциональным и эстетическим требованиям, в ряде случаев развиваются определённые осложнения, которые негативно влияют на общую оценку качества стоматологического лечения.

Металлические конструкции, применяемые в стоматологии в виде штифтов, искусственных коронок, мостовидных протезов и др. оказывают патологическое воздействие на организм человека, провоцируя появление токсических стоматитов, глоссалгию, лейкоплакию и другие заболевания слизистой оболочки полости рта, а также усугубляют имеющиеся хронические заболевания [1]. В составе сплавов металлов обнаруживаются такие химические элементы, как: висмут, свинец, олово, цинк, никель, марганец, кадмий и другие элементы [2], которые способны влиять на изменение электропроводности ротовой жидкости, а также на микробную флору полости рта. Именно действие гальванических токов, которые появляются на фоне электрохимического взаимодействия металлических зубных конструкций со слюной, обуславливает заболевание – гальваноз. И если вовремя не обнаружить развитие данной патологии, то возможны дальнейшие изменения местного и общего характера. При гальванозе определяются характерные патологические симптомы: металлический привкус во рту, чувство кислоты, извращение вкуса, жжение языка, изменение слюноотделения (сухость). Со стороны общего влияния на организм, это изменение неврологического статуса: раздражительность, головные боли, канцерофобии, общая слабость и др. [3].

Материалы и методы

В ходе исследования использовали научные публикации по проблеме гальваноза и их анализ.

Результаты

По результатам многочисленных работ установлено, что при гальванозе заметно снижается качество жизни пациентов (на 73,23% снижение показателей физического компонента здоровья и на 70,52% – психологического); наблюдается высокая частота возникновения различных патологий желудочно-кишечного тракта и особенно слизистой оболочки полости рта: наличие гиперемии, отечность её, возникновение участков десквамации эпителия в проекции металлических конструкций [4, 5]. В исследовании А.А. Комовой [5] из 86 пациентов (45-59 лет) страдающих гальванозом 78 человек (90,73%) заявили о наличии заболеваний ЖКТ (хронического гастрита, язвенной болезни и др.). Состояние слизистой оболочки полости рта у обследованных пациентов с гальванозом представлено тремя вариантами: 1) без патологических изменений - 8 человек (9,3%); 2) гиперемия и отечность слизистой - 45 человек (52,33%); 3) наличие участков десквамации эпителия - 33 человека (38,37%). У 61,32% пациентов (из общей группы – 107 человек) выявлены хронические воспалительные заболевания пародонта.

Обсуждение

Для улучшения качества оказания стоматологической помощи пациентам, имеющим различные металлические конструкции в ротовой полости и предотвращения развития гальваноза необходимо выстроить

правильные диагностические меры для своевременного обнаружения данной патологии.

Диагностика. Для диагностики гальваноза полости рта необходимо произвести анализ клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования. Основным дифференциально-диагностическим критерием гальваноза полости рта является измерение величин разности потенциалов между металлическими включениями в полости рта.

При осмотре полости рта следует обращать внимание на металлические конструкции (их количество, протяжённость, характер окклюзионных контактов) и находить признаки коррозии.

Необходимо:

- Определение разности потенциалов между различными металлическими структурами в полости рта (необходимо использование различных устройств – милливольтметра, микроамперметра, а также потенциометра). У пациентов, не страдающих гальванозом полости рта, разность потенциалов между участками слизистой оболочки полости рта составляет примерно 30 мВ (1-3 мкА); а разность потенциалов 120- 140 мВ служит показанием для удаления металлических включений из полости рта [6].

- Определение рН слюны. Для этого измерения применяется прибор иономер. Данный метод получил название потенциометрического. При гальванозе рН слюны снижается, тем самым сдвигаясь в кислую сторону. Нормальные колебания показателя рН слюны составляют от 6,8 до 7,1; тогда как при гальванозе они составляют 6,2-6,7 [2].

- Определение минерального состава слюны. Для этого используется метод спектрального анализа при помощи кварцевого спектрографа [7].

Большое значение имеет дифференциальная диагностика:

1. Гальваноз следует дифференцировать от глоссалгий (парестезии языка). Основная жалоба при данной патологии – боль в языке, при гальванозе – жжение языка. Осмотр пациентов с данной патологией показывает блестящую, гиперемированную слизистую. Слюна приобретает тягучую, пенистую консистенцию на фоне гипосаливации. Иногда отмечается отечность языка.

2. Гальваноз также стоит отличать от невралгии пятой пары черепных нервов. При невралгии боли носят приступообразный характер, имеются так называемые курковые зоны. Боли провоцируются разговором, едой. При неврите язычного нерва отмечаются жалобы на боль, парестезию, нарушения чувствительности и усиление болей при разговоре и во время еды. При этом пальпация языка болезненная.

3. Необходимо дифференцировать гальваноз от аллергического и токсического стоматитов, вызванных составляющими зубных протезов. Дифференцирование выполняют по картине крови: токсический стоматит

характеризуется эритропенией, лейкоцитозом и увеличением СОЭ; на аллергический стоматит указывает моноцитоз, уменьшение содержания сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитоз и лейкопения. Гальваноз, в свою очередь, не влияет на показатели крови.

Выводы

Подводя итоги анализа научной литературы, следует отметить, что для своевременного обнаружения и дальнейшего лечения гальваноза полости рта необходимо:

1. Обращать внимание на количество, протяжённость и характеристику металлических конструкций в полости рта.
2. Своевременное обнаружение признаков коррозий на металлических конструкциях (может возникать из устойчивых к коррозии металлов).
3. Понимание дифференциальной диагностики заболевания (следует отличать от глоссалгий, невралгий тройничного нерва и от аллергического стоматита).

Литература / References:

1. Иорданишвили А.К. Личностное реагирование на болезнь при парестезии слизистой оболочки полости рта // Успехи Геронтологии. - 2017. - Т. 30, №1. - С. 121-127.
2. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами. Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. Волгоград, 2013. 23 с.
3. Уруков Ю.Н., Московский А.В., Вокулова Ю.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23012/>
4. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Качество жизни пациентов с гальванозом полости рта // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2012. - Т. 14, № 2. - С. 134.
5. Комова А.А. Гальваноз: этиология, современные принципы диагностики, лечения и профилактики. Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. Санкт-Петербург, 2019. 24 с.
6. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В., Порошин А.В. Диагностические возможности гальваноза полости рта у пациентов с металлическими ортопедическими конструкциями // Современные наукоемкие технологии. - 2012. - № 2. - С. 49-51.
7. Борисова Э.Г. Комова А.А., Вербицкий Е.С., Идрис А.Я. Гальваноз полости рта // Проблемы стоматологии 2019, том 15, № 1, с. 5-9.

КИНЧАРОВА И.Д., МАГАМАЕВА Э.Р.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РОЗОВОЙ ЭСТЕТИКИ В СТОМАТОЛОГИИ

*Кафедра терапевтической стоматологии Кемеровского
государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – ассистент Л.В. Торгашина

KINCHAROVA I.D., MAGAMAIEVA E. R.

RESTORATION OF PINK AESTHETICS IN DENTISTRY

*Department of Therapeutic Dentistry Kemerovo State Medical University,
Kemerovo*

Supervisor: Assistant L.V. Torgashina

Введение

В стоматологии существуют два основополагающих термина – белая и розовая эстетика [1]. Только их гармоничное сочетание позволяет получить желаемый результат лечения и оценить визуальный эффект проведённых манипуляций. Таким образом, идеальная улыбка может быть достигнута только путём сочетания белой и розовой эстетики.

Материалы и методы

В ходе исследования были использованы данные различных научных источников, найденные с помощью поисковых систем по научным публикациям: Гугл Академия, PubMed, например, ClinMed – Clinical Medical Journal, BMC Oral Health, American Association for Dental, Science Direct, Journal of Dental Research и другие. Были подведены итоги, анализ и обобщение полученной информации.

Результаты

Белая эстетика – это белоснежный, равномерный зубной ряд без кариозных и некариозных поражений [2]. В свою очередь, розовая эстетика – здоровый внешний вид десны нежно-розового цвета, окружающей зуб, а также симметричность (самая высокая точка в области фронтальных зубов располагается на одном и том же уровне) и округлость контура десны и сохранившееся и острые на вершине межзубные сосочки. Только при сочетании всех этих критериев возможно достичь наивысшего эстетического результата [3]. Розовая эстетика – это современное направление кариеологии, которое появилось в Европе и США в конце 1990 годов.

Состояние дёсен может нарушаться при воспалении (гингивите), рецессии десны, парадонтите, парадонтозе, периостите, эпюлисе [4]. Гингивит может возникать из-за недостаточного уровня гигиены вследствие воздействия микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности на десну (развитие катарального и гипертрофического

гингивита). Смена аэробной микрофлоры на анаэробную в последствии приводит к тяжелой форме гингивита – острый некротизирующий язвенный гингивит, вызываемый фузобактериями и спирохетами [5]. При гингивите происходит атрофия тканей, впоследствии возникает рецессия десны, что является показанием к восстановлению розовой эстетики.

Рецессия десны – убыль мягких тканей, заболевание при котором обнажается корень зуба, происходит подъем десневой линии на верхней челюсти и её опущение на нижней челюсти [6]. Рецессия возникает из-за механических повреждений, воспалительных и кариозных процессов в области шеек зубов, бруксизма, ортодонтического лечения. Встречается у 29% мужчин и у 25% женщин [7].

Устранение рецессии десны осуществляется различными методами. Так, при патологии пародонта хирургами проводится пластика десны. Если же рецессия десны сочетается с кариозными и некариозными поражениями твёрдых тканей, то проводится совместная терапия.

Методики применения композитов, имитирующих десну:

- При рецессии десны в области одного зуба без дефекта твёрдых тканей, делают покрытие оголенной части корня розовым композитом десневого цвета. Для начала зуб очищают бесфтористой пастой, затем обрабатывают его поверхность корня мелкозернистым бором, промывают и высушивают. Наносят адгезив. На вестибулярные и апроксимальные поверхности корня наносят опаковый слой розовой оттенка и отверждают его. Затем на розовый слой наносят светопроницаемый оттенок композита, который воссоздаёт естественный вид десны [8].

- При рецессии десны, сопровождающейся с дефектом в области корня, применяют стеклоиономерные цементы (СИЦ) в сочетании с розовым композитом. Сначала проводят некроэктомию поврежденных тканей. После препарирования области, мелкозернистым бором обрабатывают вестибулярные и апроксимальные поверхности области корня. Корневая часть пломбируется СИЦ. Обнаженная часть корня реставрируется при помощи розового композита [9].

- Также есть случаи множественного оголения корней. В данной ситуации проводят имитацию десны розовым оттенком фотополимера. Делают покрытие оголенных корней, а также закрытие межзубных промежутков розовым материалом, имитируя десневые сосочки.

Обсуждение

Существует множество материалов для воссоздания розовой эстетики.

К таким относятся: Система Джи Си Градия оттенка десны - светоотверждаемый композит для имитации десны. С помощью данного материала можно формировать ткани десны по упрощённой методике, а также методом многослойного нанесения.

«ДЕНТЛАЙТ» придесневая масса- паста светового отверждения для формирования придесневых областей. Производитель: Владмива. Страна изготовитель: Россия. Выпускается только в розовом оттенке, который соответствует естественному цвету десны. Применяются для прямых и непрямых реставраций. Цена за единицу – 990 рублей.

«TENDER PINK ENAMEL PLUS HFO» — это современная система для имитации десны. Производитель: Micerium S. p. A. Страна изготовитель: Италия. Данный моногибридный композит может смоделировать десну и все ее цветовые характеристики. Хроматический эффект может быть показан с помощью красок. Например, голубая- даёт эффект подбородочного отверстия и мелких кровеносных сосудов, красная- имитирует кровеносные сосуды. Цена за набор – 30 630 рублей.

«УНИРЕСТ» десневые оттенки - композитный пломбирочный материал светового отверждения. Производитель: СтомаДент. Страна изготовитель: Россия. Материал хорошо полируется, не течёт во время обработки. Является износоустойчивым. Представлен в двух оттенках: розовый и розово-малиновый. Отлично имитирует ткани десны. Цена за набор из 3 универсальных оттенков – 2110 рублей.

«ФЛОУРЕСТ» десневые оттенки — это текучий композитный пломбирочный материал. Производитель: СтомаДент. Страна изготовитель: Россия. Оттенки прекрасно подходят для косметических коррекций рецессии десны, а также применяются при ретенции десны. Можно сказать, что он по своей прочности не уступает импортным материалам [10]. Цена за единицу – 466 рублей.

Выводы

К сожалению, различных композитных материалов для восстановления розовой эстетики не так много, как это необходимо, данные материалы недоступны для некоторых социальных групп. Поэтому требуется дальнейшее развитие в данном направлении, изобретение и изготовление новых материалов, а также улучшение уже имеющихся. Также особое внимание следует уделить вопросам профилактики заболеваний пародонта и кариеса, чтобы снизить вероятность появления десневой рецессии.

Литература / References:

1. Sabbah A. Smile Analysis: Diagnosis and Treatment Planning. *Dent Clin North Am.* 2022;66(3):307-341.
2. Blatz MB, Chiche G, Bahat O, Roblee R, Coachman C, Heymann HO. Evolution of Aesthetic Dentistry. *J Dent Res.* 2019;98(12):1294-1304.
3. Черевко Ф. А. Возможности «Розовой эстетики» в современной стоматологии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. №3 (35).

4. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 16, 2022.
5. Коваль Ю., Цевух Л. Актуальная проблема современности: гингивит у детей, подростков, молодых людей //Modern Science-Moderni Veda. – 2016. – Т. 3. – №. 2. – С. 128-139.
6. Baker P. Gingival Recession - Causes and Management. Prim Dent J. 2020;8(4):40-47.
7. Зюлькина Л. А. и др. Механизмы возникновения и методы устранения рецессии десны //Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 54-54.
8. Новак Н.В. Оценка эффективности клинического внедрения рекомендаций по эстетическом у восстановлению твердых тканей постоянных зубов с полостями кариозного и некариозного происхождения // Современная стоматология. 2015. №1.
9. Imber JC, Kasaj A. Treatment of Gingival Recession: When and How? Int Dent J. 2021;71(3):178-187.
10. Луцкая И. К. Выбор средств и методов лечения постоянных зубов //Actual Dentistry. – 2019. – №. 2. – С. 7-7.

**КИНЧАРОВА И.Д., МАГАМАЕВА Э.Р., БУКРЕЕВА А.В.
ПЛЕОМОРФНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ
СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ**

*Кафедра морфологии и судебной медицины
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

**KINCHAROVA I.D., MAGAMAIEVA E. R., BUKREEVA A.V.
PLEOMORPHIC TUMOR AS A BENIGN TUMOR OF THE
SALIVARY GLANDS**

*Department of Morphology and Forensic Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: PhD Yu.A. Gorbaneva

Введение

В стоматологической практике часто встречаются опухолевые процессы, преимущественно это опухоли слюнных желёз. Наиболее распространённым доброкачественным новообразованием является плеоморфная аденома, она диагностируется в 70-93% случаев.

Материалы и методы

В ходе исследования использовались данные из научных источников за последние 6 лет. Были подведены итоги, анализ и обобщение полученной информации.

Результаты

В 1991 ВОЗ была предложена классификация опухолей слюнных желёз, согласно которой плеоморфная или полиморфная аденома («смешанная» опухоль) относится к доброкачественным эпителиальным опухолям [1]. Этиология данного новообразования изучена неокончательно. Плеоморфная опухоль состоит из эпителиальных и миоэпителиальных клеток в строении смешанного, слизистого или хондроида типа. Поражает большие слюнные железы, в том числе, околоушные и подчелюстные, а также малые слюнные железы. Изучаемое новообразование имеет значительный риск трансформации из доброкачественного в злокачественное, примерно в 5-15% случаев, а также высокие риски рецидивов [2].

Обсуждение

К факторам риска развития плеоморфной аденомы относятся: вирусные заболевания – в первую очередь, вызванные ВПЧ и вирусом Эпштейн-Барра, нарушения обмена гормонов эстрогена и прогестерона, генетическая предрасположенность, лучевая терапия [3, 4].

Плеоморфная аденома может определяться как в поднижнечелюстных, так и в малых слюнных железах, однако, в большинстве случаев, она образуется в околоушной железе [5]. При внешнем осмотре большого опухоли имеет округлую форму с ровной поверхностью, при пальпации безболезненна и подвижна [6]. Проводя диагностику, значительную ролью обладает эндоскопическое исследование - сиалоэндоскопия, она помогает выявить даже самые малые опухолевые процессы околоушных слюнных желез. Состав и топографические особенности новообразования позволяет выявить ультразвуковое исследование. Смотря на компьютерную томограмму, мы будем видеть, что плеоморфная аденома имеет вид одиночного образования округлой формы, зачастую с ровными линиями и четкими границами [7]. Не менее значимым является цитологическое исследование пунктатов опухоли слюнной железы, так как это исследование позволяет чаще всего удостовериться в диагнозе новообразования, выяснить клеточный состав и характер опухоли, то есть понять доброкачественная ли она, либо же злокачественная. Для исследования данной опухоли еще существует самый простой и легкодоступный метод – это аспирационная биопсия. С помощью нее можно получить морфологический материал ткани опухоли, которая локализуется в толще железы [8]. Также есть гистологическое исследование, которое на данный момент считается самым точным методом в дифференциальной диагностике, так как он способствует

выявлению опухоли, и, что является важным, позволяет уточнить ее гистологическую форму и степень дифференцировки [9, 10].

Дифференциально-диагностические признаки доброкачественных опухолей: 1) не прорастают в кожу и окружающие ее ткани; 2) являются долговременными и имеют бессимптомное течение; 3) могут достигать больших размеров, но несмотря на это, они не нарушают функцию лицевого нерва.

Плеоморфная аденома носит такие характеристики, как неоднородность строения и разнообразие компонентов [11]. Она состоит из эпителиального и мезенхимального компонентов, эпителиальный компонент состоит из микрокистозных, железистых, трабекулярных и солидно-альвеолярных структур, которые имеют клетки разного размера [12, 13]. Железистые просветы образуются маленькими кубическими или более большими цилиндрическими клетками с эозинофильной зернистой цитоплазмой в составе, которая напоминает эпителий слюнных трубочек [2]. Эпителиальная часть создаёт структуры, похожие на тяжи, ацинусы и протоки [14]. Компонент мезенхимы плеоморфной аденомы представлен разной взаимосвязью миксоидных зон с звездчатыми вытянутыми клетками, либо хондроидных участков с хрящеподобным плотным веществом, круглые клетки которого, напоминают хондроциты, а также с участками фибробластов [15]. В морфологическом плане плеоморфная аденома строится из двух вариантов клеток: миоэпителиальные, которые создают строму с обильным количеством межклеточного вещества и эпителиальные, генерирующие железистые структуры. Хондроидная строма, напоминающая гиалиновый хрящ, является характерной для данной аденомы. Вокруг опухоли формируется соединительнотканная капсула различной толщины, но зачастую, в 47% случаев, опухоль прорастает капсулу. При других вариантах, в 29%, капсула может быть нечеткой. Плеоморфная аденома имеет экспансивный рост, так как является доброкачественной, поэтому, при нахождении вблизи к окружающим мышцам, она их отодвигает. Но иногда, при наличии плеоморфной аденомы околоушной железы, не исключено врастание опухолевой ткани в нервы, находящиеся вблизи [6].

Выводы

Плеоморфная аденома является самой распространённой доброкачественной опухолью, которую возможно вылечить только с помощью врача-хирурга. Она имеет неоднородное строение, разнообразные эпителиальные и мезенхимальные компоненты из клеток разного размера. В морфологическом плане аденома строится из двух вариантов клеток, создающих строму и генерирующих железистые структуры. Чтобы не запустить механизм превращения доброкачественной опухоли в злокачественную, необходимо вовремя выявить данное заболевание на ранней стадии при использовании соответствующих

методов диагностики. К сожалению, опухоль не всегда остаётся в пределах своей капсулы и может её прорасти, задевая нервы, которые также могут подвергнуться деформации, усугубляя патологию и вызывая осложнения.

Литература/ References:

1. Тимофеев А. А. Особенности морфологического строения плеоморфных аденом больших слюнных желёз //ВВК 79. – 2020. – С. 767. Ластовка А. С., Дударева И. В. Опухоли слюнных желез. – 2017.
2. Jałocha-Kaczka, A., Kolary-Siekierska, K., Miłośki, J., & Olszewski, J. (2020). Own experience in the treatment of major salivary gland tumors. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*, 74(3), 17–22.
3. Лебедев М. В., Захарова И. Ю., Керимова К. И. Плеоморфная аденома околоушной слюнной железы //Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – №. 1 (25). – С. 77-79.
4. Нуров Р. Р., Маматова М. Ш., Курбанкулов У. М. Эпидемиология опухолей слюнных желез (обзор) //European research. – 2017. – №. 8 (31). – С. 58-60.
5. Abdel Razek, A., & Mukherji, S. K. (2018). Imaging of Posttreatment Salivary Gland Tumors. *Neuroimaging clinics of North America*, 28(2), 199–208.
6. Ластовка А. С., Дударева И. В. Опухоли слюнных желез : учебно-методическое пособие / А. С. Ластовка, И. В. Дударева. – Минск : БГМУ, 2017. – 35 с.
7. Шестопалова О. и др. Дифференциальная диагностика опухолей слюнных желез. Новый подход 85 //Врач. – 2019. – Т. 30. – №. 5. – С. 85-87.
8. Жумабаев А. Р. и др. Заболеваемость и молекулярные аспекты диагностики опухолей слюнных желез (краткий обзор литературы) //Евразийское Научное Объединение. – 2021. – №. 4-2. – С. 120-124.
9. Шумкова Э. Н. и др. Клинико-морфологические аспекты опухолей слюнных желез //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 14-1 (92). – С. 74-76.
10. Hellquist, H., Paiva-Correia, A., Vander Poorten, V., Quer, M., Hernandez-Prera, J. C., Andreasen, S., Zbären, P., Skalova, A., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2019). Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours. *Advances in therapy*, 36(8).
11. Skálová, A., Hycza, M. D., & Leivo, I. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head and neck pathology*, 16(1), 40–53.
12. Маланчук В. А., Бродецкий И. С., Кротевич М. С. Этиологические и диагностические иммуногистохимические показатели плеоморфных аденом слюнных желез //Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. – 2020. – Т. 2. – №. 2. – С. 94-102.

13. Сидоренко А. Н. и др. Клинико-морфо-гистохимические особенности карциномы в плеоморфной аденоме околоушной слюнной железы //Актуальные вопросы стоматологии. – 2019. – С. 298-305.

14. Erickson L. A. (2017). Pleomorphic Adenoma in the Parotid Gland. Mayo Clinic proceedings, 92(3).

15. Lee, D. Y., Song, S., Yang, S. K., Lee, M. H., Kim, J. E., Jung, Y. H., & Kwon, T. K. (2021). Prediction of Malignancy in Salivary Gland Tumors by a New Cytology Reporting System. Ear, nose, & throat journal, 100(10), NP432–NP437. Базаров Н. И. и др. Цито-гистологическая характеристика часто встречающихся опухолей слюнных желёз //Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 189-193.

**КРУЦ А.М., ОГЛЫ С.П., ТРЕТЬЯКОВА В.С., КИСЕЛЕВА Л.Р.
ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

*Кафедра морфологии и судебной медицины
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Горбанева

**KRUTS A.M., OGLI S.P., TRETYAKOVA V.S., KISELEVA L.R.
PECULIARITIES OF MORPHOLOGY AND CLINICAL
MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSAL
LEUKOPLAKIA.**

*Department of Morphology and Forensic Medicine
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: PhD. Yu.A. Gorbaneva

Введение

Лейкоплакия полости рта – заболевание, поражающее слизистую оболочку и характеризующееся ее визуальным и структурным изменениям. На начальных стадиях патология проявляется ороговением и покрытием белесым налетом слизистой неба, десен, языка, внутренней стороны щек. В дальнейшем патология может «переродиться» в злокачественное опухолевое образование.

Материалы и методы

Проведён обзор литературы за последние 10 лет по вопросам лейкоплакии.

Результаты

Лейкоплакия – хроническое предраковое поражение слизистых оболочек мультифакторной этиологии, клинически проявляющееся очаговым ороговением кожи и слизистых оболочек [1]. Причиной заболевания могут быть воспалительные и нейродистрофические

процессы. Лейкоплакия полости рта относится к факультативному предраку, так как отдельные ее формы могут подвергаться малигнизации от 4,2 % до 40 % случаев [2].

Согласно классификации ВОЗ, различают следующие формы лейкоплакии: плоская (гомогенная), пятнистая (эритролейкоплакия), нодулярная (узелковая), веррукозная. Три последние формы относят к негомогенному типу лейкоплакии. Отдельно выделяют эрозивную форму лейкоплакии слизистой оболочки полости рта [3].

Обсуждение

Распространенность лейкоплакии составляет от 0,2 до 5% среди всех эпителиальных новообразований. Показатель распространенности лейкоплакии слизистой оболочки полости рта составляет 1,7-2,7% среди всего населения. Чаще страдают мужчины старше 40 лет. По литературным данным, злокачественная трансформация лейкоплакий наблюдалась в 0,13-34,0% случаев [4]. Пролиферативная веррукозная (негомогенная) лейкоплакия в большей степени подвержена малигнизации в сравнении с другими формами, в 45-48% случаев [3].

К преимущественной локализации оральной лейкоплакии относят поражение слизистой оболочки щек (25%), языка (10%), спаек губ (5-10%), твердого нёба (10-20%), дна полости рта (10-25%) и десны (20%) [5].

Когда отмечают распространенные или множественные участки лейкоплакии, используется термин "*пролиферативная веррукозная лейкоплакия*" (PVL). Это редкий мультифокальный тип лейкоплакии высокого риска [6], чаще наблюдается на слизистой оболочке щек, десен, слизистая оболочка альвеол, язык, подъязычная область [7].

Гомогенная лейкоплакия представляет собой однородные плоские поражения с четкими контурами и неровными границами. Основным элементом является пятно. При поскабливании участка лейкоплакии напластования не снимаются. Слизистая оболочка при пальпации безболезненная. Веррукозная лейкоплакия характеризуется наличием «морщинистой», шероховатой поверхности. Поражение значительно возвышается над поверхностью, цвет резко отличается от окружающей слизистой оболочки. Очаг при пальпации плотный, безболезненный. Пятнистая форма лейкоплакии представляет собой белесоватые поражения с ярко-красными бляшками, выступающими на ограниченных участках слизистой оболочки. Нодулярная лейкоплакия характеризуется полипоидными, округлыми, белыми или красными разрастаниями. Эрозивная форма лейкоплакии является результатом травмирования других форм заболевания и характеризуется появлением трещин, эрозий, болезненностью при пальпации, кровоточивостью [3]. Эти признаки подтверждают процесс малигнизации лейкоплакии, однако их отсутствие не означает, что ее нет. Решающее значение для установления диагноза придается гистологическому исследованию [8].

Как правило, большинство лейкоплакий протекают бессимптомно и обнаруживаются при обычном визуальном осмотре практикующим врачом. Симптомы, если они присутствуют, связаны с неоднородной пестрой разновидностью и включают дискомфорт, покалывание и чувствительность к прикосновениям, горячим напиткам или острой пище. Красный компонент в лейкоплакии (эритролейкоплакия) указывает на возможную колонизацию видами *Candida* и повышенный риск дисплазии и / или злокачественности [9].

Морфологически лейкоплакия характеризуется, как хронический воспалительный гиперпластический процесс, сопровождающийся паракератозом и гиперкератозом покровного эпителия с признаками акантоза. В собственно слизистой оболочке наблюдается воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и плазматических клеток, чередующийся с участками фиброза и склероза подлежащей ткани [2]. Парабазальный, базальный и поверхностные слои эпителия изменяются [10].

При лейкоплакии можно выявить 4 вида изменений: очаговую эпителиальную гиперплазию; плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 1-й степени (SINI), плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 2-й степени (SINII) и плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 3-й степени (SINIII). При очаговой эпителиальной гиперплазии отмечают увеличение толщины эпителия в связи с увеличением одного из компонентов базального, шиповатого (акантоз) или поверхностного (гипер- и паракератоз) слоев. Она может сопровождаться воспалительными и реактивными цитологическими изменениями. При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии I степени в эпителии имеются клетки с незначительно измененными цитологическими характеристиками; изменения ограничены нижней третью эпителия; при этом сохраняется нормальное созревание эпителиальных клеток в верхних 2/3 эпителия. Могут выявляться ограниченные базальным слоем митозы нормальной конфигурации, также возможен гиперкератоз. При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии II степени измененные клетки с атипическими цитологическими характеристиками отмечаются уже в нижней и средней трети эпителия. В ядрах определяются крупные ядрышки; таким образом, более выражена клеточная атипия. Дифференцировка клеток и тканей сохранена в верхней трети слизистой оболочки, митозы отмечаются в промежуточном и парабазальном слоях. При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени (SIN III) в активно пролиферирующих клетках выявляют митотическую активность; они занимают более 2/3 эпителиального слоя. Однако в них нет цитологической атипии, характерной для карциномы *in situ*. Дифференцировка клеток сохранена в поверхностных слоях. Может присутствовать гиперкератоз. По мере нарастания неопластических

изменений в эпителии в подлежащей дерме усиливаются воспалительные явления, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами [10].

Выводы

Каждому человеку необходимо внимательно относиться к своему здоровью. Запущенные стоматологические заболевания могут нанести непоправимый ущерб здоровью, например, лейкоплакия может привести к раку. В медицине имеются различные способы борьбы с этим заболеванием, однако даже после её излечения остается вероятность, что болезнь вернется. Избежать всего этого можно, просто применяя простые методы профилактики: вести здоровый образ жизни, ходить на профилактические осмотры к стоматологу, правильно питаться, проводить ежедневную гигиену ротовой полости, а также следует своевременно лечить проблемы, возникающие в полости рта.

Литература/ References:

1. Abidullah M., Kiran G., Gaddikeri K., Raghoji S., Ravishankar T.S. Leukoplakia – review of a potentially malignant disorder. // J Clin Diagn Res.- 2014. - 8(8):ZE01–4. doi: 10.7860/ JCDR/2014/10214.4677.

2. Сулова К.В., Суковатова Е.А., клинико-морфологическая характеристика лейкоплакии слизистой оболочки полости рта // Молодежь, наука, медицина. – 2018. – С.335-337.

3. Литвинчук Я.О., Казеко Л.А. Современные аспекты диагностики лейкоплакии слизистой оболочки рта // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – 2019. – С.558-563

4. Warnakulasuriya S., Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies // J. of Oral Pathology & Medicine. - 2016. - Vol. 45, № 3. - P.155–166.

5. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Тогонидзе А.А. Клиника, диагностика и лечение различных форм лейкоплакии // Стоматология. 2014;93(5):75–81.

6. Wetzel S.L., Vollenberg J. Potentially malignant diseases of the oral cavity // Dent. Clean. N. Am. - 2020/ - 64:25-37. doi: 10.1016 / j.chem.2019.08.004.).

7. Maymoun M.B., Greer R.O., Keseker J., Sahitya P.K., Burdin L.K., Cheng A.-D., Maymoun A.K., Vashi N.A. Precancerous and malignant lesions of the mucous membrane: clinical and pathological findings, part II. Precancerous and malignant lesions of the mucous membrane // J. Am. Acad. Dermatol. – 2018/ - 81:59-71. doi: 10.1016 / j.jaad.2018.09.060.

8. Зыкова Е.А. онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Здравоохранение Югры: опыт и инновации.– 2016. - № 3 (8) - С.49-55.

9. Dilhari A., Veerasekera M.M., Siriwardhana A. Candida infection in oral leukoplakia: an inconspicuous public health problem. // *Odontol Acta Skand.* – 2016. - 74(7):565-569. Dpi: 10.1080/00016357.2016.1220018.

10. Сёмкин В.А., Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Безруков А.А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз // *Стоматология.* 2017; 96(1):72-76.

МИРЗАХОДЖАЕВА Н.Ф.

КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

*Кафедра госпитальной терапевтической стоматологии
Ташкентского государственного стоматологического института,
г. Ташкент, Республика Узбекистан*
Научный руководитель – PhD, доцент Д.Д. Каххарова

MIRZAKHODZHAEVA N.F.

ORAL CANDIDIOSIS: A LITERATURE REVIEW

*Department of Hospital Therapeutic Dentistry
Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan*
Supervisor: PhD, D.D. Kakhkharova

Введение

Полость рта является домом для большого числа разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибки и даже простейшие [1]. Различные ткани и жидкости в ротовой полости, а также ряд продуктов, которые проходят через нее, создают уникальную среду, которая позволяет размножаться различным микроорганизмам [1]. Организмы могут жить в полной гармонии со своим хозяином, но иногда они могут привести к развитию кариеса, пародонтита и других поражений.

Переход от безвредного состояния к патологическому описал Марш П.Д. [2] в гипотезе экологического налета. Некоторые виды грибов рода *Candida*, обычно *Candida albicans* [3, 4], могут присутствовать во рту здоровых людей, не вызывая заболевания у хозяина [3-5]. Как и бактерии, грибки могут быть частью естественной микрофлоры полости рта [2], и, как и в случае с бактериями, изменение сбалансированной микрофлоры может привести к инфекции и заболеванию.

Оральный кандидоз — это термин, используемый для описания такой инфекции, другие названия — кандидоз полости рта (в частности, псевдомембранозный кандидоз, см. ниже) и кандидозный стоматит. Его также называют болезнью биопленки [6].

Кандидоз определяется как инфекция, вызываемая грибами рода *Candida*, и термин кандидоз полости рта используется только при описании клинически видимого поражения в полости рта [4]. Поражение может различаться по размеру, форме и цвету, что в значительной степени

зависит от предрасполагающих факторов, лежащих в основе заболевания [4]. Жалобы пациента могут варьироваться от нулевых до крайне болезненных и полностью выводящих из строя [7].

При таком широком спектре клинических проявлений для практикующего стоматолога важно иметь знания для диагностики и лечения кандидоза полости рта.

Целью данной статьи является обзор литературы о различных предрасполагающих факторах, клинических проявлениях и диагностике кандидоза полости рта в стоматологической практике.

Материалы и методы

Обзорная статья основана на обзоре литературы последних обновлений различных исследований в базе данных PubMed и Google Scholar за несколько лет. Она обобщает и обсуждает современные знания по теме, а также способствует пониманию проблемы и правильной диагностике этой оральной инфекции в стоматологической практике.

Результаты

Распространенность *Candida albicans* у здоровых людей колеблется от 2% до 69% и увеличивается с возрастом. Формирование кандидозного поражения ротовой полости обычно обусловлено образованием сложной биопленки [3], содержащей *C. albicans*, а также другие микроорганизмы [4]. Биопленка прилипает к поверхностям полости рта, таким как зубы, слизистая оболочка и зубные протезы, и вызывает иммунный ответ, насыщенный нейтрофилами [4]. Биопленка является идеальной средой для развития грибковых клеток, поскольку нейтрофилы не могут выйти за пределы собственных границ организма [4]. Патогенность *C. albicans* связана с его фенотипическим переключением между формой комменсальных дрожжей и инвазивной формой гиф [8]. Гифы представляют собой удлинения грибковых клеток, в виде трубки без сужений, которые могут помочь патогену проникнуть в хозяина [8]. *C. albicans* может проникать в поверхностные слои ротового эпителия и вызывать протеолитический распад E-кадгерина [4]. E-кадгерин является важным структурным белком в ротовой полости, ответственным за поддержание непрерывности эпителия и барьером против вредных веществ [9]. Когда E-кадгерин разрушается, ткань ослабевает и нарушается защитный барьер [9]. *C. albicans* использует это для более глубокой миграции в ткани [9].

Предрасполагающие факторы кандидоза полости рта могут быть разнообразными, и иногда их трудно распознать и выявить.

Гипосаливация. Слюна обладает антибактериальными и противогрибковыми свойствами, помогающими защитить здорового пациента от инфекции. Белки, такие как секреторный IgA, лизоцим, муцин и лактоферрин, оказывают ингибирующее действие на *Candida*, что останавливает адгезию и размножение на поверхности слизистой оболочки

[10]. Когда пациент страдает от гипосаливации и это влияет на количество или качество слюны, риск заражения увеличивается [10, 11]. Причины гипосаливации включают прием лекарств, особенно полипрагмазию, лечение рака, недостаточность питания и синдром Шегрена [3, 6, 10, 11].

Биопленка. При хорошей гигиене полости рта биопленка постоянно нарушается. Хотя гигиена полости рта сама по себе не предотвратит кариес и пародонтит, она является важной предпосылкой для снижения распространенности заболевания. Когда биопленка остается на некоторое время в покое, она становится высокоструктурированным, высокозащищенным сообществом микроорганизмов, способным причинить вред, в том числе в виде кандидоза полости рта [6]. Кандидозные гифы и экстраполимерный материал увеличивают рост биопленки и структурную целостность [6]. Когда пациент не может или не хочет поддерживать надлежащую гигиену полости рта, риск кандидоза полости рта возрастает [6].

Антибиотики. Использование антибиотиков широкого спектра действия изменяет микрофлору полости рта [5]. Уничтожение нормальной бактериальной популяции способствует росту дрожжей, поскольку снижает конкуренцию за питание и адгезию клеток [5]. Поэтому использование антибиотиков широкого спектра действия является хорошо известным предрасполагающим фактором кандидоза полости рта [5, 6].

Общие предрасполагающие факторы

Функционирующая иммунная система необходима для борьбы со всеми угрозами инфекции. Местные кортикостероиды, такие как стероидные ингаляторы для лечения астмы, могут давать характерные ограниченные поражения. Системные иммунодепрессанты, используемые для лечения аутоиммунных, воспалительных и неопластических заболеваний, повышают восприимчивость к инфекции [5]. По этой причине госпитализированные онкологические больные особенно подвержены риску развития тяжелого кандидоза полости рта, а также опасного инвазивного кандидоза [12]. ВИЧ-инфицированные пациенты и больные с диагностированным СПИДом подвержены риску по одной и той же причине [5].

Классификация [13].

Острый кандидоз

1. Псевдомембранозный кандидоз (молочница полости рта)
2. Эритематозный (атрофический) кандидоз

Хронический кандидоз

1. Эритематозный (атрофический) кандидоз
2. Гиперпластический кандидоз (кандидозная лейкоплакия)

Кандидоассоциированные поражения полости рта

1. Ангулярный хейлит
2. Стоматит, связанный с зубными протезами

3. Срединный ромбовидный глоссит

4. Линейная эритема десен

1. *Псевдомембранозный кандидоз.* Эта форма кандидоза классически проявляется как острая инфекция, хотя термин хронический псевдомембранозный кандидоз используется для обозначения хронических рецидивирующих случаев. Обычно наблюдается у пожилых людей, у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно при СПИДе, диабете, у пациентов, принимающих кортикостероиды, при длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия, при гематологических и других злокачественных новообразованиях [18]. Они обычно возникают в виде прилипших белых бляшек, напоминающих простоквашу или творог, на поверхности слизистой оболочки губ и щек, твердого и мягкого неба, языка, тканей пародонта и ротоглотки. Мембрану можно соскоблить тампоном, чтобы обнажить подлежащую эритематозную слизистую оболочку. Он часто легко диагностируется и является одной из самых распространенных форм кандидоза ротоглотки, на которую приходится почти треть [19]. Симптомы острой формы довольно мягкие, и пациенты могут жаловаться только на легкое покалывание или неприятный вкус, тогда как при хронических формах может поражаться слизистая пищевода, что приводит к дисфагии и болям в груди. Некоторые поражения, имитирующие псевдомембранозный кандидоз, могут включать белый налет на языке, термические и химические ожоги, лихеноидные реакции, лейкоплакию, вторичный сифилис и дифтерию [20].

2. *Эритематозный (атрофический) кандидоз.* Атрофический или эритематозный кандидоз встречается относительно редко и проявляется как в острой, так и в хронической формах [21]. Ранее известный как «антибиотическая боль во рту» из-за его связи с длительным применением антибиотиков широкого спектра действия [22]. Эта форма также связана с псевдомембранозным кандидозом. При удалении белого налета псевдомембранозного кандидоза часто остается красная атрофическая и болезненная слизистая оболочка. Кроме того, эритематозный стоматит и депапиляция языка возникают из-за подавления нормальной бактериальной флоры. Симптомы, которые пациент часто описывает, включают неопределенную боль или жжение.

3. *Эритематозный (атрофический) кандидоз.* Хроническая форма обычно наблюдается у ВИЧ-инфицированных с поражением спинки языка и неба, а иногда и слизистой оболочки щек. Инфекции чаще всего подвержены пациенты, которые постоянно носят зубные протезы днем и ночью. Эту форму атрофического кандидоза также называют «болезнью зубных протезов». Заболевание характеризуется образованием бессимптомной эритемы и воспалением всей несущей протез слизистой оболочки неба.

4. *Гиперпластический кандидоз.* Гиперпластический кандидоз является наименее распространенным из триады основных клинических вариантов, с 5% случаев. ХГС может проявляться в узловой форме или в виде беловатых бляшек, которые не могут быть отнесены к какому-либо другому заболеванию, не отделяются при грубом натирании и обычно располагаются на слизистой оболочке щеки и языка, особенно билатерально, в области ретрокомиссур обеих губ [23, 24]. При этой форме инфекции гифы *Candida* обнаруживаются не только на уровне поверхности эпителия, но также проникают в более глубокие слои, где может наблюдаться дисплазия эпителия с сопутствующим риском малигнизации [25]. Гиперпластический кандидоз может сохраняться годами без каких-либо симптомов.

5. *Кандидоз-ассоциированные поражения. Ангулярный хейлит.* Ангулярный хейлит представляет собой воспаление одного или чаще обоих углов рта. Вначале в углах рта появляются серо-белые уплотнения и прилежащая эритема (покраснение). Позже, обычный вид представляет собой примерно треугольную область эритемы, отека (припухлости) и мацерации в любом углу рта [26]. Ангулярный хейлит может возникать спонтанно, но чаще развивается у тех, кто носит зубные протезы и приспособления, у тех, кто вынужден носить маски по роду своей деятельности, а также у некоторых маленьких детей, особенно у тех, кто слюнявит и использует пустышки [27]. Как правило, поражения дают симптомы болезненности, боли, зуда или жжения на более поздних стадиях [26]. Ангулярный хейлит часто представляет собой оппортунистическую инфекцию грибков и/или бактерий с множественными локальными и системными предрасполагающими факторами, участвующими в инициации и сохранении поражения [28].

6. *Стоматит, связанный с протезированием.* Стоматит, связанный с протезированием, относится к воспалительному состоянию слизистой оболочки, несущей протез, характеризующемуся хронической эритемой и отеком части или всей слизистой оболочки под протезами верхней челюсти [29]. Это также наиболее часто встречающееся поражение слизистой оболочки при использовании съемных протезов, которым страдает каждый третий пользователь полных съемных протезов [30]. Частота его развития составляет 25–67%, чаще наблюдается у женщин, а распространенность увеличивается с возрастом [31]. Зубной стоматит также известен как зубная боль во рту, воспалительная папиллярная гиперплазия, зубной стоматит и хронический атрофический кандидоз. Хотя этиология зубного стоматита считается многофакторной, зубной налет, травма, *Candida albicans*, аллергия, неблагоприятные системные условия, текстура поверхности и проницаемость базиса зубного протеза и материалов прокладок считаются одними из основных факторов, связанных с этим заболеванием. В большинстве случаев достаточно

устранения дефектов протеза, контроля зубного налета и прекращения ношения протеза [32].

Диагностика кандидоза полости рта и дифференциация различных форм кандидоза полости рта, традиционно включают:

- Медицинский и стоматологический анамнез
- Клиническое обследование
- Микробиологическое исследование – мазки – положительная бактериальная культура колоний гриба *Candida* – посев на Никерсона или Сабуро агаровой среде при комнатной температуре, кровяном агаре, на среде Пагано-Левина или на субстрате Литтмана [13].
- Микроскопическое исследование мазка из очагов поражения – наличие мицелл и бластоспор при прямом микроскопическом исследовании с фазово-контрастным или световым микроскопом. Споры имеют грушевидную форму [13].
- Биопсигистопатологическое исследование – наличие гиф и псевдогиф в эпителии. Гифы трубчатые [13].
- Серологический тест – повышение уровня антител против *Candida* в сыворотке и слюне [14].

Поскольку присутствие *C. albicans* часто встречается у здоровых людей, положительный результат посева и мазка не обязательно означает наличие инфекции *Candida*. Для подтверждения диагноза необходима количественная оценка *Candida* и наличие клинических признаков, соответствующих некоторым описанным поражениям при различных формах кандидозной инфекции. Выявление гиф или псевдогиф в биопсии очагов подтверждает диагноз [15, 16].

Обсуждение

Для всех стоматологов важно знать предрасполагающие факторы, клинические симптомы, диагностику кандидоза полости рта, тип и степень тяжести. Диагноз кандидоза ставят на основании анамнеза, клинических проявлений, дополнительных параклинических исследований (культуры, биопсии, микроскопического исследования).

Выявление факторов риска и их контроль имеют важное значение в лечении кандидозной инфекции. Его можно неправильно диагностировать с другими поражениями, такими как лейкоплакия, лишеноидные реакции, плоскоклеточный рак, и в этих случаях рекомендуется биопсия [33]. Лечение чрезмерного роста кандиды направлено не на искоренение видов кандиды из рациона или человека, а скорее на восстановление надлежащих и сбалансированных экологических отношений между человеком и дрожжами [34].

Лечение кандидоза включает оценку и контроль местных и системных предрасполагающих факторов и противогрибковую терапию (полиеновые и азольные противогрибковые препараты) [35]. Оно направлено на восстановление здоровья и функции тканей полости рта.

Обзор литературы о проявлениях кандидоза полости рта в этой статье дает возможность расширить знания о различных типах кандидозной инфекции и облегчить постановку правильного диагноза в клинической практике.

Выводы

В заключение следует отметить, что стоматологи-клиницисты должны играть важную роль в диагностике и лечении кандидозной инфекции полости рта.

Литература/ References:

1. Olsen I. Orale infeksjoner. In: Rollag H, editor. Medisinsk mikrobiologi. 3 ed 2010. p. 697-717.
2. Marsh PD. Sugar, fluoride, pH and microbial homeostasis in dental plaque. Proceedings of the Finnish Dental Society Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia. 1991;87(4): 515-25.
3. Coronado-Castellote L, Jimenez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. Journal of clinical and experimental dentistry. 2013;5(5): e279-e86.
4. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. Journal of the California Dental Association. 2013;41(4):263-8.
5. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. Australian dental journal. 2010;55 Suppl 1:48-54.
6. Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis--clinical challenges of a biofilm disease. Critical reviews in microbiology. 2011;37(4):328-36.
7. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. Periodontology 2000. 2009; 49:39-59.
8. Huang G. Regulation of phenotypic transitions in the fungal pathogen *Candida albicans*. Virulence. 2012;3(3):251-61.
9. Rouabhia M, Semlali A, Audoy J, Chmielewski W. Antagonistic effect of *Candida albicans* and IFN γ on E-cadherin expression and production by human primary gingival epithelial cells. Cellular immunology. 2012;280(1):61-7.
10. Laudenbach JM, Epstein JB. Treatment strategies for oropharyngeal candidiasis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009;10(9):1413-21.
11. Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. Otolaryngologic clinics of North America. 2011;44(1):231-40, vii.
12. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM. Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. Minerva anesthesiologica. 2009;75(7-8):453-8.
13. Olsen I, Stenderup A. Clinical - mycologic diagnosis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990 Feb; 48 (1): 11 - 8
14. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. J Microbiol. 2005 Feb; 43 Spec No: 65 - 84. PMID: 15765060.

15. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med.*1994; 23 (9): 406 - 12
16. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical Appearance of Oral *Candida* Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol.*2015; 6: 1391. Published 2015 Dec 17. doi: 10.3389/fmicb.2015.01391
17. Scully, Crispian, Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment, 2nd edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008, 191-199.
18. Patil S, Rao SR, Majumdar B, Sukumaran A. Clinical Appearance of Oral *Candida* Infection and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Microbiology.* 2015; 6:1391.
19. Silverman S Jr, Luangjarmekorn L, Greenspan D. Occurrence of oral *Candida* in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Oral Medicine.* 1984; 39(4):194-196.
20. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *Journal of California dental association.* 2013; 41(4):263-268.
21. Ashman RB, Farah CS. Oral candidiasis: clinical manifestations and cellular adaptive host responses, in *Fungal Immunology*, eds Fidel P. L., Huffnagle G. B., editors. New York, NY: Springer; 2005, 59-83.
22. Farah CS, Lynch N, Mccullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Australian Dental Journal.* 2010; 55(1):48-54.
23. González-García RJ, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF, Naval-Gías L, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C et al., Candidiasis hiperplásica crónica de la mucosa oral. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac.* 2006; 28(3):191-194.
24. Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: seven case reports. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2007; 36(9):528-532.
25. Sitheequ MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (Candidal Leukoplakia). *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* 2003; 14(4):253- 267.
26. Scully, Crispian. Oral and Maxillofacial Medicine: the basis of diagnosis and treatment, 2nd edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008, 147-149.
27. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: angular cheilitis. *British Dental Journal.* 1989; 167(1):15-8.
28. Tyldesley WR, Field A, Longman L, Tyldesley's Oral medicine, 5th edition, Oxford: Oxford University Press. 2003; 37, 40, 46, 63-67.
29. Dos Santos CM, Hilgert JB, Padilha DM, Hugo FN. Denture stomatitis and its risk indicators in south Brazilian older adults. *Gerodontology.* 2009; 27(2):134- 40.

30. Emami E, Kabawat M, Rompre PH, Feine JS. Linking evidence to treatment for denture stomatitis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal of Dentistry*. 2014; 42(2):99-106.

31. Naik AV, Pai RC. A study of factors contributing to denture stomatitis in a North Indian community. *International Journal of Dentistry*, Article ID 589064, 2011; 2011(4)

32. Arendorf TM, Walker DM. Denture stomatitis: a review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1987; 14(3):217-27

33. Dreizen S. Oral candidiasis. *Am J Med* 1984; 30: 28– 33

34. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014; 18 (Suppl 1): S81 - S85. doi: 10.4103/0973 - 029X.141325

35. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: An update for the general practitioner. *Aust Dent J*. 2010; 55 (Suppl 1): 48 – 54

СИЗОВА А.С.

**АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *AMELX* С РАЗВИТИЕМ
КАРИЕСА ЭМАЛИ**

Кафедра детской стоматологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. Е.М. Размахнина

SIZOVA A.S.

**ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISMS OF *AMEX* AND *ENAM*
GENES WITH THE DEVELOPMENT OF ENAMEL CARIES**

Department of Pediatric Dentistry

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Ph.D. E.M. Razmakhnina

Введение

Кариес зубов относится к числу повсеместно распространенных мультифакториальных патологий, зачастую протекает стремительно, особенно у детей и носит множественный (системный) характер [1]. Исследования, посвященные молекулярной генетике кариеса, касаются изучения патогенетической роли полиморфных участков генов структурных белков, участвующих в формировании зубной эмали (амелогенезе), а также генов ферментов деструкции этих белков в ходе минерализации ткани [2]. При характеристике такой распространенной патологии, как кариес зубов информативным может быть генетический маркер с высокой частотой альтернативных вариантов. В числе кандидатного гена заболевания рассматривают гены структурных белков зубной эмали, в частности ген амелогенина (*AMELX*), который участвует в процессах амелогенеза и определяет толщину эмали [3].

Цель исследования – обобщить и систематизировать информацию о роли гена *AMELX* в патогенезе кариеса.

Материалы и методы

Источником информации послужили материалы сайта NCBI и связанные с ним ресурсы (PubMed и PMC). Проведен анализ данных о влиянии полиморфизма гена *AMELX* на патогенез кариозного процесса.

Результаты

1.1. Функции гена *AMELX*

Ген *AMELX* (ген амелогенина) охватывает область p22.3-p22.1 на X хромосоме, состоит из 7 экзонов, кодирует амелогенин - матриксный белок, который составляет основную часть зубной эмали в процессе амелогенеза. Его функции до конца не изучены, однако предполагается, что он принимает участие в процессах минерализации эмали и организации эмалевых призм [4]. Помимо этого, была доказана его способность выступать в качестве сигнальной молекулы при взаимодействии с фосфолипидами, что может являться доказательством участия белка в регенерации тканей пародонта [5]. Амелогенин состоит из гидрофобных C- и N-концевых и гидрофильного центрального домена. N-концевой домен содержит группы, подвергающиеся фосфорилированию, которое играет важное значение в функционировании белка. В процессе амелогенеза амелогенин действует не в одиночку, а в кооперации с другими эмалевыми белками (амелобластинами, энамелинами, туфтелинами и др.).

Амелогенин обладает способностью связываться с поверхностью апатита и провоцирует рост его кристаллов в длину [6]. По этой причине нарушения в гене *AMELX* приводят к различным формам гипоплазии эмали, возникающей в результате несовершенного амелогенеза. Стоит отметить, что мутации в гене в зависимости от своего расположения в том или ином домене могут приводить как к гипокальцификации, так и к уменьшению толщины эмали [7].

1.2. Полиморфизмы гена *AMELX*, ассоциированные с кариесом эмали

Наиболее часто встречающимися в научной литературе SNP в гене *AMELX*, рассматриваемые как кандидатные мутации, ассоциированные с кариесом, являются rs946252, rs5933871, rs5934997, rs17878486, rs2106416, rs6639060. Анализ данных исследований показал, что наиболее значимой мутацией в этом отношении выступает rs17878486 в различных популяциях [8, 9, 10, 11, 12]. Данная мутация является интронной, то есть не изменяет структуру белкового продукта, однако она может оказывать влияние на процессы фолдинга амелогенина и транскрипцию молекулы мРНК [13]. Стоит отметить, что данные являются противоречивыми, ввиду наличия статей, указывающих на отсутствие связи между данной

однонуклеотидной заменой с риском развития кариеса. Это может быть обусловлено расовыми различиями и средовыми факторами [14].

Несмотря на это, большая часть исследователей отмечает значимую роль полиморфизма rs17878486 с кариесом. По данным электронной базы данных Ensembl частота встречаемости мутантного аллеля С в европейской популяции составляет порядка 25%, что является довольно высоким показателем, тем самым можно сделать вывод о том, что именно данная мутация является основным кандидатом на роль полиморфизма, ассоциированного с более высоким риском развития кариеса.

Обсуждение

На данный момент участие генетических факторов в патогенезе кариеса уже было доказано многочисленными исследованиями. По этой причине для профилактики заболевания зачастую может быть недостаточно консервативных подходов, основанных на коррекции гигиены полости рта и пересмотре пищевого рациона. Необходимо прибегать к новым методикам, которые будут основаны на понимании генетической обусловленности кариеса.

Одной из таких методик может являться применение препаратов на основе амелогенина для лечения кариозных поражений зубов. Например, гидрогель на основе биомиметрического амелогенин-содержащего хитозана (CS-AMEL) показал хорошие результаты в процессе поверхностной реконструкции эмали, за счет своей способности координировать направленный рост эмалевых кристаллов [15]. Гидрогель на основе искусственно синтезированного амелогенина, разработанного китайскими учеными, показал свою эффективность в стимуляции одонтогенной дифференцировки человеческих клеток пульпы (HDPCs - human dental pulp cells), что в дальнейшем может использоваться для репарации дентино-пульпарного комплекса, пораженного кариозным процессом [16].

Несмотря на успешность применения препаратов на основе амелогенина в лабораторных условиях, есть вероятность снижения их эффективности при использовании в условиях *in vitro* непосредственно в полости рта пациента, что обусловлено, в первую очередь, непостоянством рН ротовой полости, которое может сильно отклоняться от нормы, создавая неблагоприятные условия для функционирования молекулы белка [15].

Выводы

В настоящее время генетическая обусловленность кариеса представляет большой интерес для научного сообщества. Поиски генетических маркеров, ассоциированных с низкой устойчивостью зубной эмали к кариесогенным воздействиям, находятся в начальной стадии. Это в равной мере относится как к отечественным, так и зарубежным исследованиям. Поиск осложняется недостаточной разработанностью

концепции генетического регулирования амелогенеза и отсутствием четкого представления о генной сети кариеса как мультифакторного заболевания. Для решения данного вопроса необходимы дальнейшие открытия и теоретические изыскания в области физиологии, биохимии и генетики твердых тканей зубов.

Литература/ References:

1. Зайцев А.В., Ваценко А.В., Костыренко А.П., Гриценко Ю.Ю. "Альтернативные интерпретации ученых разных научных школ в установлении правильного определения понятия «Кариес» в стоматологии" Вестник проблем биологии и медицины, vol. 2, no. 2, 2012, pp. 022-025.
2. Grigalauskiene, Rūta et al. "Biological approach of dental caries management." *Stomatologija* vol. 17,4 (2015): 107-12.
3. Opal, S et al. "Genetic factors affecting dental caries risk." *Australian dental journal* vol. 60,1 (2015): 2-11. doi:10.1111/adj.12262
4. Sire, Jean-Yves et al. "Amelogenin: lessons from evolution." *Archives of oral biology* vol. 50,2 (2005): 205-12. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.09.004
5. Lokappa SB, Chandrababu KB, Dutta K, Perovic I, Evans JS, Moradian-Oldak J. Interactions of amelogenin with phospholipids. *Biopolymers*. 2015 Feb;103(2):96-108. doi: 10.1002/bip.22573.
6. Moradian-Oldak J, George A. Biomineralization of Enamel and Dentin Mediated by Matrix Proteins. *J Dent Res*. 2021 Sep;100(10):1020-1029. doi: 10.1177/00220345211018405.
7. Malcolm L. Snead (2003) Amelogenin Protein Exhibits a Modular Design: Implications for Form and Function, *Connective Tissue Research*, 44:1, 47-51, DOI: 10.1080/03008200390152089
8. Sharifi, R., Jahedi, S., Mozaffari, H.R. et al. Association of *LTF*, *ENAM*, and *AMELX* polymorphisms with dental caries susceptibility: a meta-analysis. *BMC Oral Health* 20, 132 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01121-7>
9. Gerreth, Karolina et al. "Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children." *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* vol. 26,6 (2017): 899-905. doi:10.17219/acem/63024
10. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Paschoal MA, Gencay K, Seymen F, Caminaga RM, dos Santos-Pinto L, Vieira AR. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2013 Oct;58(10):1434-42. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.05.005.
11. Patir, A et al. "Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children." *Caries research* vol. 42,5 (2008): 394-400. doi:10.1159/000154785

12. Li, Xueyan et al. "Association of genetic variants in enamel-formation genes with dental caries: A meta- and gene-cluster analysis." *Saudi journal of biological sciences* vol. 28,3 (2021): 1645-1653. doi:10.1016/j.sjbs.2020.11.071
13. Gerreth, Karolina et al. "Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children." *Clinical oral investigations* vol. 22,1 (2018): 321-329. doi:10.1007/s00784-017-2115-1
14. Gerreth, Karolina et al. "Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children." *Clinical oral investigations* vol. 22,1 (2018): 321-329. doi:10.1007/s00784-017-2115-1
15. Байгулаков А.Т. Использование амелогенина при лечении кариеса // Медицина и экология. 2018. №2 (87). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-amelogenina-pri-lechenii-kariеса> (дата обращения: 10.03.2023).
16. Li X, Yu Z, Jiang S, Dai X, Wang G, Wang Y, Yang Z, Gao J, Zou H. An amelogenin-based peptide hydrogel promoted the odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *Regen Biomater*. 2022 Jun 17;9:rbac039. doi: 10.1093/rb/rbac039.

ХАУСТОВА А.С., ВНУКОВ А.Е.
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
КАРИЕСА ЗУБОВ**

*Кафедра терапевтической стоматологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – ассистент Л.В. Торгашина

KHAUSTOVA A.S., VNUKOV A.E.
**MODERN METHODS OF DENTAL
CARIES VISUALIZATION**

*Department of Therapeutic Dentistry
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: Assistant L.V. Torgashina

Введение

В клинике терапевтической стоматологии диагностика начального кариеса всегда вызывает затруднения, особенно при его локализации в области фиссур и на апроксимальных поверхностях зубов при отсутствии клинических проявлений. Постановка диагноза в таких случаях возможна лишь при использовании дополнительных методов визуализации. На сегодняшний день в стоматологических клиниках стали широко использовать новые технологии, оборудование, что позволяет обеспечить раннюю диагностику и вовремя оказать специализированную помощь.

Материалы и методы

Теоретический анализ современной научной и научно-методической

литературы.

Результаты

Нами были изучены научные публикации по соответствующей теме за последние 10 лет. В связи с чем были изучены и выделены различные методы диагностики кариеса зуба.

Обсуждение

На сегодняшний день существует несколько оптических бесконтактных методов диагностики.

Метод импедансной спектроскопии переменного тока основан на колебании волнового сигнала, который исходит от твердых тканей зуба при прохождении через них заряда электрического тока. Для проведения метода используется аппарат CarieScan PRO, фиксирующий и рассчитывающий напряжение, полученное от обследуемых поверхностей зубов. Практичность прибора заключается в том, что он предназначен для диагностики кариеса окклюзионных и гладких поверхностей, невидимых невооруженным глазом, при этом оптические факторы (витальное окрашивание, изменение цвета зубов) не влияют на конечный результат исследования. К недостаткам метода можно отнести невозможность его применения при диагностике кариеса молочного прикуса и ложнопозитивные результаты диагностики кариеса постоянных моляров из-за сложного фиссурного рельефа [1].

Электрометрический метод исходит из определения зависимости между электропроводностью твердых тканей зуба и степенью их минерализации [2]. При деминерализации нарушаются электрометрические параметры, что приводит к увеличению микрозазоров в структуре зуба, проникновению ионов проводящей жидкости вглубь тканей и изменению электрического сопротивления, это определяется прибором ДентЭст [1, 3]. Благодаря высокой чувствительности методики выявление кариеса на окклюзионной поверхности составляет 93%, однако низкая специфичность ограничивает область применения метода [4].

Компьютерная томография представляет собой метод, основой которого является различная способность тканей поглощать рентгеновские лучи. Зависимость поглощения от оптической плотности и толщины тканей дала возможность разработать способ расчетов, благодаря которому на основании множества полученных снимков объекта рассчитывается и отображается топография его структуры. При применении методики есть возможность рассмотреть расположение инфекционного процесса со множества ракурсов (3D реконструкция) и предотвратить его распространение, однако в диагностике раннего фиссурного кариеса метод имеет небольшую значимость, контрастное изображение доступно только на экране монитора со специальным программным обеспечением [2, 5].

Лазерная флуоресценция – бесконтактный метод, который осуществляется путем создания на поверхности обследуемого зуба импульсных волн длиной 655 нм и пороговой мощностью 1 мВ с помощью инфракрасного лазерного диода. При деминерализации тканей изменяются оптические свойства эмали и дентина, накапливается большое количество продуктов метаболизма микроорганизмов, неорганические и органические молекулы поглощают свет, происходит отражение, которое воспринимается фотодиодом. Фотодиод анализирует данные и выводит их на экран со звуковым сигналом (прибор DIAGNOdent) [4, 6]. Этот метод является одним из самых чувствительных в области визуализации кариеса, его преимуществами являются локальность, безопасность, точность и скорость [7, 8]. К недостаткам можно отнести ограниченную возможность обнаружения начального кариеса (отсутствие увеличения интенсивности флуоресценции) и высокую вероятность ложноположительного обнаружения кариеса [2].

В основе электроодонтодиагностики лежит электрическая возбудимость пульпы. Зубная эмаль является худшим проводником, так как межпризменное вещество содержит наименьшее количество воды, дентин также плохо проводит электрический ток. Пульпа состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, нервных окончаний и сосудов, поэтому обладает высокой электровозбудимостью. Заболевания тканей зуба снижают проницаемость сосудисто-нервной ткани и, как следствие, снижают показатели электрической возбудимости [9]. Для проведения электроодонтодиагностики используется прибор DigiTest, представляющий собой активный импульсный электрод переменного тока, который помещается в чувствительную точку на обследуемой поверхности зуба. Прибор имеет две скорости подачи переменного тока (низкий и высокий), во время обследования на экране прибора отображаются вольтаж-отражающие параметры, свидетельствующие о той или иной степени прогрессирования заболевания [10, 11].

Кариес на проксимальных участках жевательных и передних зубов можно диагностировать с использованием метода фиброоптической трансиллюминации (система FOTI, аппарат Эстус ЛЭД-Алладин Multicolor). Данный метод основывается на создании галогеновой лампой и фиброоптическим элементом мощного пучка холодного света, при просвечивании зубов кариозные дефекты выявляются в виде темных пятен из-за разности пористости и коэффициентов преломления света в здоровых и пораженных кариесом тканях. На участке деминерализации отмечается гашение свечения, а при интактной коронке свет равномерно проходит через твердые ткани, не давая тени [1, 4]. В сравнении с клиническими методами результаты этого обследования более информативны для врача-стоматолога [12]. Цифровая фиброоптическая трансиллюминация (Digital imaging fiber-optic transillumination, DIFOTI), которая является цифровой

модификацией системы FOTI, позволяет определять исключительно поверхностные размеры дефектов, но не глубину поражения [2].

Выводы

Подводя итоги, можно сделать вывод, что методы диагностики кариеса зуба разнообразны по механизму действия и областям применения, их использование в качестве бесконтактных оптических методик может повысить эффективность диагностики и лечения в стоматологии.

Литература/ References:

1. Сманалиев М.Д., Рахманов А. Т., Юлдашева Г.И., Сманалиева Д.Д. Диагностические возможности рентгенологических лучевых методов исследования в стоматологии // Известия ВУЗов Кыргызстана. 2021. №2. С.66-70.
2. Макеева И.М., Волков А.Г., Прикулс В.Ф., Дикопова Н.Ж., Аракелян М.Г., Макеева М.К., Ручкин Д.Н. Эффективность электроодонтодиагностики с помощью различных видов тока // Стоматология. 2018. №97 (6). С.34-37.
3. Гришай В.С. Применение лазерных технологий в диагностике кариеса // Научный журнал. 2017. №6-1 (19). С.11-13.
4. Калашникова Н.П., Авраамова О.Г., Кулаженко Т.В., Горячева В.В., Хохлова С.В. Современные аппаратные методы ранней диагностики кариеса зубов // Стоматология. 2022. №101 (1). С.89-95.
5. Велиев А.С., Курцев Т.В., Плешкова Т.П., Долгалева А.Е., Ненашева А.А. Электровозбудимость пульпы // Международный студенческий научный вестник. 2018. С.7.
6. Гранько С.А., Данилова Д.В., Белодед Л.В. Диагностика начальных кариозных поражений твердых тканей зубов // Современная стоматология. 2017. №4. С.59-62.
7. Бондаренко О.В., Токмакова С.И., Старокожева Л.Ю. Метод цифровой фиброоптической трансиллюминации в диагностике кариеса зубов // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. №5. С.41-43.
8. Кривцова Д.А., Маслак Е.Е. Мониторинг результатов лечения очаговой деминерализации эмали методом инфильтрации кариеса (по данным лазерной флюоресценции) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2020. №20 (1). С.37-41.
9. Редуто К.В., Казеко Л.А. Оптические методы исследований в стоматологии // Современная стоматология. 2013. №1 (56). С.13-16.
10. Ерганова О.И. Возможности метода электротометрии твердых тканей зуба // DENTAL FORUM. 2013. №3. С.44-45.
11. Секисова Ю.К., Кашурникова А.С., Жалсанова С.Д. Электрооднометрия различных групп зубов // Медицина завтрашнего дня. 2021. С.62-63.

12. Доменюк Д.А., Чуков С.З., Анфиногенова О.И., Ржепаковский И.В., Иванюта О.О. Применение компьютерной микротомографии в изучении морфоструктурных особенностей твердых тканей зубов при ранних формах кариозных поражений // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. № 6. С.57-67.

СЕКЦИЯ «ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»

ДЕНИСОВА А.С., КОМАРОВА В.А., ЯЦЫНА Д.С. АДАПТАЦИЯ СТУДЕНТОВ К ОБУЧЕНИЮ В ВЫСШЕМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ

*Кафедра нормальной физиологии имени профессора Н.А. Барбараш
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – д.м.н. Д.Ю. Кувшинов

DENISOVA A.S., KOMAROVA V.A., YATSYNA D.S. ADAPTATION OF STUDENTS TO STUDY AT A HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION

*Professor N.A. Barbarash Department of Normal Physiology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD D.Y. Kuvshinov

Актуальная проблема для студентов начальных курсов – это проблема адаптации. Привыкнуть к новым условиям обучения представляется довольно тяжело и занимает продолжительное время.

В Кемеровский государственный медицинский университет набирают большое количество студентов каждый год. В это число входят также и иностранные студенты, у которых свои сложности с адаптацией.

Цель работы – изучить проблемы, влияющие на адаптацию студентов начальных курсов, обучающихся в медицинском вузе.

Материалы и методы исследования

В ходе работы была использована научная литература баз, данных PubMed, РМС, КиберЛенинка и Нидвиговка.

В работе проводился опрос студентов, включающий вопросы, касаемые адаптации на первых курсах. Респонденты могли рассказать о своих проблемах на первых курсах, а также могли предложить свои способы для протекания наиболее простого адаптивного периода.

Результаты и их обсуждение

В современную эпоху вопросы адаптации студентов стали предметом обсуждения, поскольку успех или неудача процесса адаптации во многом определяет успех, успеваемость и карьеру будущих специалистов.

Адаптация к университету – это, во-первых, непрерывный процесс, который не прекращается ни на один день, а во-вторых, колебательный, поскольку даже в течение одного дня происходят изменения в разных сферах, таких как деятельность, общение и самовосприятие.

Поступление в университет - это поворотный момент в жизни студента. Начало обучения в университете связано с переходом человеческого организма на новый уровень функционирования. Различные факторы начинают комплексно взаимодействовать со студентом, каждый из которых формирует свою функциональную систему в процессе адаптации. Эффективность адаптации определяется психологическими особенностями личности студента и физиологическими и биохимическими характеристиками организма. Став студентом, человек попадает в новую среду, характеризующуюся интенсивной учебной нагрузкой, эмоциональным напряжением, особенно во время сессий, и относительно низкой двигательной активностью.

Первый год обучения в вузе - это стрессовое время для студентов. Финансовые проблемы, жилищные, продовольственная самостоятельность и трудности с обработкой больших объемов информации являются постоянной частью студенческой жизни и учебной деятельности. Кроме того, поскольку университетское образование является профессиональным, студенты первого курса вступают в профессиональную жизнь после первоначальной профессиональной социализации, которая также сопровождается процессом адаптации к конкретной профессиональной деятельности. В связи с этим изучение адаптации студентов к новой учебной среде особенно актуально, так как полученные результаты позволяют построить эффективные программы психологической поддержки новых студентов.

Многие ученые рассматривают адаптацию как творческую деятельность студентов в высшей школе, в процессе которой у них формируются умения и навыки организации своей интеллектуальной деятельности, поиска направлений избранной деятельности, рационального группового и индивидуального режима труда, режима быта и семьи, системы профессионального самовоспитания и саморазвития профессионально важных качеств личности. Считается, что это так. Адаптация происходит в течение всего периода обучения. Только на третьем курсе формируются важные для студентов навыки контроля, организации и ответственности. Трансформация личности студента в процессе обучения - сложный, длительный, порой острый и болезненный процесс. Психологические и возрастные особенности студентов проявляются в их эмоциональной незрелости, открытости, внушаемости и самоопределении. В этот период большое значение имеет среда, в которой живет студент [1].

Адаптация первокурсников к высшему образованию имеет те же аспекты, что и другие адаптационные процессы; Н. Г. Колызаева выделяет в общем процессе адаптации два этапа:

-Адаптивная реакция: характеризуется напряжением в системе личности, резким увеличением количества межфункциональных связей и периодом наибольшей концентрации личностных трансформаций;

-Адаптивная стабилизация: характеризуется снижением напряжения в системе личности, заметным уменьшением количества межфункциональных связей и периодом наиболее сильного формирования адаптивных черт [2].

По мнению И. В. Половиной, принято выделять психологическую адаптацию студентов в высшей школе, в частности:

-Адаптация к учебной деятельности (адаптация к новым формам обучения, контроль и усвоение знаний, адаптация к различным формам труда и отдыха, самостоятельная жизнь и т.д.)

-Адаптация к группам (вхождение в группу сверстников, усвоение их правил и традиций);

- Адаптация к будущей профессии (усвоение профессиональных знаний, навыков и качеств) [3].

Исходя из наиболее важных направлений саморазвития, основное содержание процесса адаптации на первом курсе можно определить следующим образом:

1. Приобретение новых норм и правил обучения;
2. принятие профессии;
3. адаптация к новому типу учебной группы
4. адаптация к новым видам научной деятельности;
5. адаптация к новым условиям жизни в студенческих общежитиях;
6. новые модели студенческой культуры. [4].

Для успешной адаптации требуется готовность справляться с различными трудностями, возникающими в процессе обучения и общения со сверстниками. Успешная адаптация также требует позитивного отношения со стороны учащихся. Это означает, что студенты должны сами находить и выбирать пути и средства для достижения своих образовательных целей. Чем больше студенты понимают, зачем и для чего им нужны знания для будущей профессии, тем лучше они будут учиться. Степень осведомленности студентов о своей профессии (достаточная или недостаточная) напрямую связана с уровнем их отношения к обучению. Чем меньше студенты знают о своей профессии, тем ниже их позитивное отношение к обучению.

Общей проблемой для студентов на первом курсе является огромное количество информации, которую они получают из разных источников, и различные типы обучения в школе.

Эксперты заметили, что у студентов, которые подвергаются информационной перегрузке в течение длительного периода времени, развиваются так называемые информационные неврозы из-за необходимости обрабатывать большие объемы информации. Количество информации, которую необходимо обработать, приближается к возможностям нервной системы или превышает их [5].

Еще одна проблема первокурсников - стресс. Студенты постоянно сталкиваются с эмоциональными факторами, которые влияют на их способность достигать своих целей и справляться с трудными ситуациями. Учеба в университете, особенно сессии, может привести к эмоциональному стрессу [6].

Кемеровский государственный медицинский университет выявил проблемы с расписанием, плохим транспортным сообщением и низкой посещаемостью студентов.

Кемеровский государственный медицинский университет уже давно ведет активную работу по привлечению иностранных студентов. В университете поддерживается атмосфера взаимопонимания и толерантности, реализуется принцип равенства для всех студентов и активно поддерживаются творческие усилия и попытки иностранных студентов. Для того чтобы иностранные студенты могли участвовать в учебной, научной, культурной и общественной жизни университета, организуется широкий спектр мероприятий, конференций, встреч и концертов.

Мы рассмотрели основные проблемы, с которыми сталкиваются иностранные студенты. К ним относятся физиологические, социальные, экономические, психологические и языковые проблемы, а также адаптация к новому ритму жизни.

По данным опроса мы выяснили, что 93% иностранных студентов живёт в общежитиях, 3% в съёмных квартирах. Это не только помогает адаптации, но и приводит к проблемам в повседневной жизни. Опрошенные респонденты отметили проблемы с адаптацией к питанию, новым условиям жизни и обучению. На первый пункт это не влияет, но адаптация к обучению связана с языковым барьером как у иностранных студентов с русскими, так и между иностранными студентами из-за проживания на различных территориях. Кто-то из них приехал из Индии кто-то из Африки, помимо того у индийских студентов существует множество диалектов, что так же затрудняет их общение. Есть место плохой социализации в группах и новыми требованиями к обучению. Смена климата и часовых поясов также являются сильными раздражителями для людей, вызывая нарушения сна, головные боли, повышение артериального давления и обострение хронических заболеваний.

По результатам опроса мы выяснили, что иностранные студенты очень чувствительны к недопониманию и конфликтам с преподавателями. К сожалению, преподаватели иногда не хотят вникать во все проблемы иностранных студентов из-за отсутствия опыта и свободного времени. Кроме того, преподаватели могут иметь неверное мнение об успеваемости студентов из-за незнания русского языка. Тем не менее, многие преподаватели помогают иностранным студентам в решении их проблем и поддерживают их в учебе. Например, они могут более подробно объяснить задания на английском языке, использовать более понятные выражения, иногда на своем родном языке, помочь студентам сдать экзамены на английском языке и оказать психологическую поддержку.

Большое значение имеет размер группы, оптимальный размер группы - 8-10 студентов, чтобы преподаватель мог уделить полное внимание каждому студенту. В нашем вузе сейчас слишком большой поток студентов, из-за этого поступает большая нагрузка на преподавателей и они не могут уделить должного внимания каждому студенту, что так же вызывает проблемы с адаптацией. Так же стоит лучше прорабатывать программу для обучения студентов, расписание занятий и отработок.

По нашим данным, общей проблемой всех студентов на первом курсе является поступление огромного количества информации из различных источников и типа информации, отличающегося от школьного. Иностранцам ещё сложнее, так как опять же обучение в их странах может проводиться на другом уровне и им ещё до поступления в вуз приходится сталкиваться с такими проблемами, как подготовка к вступительным экзаменам и переезд в другую страну.

Для иностранных студентов необходимо организовать мероприятия по социализации с участием как иностранных, так и российских студентов, чтобы они быстрее освоили русский язык и преодолели проблемы, связанные с новыми социальными нормами. Студентов из одной страны следует размещать в комнатах общежития и одинаково подходить к их распределению по учебным группам [7].

Иностранцам следует дать время на адаптацию перед обучением за рубежом. Им следует посещать выставки и музеи в Кемерово, чтобы лучше понять обычаи и традиции местного населения [8].

Необходимо увеличить качество и количество тьюторов, которые могут объяснить и научить тому, что требуется на начальном курсе. В идеале - студенты старших курсов, которые могут говорить по-английски с иностранцами.

В результате проведения исследования интервью у одного из иностранных студентов мы узнали его мнение: «There are many more but I thought there are main two major thing that is atmosphere and food. I thought we have to be consistent and have paiseance because with the time we adapted

the entire thing» (Есть еще много чего, но я подумал, что есть две главные вещи - это атмосфера и еда. Я подумал, что мы должны быть последовательными и проявлять терпение, потому что со временем мы все адаптировали).

Проанализировав анкеты студентов, стало ясно, с какими проблемами сталкиваются первокурсники при адаптации к обучению в университете:

1. неумение распределять время и силы;
2. неспособность соответствовать высоким требованиям преподавателей;
3. сопротивление работе с большими объемами новой информации;
4. отсутствие привычного контроля и заботы со стороны родителей и учителей;
5. неготовность к обучению на основе полной самостоятельности;
6. неготовность к требованиям высшей школы;
7. отсутствие усердия и желания учиться со стороны некоторых учеников;
8. разница в часовых поясах;
9. культурные различия между страной проживания учащегося и местом учебы;
10. различия в уровне жизни.

Выводы:

Способы выявления и преодоления трудностей студентов способствуют повышению их учебной активности, успеваемости и качества знаний. В процессе адаптации-приспособления достигается определенное состояние личности в результате реализации личностной адаптивности.

Таким образом, большинство студентов как русских, так и иностранных сталкиваются с определенными трудностями, процесса адаптации и сниженной эффективностью их обучения. Несмотря на функционирование отделов для иностранных студентов, иностранные студенты не могут свободно участвовать в творческой жизни, например, в клубах. Проблемы, связанные с задержкой адаптации, остаются серьезными.

Практические рекомендации:

Мы считаем, что для успешной адаптации студентов первого курса необходимо:

1. Учитывать трудности адаптации новых студентов при построении учебного плана;
2. использовать различные методы подготовки к занятиям;
3. повышать роль кураторов и тьюторов в адаптации студентов к условиям обучения в университете. Для иностранных студентов

идеальным вариантом будет являться англоговорящий студент старших курсов;

4. активно вовлекать первокурсников в социальную и культурную жизнь университета;
5. вовлекать студентов первого курса в социальные и образовательные проекты;
6. разработать качественное расписание занятий, которое будет удобным для студентов;
7. проводить курс "введение в специальность", который дает первокурсникам четкое представление о выбранной ими специальности, методах и формах обучения, видах и формах отчетных документов, сроках их успешного прохождения и итогового контроля знаний;
8. провести курс "учись учиться", направленный на развитие у студентов навыков самостоятельной работы в процессе изучения программного материала.

Литература:

1. Е. П. Гора Экология человека. Учебное пособие для вузов. – М.: Дрофа, 2007. – 540 с. - URL: http://nedvigovka.ru/biblioteka/43/5_8.htm (дата обращения 20.03.2023)
2. Колызаева Н. Г. Формирование адаптивных характеристик личности у студентов на начальном периоде обучения // Автореферат диссертации на соискание степени кандидата психологических наук, 1989.
3. Жегульская, Ю. В. Социальная адаптация лиц с нарушениями социализации. Сущность, виды, факторы социализации и социальной адаптации: учебное пособие / Ю. В. Жегульская. — Кемерово: Кемеровский государственный институт культуры [изд.], 2018. — 116 с.
4. Росляков А. Е. Процесс адаптации студентов в условиях вуза // Психология и эргономика. — № 3. – С. 47–49.
5. Иванова М. К проблеме адаптации первокурсников к новой учебной среде URL: <https://www.b17.ru/article/74704/> (дата обращения- 21.03.2023)
6. Кузьмишкин А. А., Кузьмишкина Н. А., Забиров А. И., Гарькин И. Н. Адаптации студентов первого курса в вузе // Молодой ученый. - №3. 2014.
7. Юаньян В. Эмоциональный интеллект и социальнопсихологическая адаптация иностранных студентов в российских ВУЗах // Педагогическая психология. 2018. № 2. С. 65-71.
8. Милюкова О. В., Боталова В. В. Исследование уровня толерантности студентов вузов с обучением иностранных студентов // Вестник Тверского государственного технического университета. Серия: Науки об обществе и гуманитарные науки. 2016. № 2. С. 130-132.

ЕВСЕЕВА Е. А., ВОЛКОВА М. С.

**ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ
 α – АМИЛАЗЫ СЛЮНЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СТРЕССА**

Кафедра медицинской биохимии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Е.И. Паличева

EVSEEVA E. A., VOLKOVA M. S.

**PROSPECTIVITY OF DETERMINING THE ACTIVITY OF
 α – AMYLASE ACTIVITY AS AN INDICATOR OS STRESS**

Department of Medical Biochemistry

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: Associate professor E.I. Palicheva

Введение.

Стрессовые ситуации влияют на физиологические и метаболические параметры организма. Впервые физиологический стресс описан Гансом Селье как общий адаптационный синдром. Он определил стресс как органическое, физиологическое, нервно-психическое расстройство, а именно нарушение обмена веществ, вызванное раздражающими факторами [1].

Важным показателям такого состояния, является активность стероидного гормона коры надпочечников кортизола. Он играет важную роль в качестве маркера психоэмоциональных состояний. Изменения уровня кортизола возникает в ответ на тревогу, стресс и депрессию. Корреляция уровня кортизола в крови и слюне весьма сильна и доказана рядом исследователей [2,3].

Также в качестве возможного неинвазивного маркера оценки состояния стресса было предложено определение активности слюнной α -амилазы (sAA)[3,4,5]. Изменение активности sAA при пробуждении было первоначально описано Rohleder и др. [5] в 2004 году у взрослых мужчин.

В 2008 году проведено сравнительное исследование по содержанию кортизола и активности слюнной α -амилазы у детей 9-12 лет также в период пробуждения после ночного сна [6]. Установлена циркадная модель изменения содержание слюнного кортизола: утренний пик через 30 минут после пробуждения и медленное снижение в течение дня. Динамика слюнной α -амилазы (также реакция пробуждения sAA), характеризуется резким увеличением и менее выраженным снижением. У лиц, для которых пробуждения было связано с проявлением негативных эмоций, активность слюной α - амилазы была более высокая.

Корреляция между уровнем кортизола и активностью α -амилазы слюны показана при поведении в стрессовой ситуации [7]. Вместе с тем авторы выявили гендерные особенности данных показателей: для мужчин -

чем выше уровень кортизола и ниже активность α -амилазы, тем более рискованное поведение; для женщин склонность к риску характеризуется повышением и кортизола и α -амилазы.

Материалы и методы

Использовались данные предыдущих исследований на тему связи между уровнем стресса и активностью α -амилазы слюны. Были проанализированы результаты экспериментов, проведенных Rohleder и соавторами (2004) и Maldonado EF и соавторами (2008). Также были изучены статьи на тему определения активности α -амилазы слюны как показателя стресса.

Результаты и их обсуждение.

Результаты исследования подтвердили перспективность определения активности α -амилазы слюны как показателя стресса. Было выявлено, что уровень активности α -амилазы слюны участников, испытывающих стресс, был значительно выше, чем у тех, кто не испытывал стресс. Кроме того, определение уровня α -амилазы слюны является простым и доступным методом диагностики стресса, который может быть полезен для широкой аудитории.

Выводы.

Таким образом, активность слюнной α -амилазы может быть использована для неинвазивного измерения стресса как в клинических условиях, так и в экспериментальных исследованиях. Этот подход к оценке стрессоустойчивости применим и в педиатрии, так как хронические стрессовые события, пережитые в раннем возрасте, несут в себе модулирующую роль в формировании соматической и психической патологии, влияют на процессы обучения и памяти, что может ухудшить качество жизни во взрослом возрасте.

Литература:

1. Selye H.A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. Nature. 1936; 138:32.
2. Vismara M, Girone N, Cirnigliaro G, Fasciana F, Vanzetto S et al. Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview. Brain Sciences. 2020; 10(8):564
3. Chatterton, R. T. Jr., Vogel song, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. Clinical Physiology, 16, 433-448.
4. Gilman, S., Thornton, R., Miller, D., & Biersner, R. (1979). Effects of exercise stress on parotid gland secretion. Hormone and Metabolic Research, 11, 454.
5. Rohleder, N., Nater, U. M., Wolf, J. M., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychological stress-induced activation of salivary alpha-amylase. Annals of New York Academy of Sciences, 1032, 258-263.

6. Maldonado EF, Fernandez FJ, Trianes MV, Wesnes K, Petrini O, Zangara A, Enguix A, Ambrosetti L. Cognitive performance and morning levels of salivary cortisol and alpha-amylase in children reporting high vs. low daily stress perception. *Span J Psychol.* 2008 May;11(1):3-15. doi: 10.1017/s1138741600004066. PMID: 18630643.

7. Van den Bos R, Taris R, Scheppink B, de Haan L and Verster JC (2014) Salivary cortisol and alpha-amylase levels during an assessment procedure correlate differently with risk-taking measures in male and female police recruits. *Front. Behav. Neurosci.* 7:219. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00219

**КОВРИЖНИКОВА А.С., НИКШИНА Д.А., ЧЕРНОУСОВ И.А.
БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОСМИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ**

Кафедра медицинской биохимии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор А.С. Разумов

**KOVRIZHNIKOVA A.S., NIKSHINA D.A., CHERNOUSOV I.A.
BIOCHEMICAL BASIS OF SPACE NUTRITION**

Department of Medical Biochemistry

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Professor A.S. Razumov

Введение

Многочисленные биохимические исследования показали, что неблагоприятные факторы космического полёта отрицательно сказываются на обеспеченности организма космонавтов рядом витаминов, микроэлементов и в первую очередь витаминов-антиоксидантов. Данный факт обусловлен активизацией процессов перекисного окисления липидов и нарушением защитных механизмов организма в периоды адаптации [1].

В этой связи существенное значение имеет реализация научно обоснованных подходов на создание продуктов питания, направленных на обеспечение повышения адаптационных возможностей организма. Одним из них является связанный со сбалансированным питанием алиментарный фактор, в соответствии с которым предусматривается поступление в организм требуемого количества незаменимых компонентов пищи (витамины, макро-, микроэлементы, органические кислоты, флавоноиды, антоцианы, белки, жиры, а также углеводы и другие биологически активные вещества с направленными физиолого-биохимическими свойствами).

В соответствии с вышесказанными данными определена научная концепция данной работы, которая заключается в выявлении и установлении зависимостей, характеризующих процессы формирования состава и свойств готовых продуктов путём рациональных способов

трансформации биоактивного сырья с целью получения антиоксидантов на основе биологически активных веществ (органические соединения, участвующие в осуществлении каких-либо функций организма и обладающие высокой специфичностью действия) и физиологически ценных ингредиентов.

Несмотря на то, что научные исследования в области космического питания проводятся и по сей день, однозначного ответа на вопрос, каким именно должен быть рацион питания космонавтов, до сих пор нет. В связи с этим разработка космических продуктов – сложная задача, требующая привлечения широкого круга специалистов, от кондитеров до физиологов и биохимиков.

Материалы и методы

Литературный обзор и анализ современной научной литературы, интернет-ресурсов, обобщение полученных данных.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что для того, чтобы создать продукт с определенным составом и свойствами для употребления в условиях космоса, его необходимо создать на основе биологически активного и физиологически ценного сырья, составы которого обеспечат получение групп эффективных антиоксидантных комбинаций в виде отдельных комплексов биологически активных и физиологически ценных ингредиентов. Исходя из этого существует перечень биологических параметров оценки продуктов питания, включающий в себя множество особенностей:

- полная характеристика сырья: органолептическая характеристика (вкус, цвет, структура, консистенция и т.д.); биохимический состав (соотношение белков, жиров, углеводов); аминокислотный состав (соотношение незаменимых и заменимых аминокислот); жирнокислотный состав (соотношение полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, омега-3); содержание витаминов и минеральных веществ; теплофизические характеристики; микробиологические характеристики; показатели безопасности сырья;
- полная характеристика компонента: вид компонента (мука, масло, вторичное сырьё, крупа и т.д.); органолептическая характеристика компонента; химический состав; аминокислотный состав; жирнокислотный состав; содержание витаминов и минеральных веществ; теплофизические характеристики; физико-химические характеристики; структурно-реологические показатели;
- микробиологические показатели и показатели безопасности;
- показатели хранимоспособности.

Продукты питания, содержащие в своем составе большое количество биологически значимых веществ, непосредственно используются для составления рационов питания космонавтов [2].

Опыт первых космических экспедиций позволил определить формулу питания космонавтов, которая соответствует соотношению необходимых пищевых веществ: белков, жиров и углеводов – 1:1:3. Рацион космонавтов строится по принципу трехразового питания – завтрак, обед и ужин [3]. Проанализировав данные из различных источников, результаты физиолого-гигиенических исследований наземных модельных экспериментов, были сформулированы идеи составления рационов питания в условиях длительных космических полетов:

- рационы питания для космонавтов формируются на основании приготовленных на Земле продуктов;
- формирование рационов питания должно производиться с учетом технических возможностей конкретного космического объекта и особенностей программы полета;
- перед тем, как составить рацион питания по потребностям организма каждого из космонавтов, происходит предварительное оценивание пищевых продуктов в лабораторных исследованиях и модельных экспериментах;
- при формировании рационов питания должно происходить максимальное учитывание индивидуальных пищевых и вкусовых предпочтений космонавтов;
- для корректировки состава рациона питания или улучшения пищевого звена необходимо осуществлять сбор и анализ обратной связи от космонавтов.

Исходя из вышеперечисленных принципов, составляются индивидуальные рационы питания, в которых учитываются потребности каждого организма, а также вкусовые и пищевые предпочтения [5].

Процессом внедрения пищевых продуктов в рацион космонавтов является комплекс мероприятий, направленный на повышение адаптационных возможностей организма в условиях космического пространства. Продукты питания, обладающие профилактическими свойствами, называются функциональными продуктами.

Основным источником многих незаменимых и биологически значимых пищевых веществ, участвующих в обменных процессах организма и способствующих его нормальному функционированию, являются овощи, плоды, пряная зелень. Эти продукты являются функциональными, они поставщики целого ряда витаминов, минеральных веществ, пектина, клетчатки, органических кислот, эфирных масел, фитонцидов и др.

Существуют две категории функциональных продуктов:

- продукты, естественно содержащие биологически активные питательные вещества;

- продукты, в состав которых вводятся дополнительные биологически активные компоненты, чтобы увеличить количество питательных веществ по сравнению с обычным их содержанием в этом продукте.

Важным физиологическим свойством функциональных продуктов является усиление секреторной деятельности пищеварительных желез и желчеотделения. Эти продукты способствуют перевариванию и усвоению пищи и её компонентов, обладают профилактическим действием, повышают устойчивость организма космонавтов к воздействию неблагоприятных факторов полета, а также профилактике и снижению риска развития определенного вида заболеваний. Дополнительное внедрение продуктов данного вида, сбалансированные по содержанию основных пищевых веществ рационы будут способствовать адаптации организма к тяжелым условиям, что особенно актуально для длительных космических полетов.

Помимо введения функциональных продуктов в пищевой рацион внедряется еще и радиопротекторное питание. Для обеспечения безопасности экипажей в межпланетных полетах при прохождении радиационных поясов вводятся в состав рациона космонавтов продукты, обладающие радиопротекторными свойствами. Эти свойства обеспечивают ослабление воздействия радиационного излучения на организм человека. Основными принципами формирования радиопротекторного питания являются:

- увеличение количественного содержания белков животного происхождения;
- включение в рацион продуктов бобовых культур, содержащих вещества, которые обладают радиопротекторным действием;
- внедрение продуктов, содержащих витамины А, Е, С, с целью повышения активности антиоксидантной системы организма человека. При дефиците этих витаминов повышается радиочувствительность организма даже к малым дозам радиации;
- введение в рацион витаминов В₁, В₂, В₆, пантотеновой кислоты и биотина, способствующих потенцированию радиопротекторного воздействия других пищевых веществ;
- обеспечение рационов питания оптимальным минеральным составом (в первую очередь по содержанию железа, йода, калия, кальция), который способствует стимуляции кроветворной системы, обладающей повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению;
- добавление пищевых продуктов, содержащих органический йод, (морская капуста, морепродукты, морская рыба) для профилактики поражений щитовидной железы;
- внедрение продуктов питания, содержащих пищевые волокна, которые способствуют связыванию радионуклидов и токсичных

продуктов радиолиты в кишечнике, увеличивая скорость их выведения из организма (пищевые пшеничные отруби, свекла, морковь, сухофрукты, яблоки, абрикосы);

- обогащение рациона солями калия (сухофрукты, капуста, картофель, а также другие овощи и фрукты) и кальция (молочные продукты), что способствует вытеснению из организма радионуклидов.

Придерживаясь принципов радиопротекторного питания при составлении пищевых рационов, организм человека меньше подвергается воздействию радиационного излучения [4].

Особо важное значение биохимия приобретает в связи с перспективами дальних полетов к другим планетам солнечной системы. Ученые стремятся решить проблему питания космонавтов путем создания на космическом корабле замкнутой экологической среды. Смысл данной идеи состоит в создании на корабле условий, в которых возможно было бы на отходах жизнедеятельности человека выращивать растения, чтобы они служили продуктами питания для людей. Среди растительных организмов ценным экземпляром в этом отношении является одноклеточная водоросль – хлорелла.

Хлорелла – неприхотливое растение, хорошо усваивающее энергию солнечного света и активно размножающееся. Она является средством регенерации воздуха для дыхания человеком, поглощает углекислый газ и выделяет кислород. Белки хлореллы состоят из полного набора аминокислот, необходимых человеку. В её составе высоко также содержание витаминов, углеводов и других питательных веществ. В настоящее время, когда шаг за шагом успешно осуществляется освоение космического пространства, работы с хлореллой выходят на новый уровень: она играет важную роль как и в обеспечении космических кораблей питанием, так и в создании замкнутой экологической среды в условиях космического пространства [6, 7].

Выводы

1. Перед составлением рациона питания должны проводиться биохимические исследования пищевых продуктов на содержание биологически активного и физиологически ценного состава.

2. Составление рационов питания космонавтов требует соблюдения определенных правил и принципов.

3. При создании рационов питания внедряются функциональные и радиопротекторные пищевые продукты, необходимые для поддержания здоровья космонавтов.

4. Хлорелла может применяться в пищевой космической промышленности, а также в создании замкнутой экологической среды в условиях космоса.

Литература / References:

1. Добровольский, В.Ф. Научно-практические аспекты экологизации продуктов питания для космонавтов // Хранение и переработка сельхозсырья. - 2015. - № 12. - С. 42-45.
2. Концептуальные вопросы создания продуктов питания для космонавтов. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontseptualnye-osnovy-sozdaniya-produktov-pitaniya-dlya-kosmonavtov/viewer> (Дата обращения: 15.02.2023).
3. Космическое питание. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rgantd.ru/arh-docs/cosmos/kosmicheskoe-pitanie/> (Дата обращения: 25.02.2023).
4. Современные и перспективные космические рационы. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://scientificrussia.ru/articles/perekus-na-orbite-sovremennye-i-perspektivnye-kosmicheskie-raciony-intervyu-s-glavnym-konstruktorom-kosmicheskogo-pitania-v-dobrovolskim> (Дата обращения: 12.02.2023).
5. Вопросы питания в межпланетных космических полетах. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-pitaniya-v-mezhplanetnyh-kosmicheskikh-poletah/viewer> (Дата обращения: 2.02.2023).
6. Биохимия и космос. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nkj.ru/archive/articles/47689/> (Дата обращения: 15.02.2023).
7. Пища для космоса: человеку, приборам, ракете. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://epizodyspace.ru/bibl/tehnika_-_molodyoji/1963/11/34-36.html (Дата обращения: 7.03.2023).

¹ЛЕВИЦКАЯ В.Д., ¹ЗОЛОТУХИНА А.А., ²НЕВЕРОВА Е.А.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНСЕКТОАКАРИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА
(ЦИПЕРМЕТРИН) В ОТНОШЕНИИ АКАРИФОРМНЫХ КЛЕЩЕЙ
PSOROPTES BOVIS (ACARI: PSOROPTIDAE)**

¹*Кафедра паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы
Московская государственная академия ветеринарной медицины и
биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина, г. Москва*

²*Кафедра биологии с основами генетики и паразитологии Кемеровский
государственный медицинский университет, г. Кемерово*

Научные руководители – ¹к.в.н., доцент Р.М. Акбаев,

²д.б.н., профессор Л.В. Начева

¹LEVITSCAYAYA V.D., ¹ZOLOTUCHINA A.A., ²NEVEROVA E.A.
**EFFECTIVENESS OF INSECT-ACARICIDAL PREPARATION
(CYPERMETRIN) AGAINST ACARIFORM MITES PSOROPTES
BOVIS (ACARI: PSOROPTIDAE).**

1Department of parasitology and veterinary - sanitary expertise

*Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MBA
named after K.I. Scryabin, Moscow*

*²Department of Biology with the Basics of Genetics and Parasitology
Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor: ¹Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor R.M.
Akbayev

Supervisor: ²Doctor of Biological Sciences, Professor L.V. Nacheva

Паразитарные болезни сельскохозяйственных животных, вызываемые эктопаразитами, широко распространены в условиях хозяйств различных форм собственности, наносят существенный ущерб здоровью животных и приводят к потерям продукции: молочной, мясной, яичной и т.п. [1;2]. Псороптоз крупного рогатого скота - широко распространенная болезнь животных, вызываемая мелкими клещами-паразитами, относящимися к семейству Psoroptidae, роду Psoroptes и виду *Psoroptes bovis* [4;6;8]. Псороптесы – это клещи-накожники. У крупного рогатого скота локализуются на поверхности кожи в области головы, верхней части шеи, холки, поясницы[9]. При генерализованной форме поражается практически все тело животных, кроме нижней части брюшной стенки, промежности, лицевой части головы, мошонки у быков, молочного зеркала у коров и конечностей ниже локтевых суставов. Псороптоз имеет наибольшее распространение осенью, зимой и весной. Летом создаются неблагоприятные для развития клещей условия (уменьшение влажности кожи у животных после линьки, воздействие солнечных лучей, повышение резистентности организма животных и т. д.). Заражение происходит при контакте здоровых животных с больными или клещеносителями, а также с предметами, находившимися в соприкосновении с больными (станки, скребки, чесалки и т. д.).

Для проведения терапии сельскохозяйственных животных, пораженных клещами и насекомыми, используются инсектоакарицидные препараты из разных химических соединений, такие как МЦЛ (макроциклические лактоны), серосодержащие препараты, синтетические пиретроиды [3; 5; 10]. Большинство препаратов импортные и недоступны.

Цель исследования: определение эффективности инсектоакарицидного препарата российского производства из группы синтетических пиретроидов с действующим веществом 10% ЭК (эмульсии концентрат) циперметрина на клещей *Psoroptes bovis* в условиях *in vitro*.

Материалы и методы исследования

Исследовательскую работу проводили в условиях лаборатории кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина и личном подсобном хозяйстве, расположенном в Ступинском районе Московской области.

Диагностировали псороптоз крупного рогатого скота по клинической картине – наличию толстых корок серо-бурого цвета, образовавшихся на коже между рогами животных, а также на верхней поверхности шеи[7]. От животных с выраженной клинической картиной и симптомами (зуд, расчесы, алопированные участки кожи с выраженной складчатостью) брали соскобы при помощи скальпеля. Соскобы брали на границе между пораженными и здоровыми участками кожи, затем помещали в транспортную тару, этикетировали и отвозили на кафедру для дальнейших исследований. Подтверждали диагноз при микроскопии соскобов и обнаружении клещей *Psoroptes bovis* на разных стадиях развития. Препарат, содержащий 10%-ную концентрацию водной эмульсии циперметрина, разводили водопроводной водой. В период исследований испытывали 1%; 0,1%; 0,01%; 0,001% и 0,0001%-ные концентрации водных эмульсий по препарату. Акарицидную эффективность инсектоакарицида проводили по методике А.А.Непоклонова и Г.А.Таланова (1973) в модификации Акбаева Р.М. Модификация методики состояла в том, что клещей мы не погружали в акарицидную жидкость, а подсаживали их на фильтровальную бумагу, вложенную на дно чашки Петри и пропитанную 0,5мл испытуемой концентрации инсектоакарицида. Опыты проводили при комнатной температуре (24-25°C). Поскольку это были предварительные исследования, то величину среднесмертельной концентрации (СК50) не выводили. Каждую концентрацию инсектоакарицида испытывали в трех повторностях, сопровождая контролем. Фильтровальную бумагу в контрольных чашках пропитывали 0,5 мл водопроводной воды. Результаты исследований учитывали через 24 часа после начала опыта. По завершению постановки опыта поочередно вскрывали каждую чашку Петри и осматривали клещей, пользуясь стереоскопическим бинокулярным микроскопом МБС-9. Погибшими считали тех клещей, которые не реагировали на прикосновение препаративной иглы.

Результаты и их обсуждение. В результате клинического осмотра животных и микроскопии соскобов с пораженных участков тела нами был диагностирован псороптоз крупного рогатого скота, вызванный акариформными клещами вида *Psoroptes bovis* (син. *Psoroptes visvarietas bovis*). Результаты изучения эффективности водных эмульсий препарата в отношении клещей - возбудителей псороптоза крупного рогатого скота отображены в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность водных эмульсий инсектоакарицидного препарата (ДВ циперметрин КЭ) в отношении клещей *Psoroptes bovis* в условиях *invitro*

№ опыта	ДВ средства	%, водной эмульсии концентрата	Количество клещей, особи.	Гибель клещей через 24 часа, особи.	Процент гибели клещей, %
1	циперметрин	1	30	30	100
2	циперметрин	0,1	30	30	100
3	циперметрин	0,01	30	30	100
4	циперметрин	0,001	30	13	43,3
5	циперметрин	0,0001	30	3	10
1-5	контроль (водопроводная вода)		150	4	2,6

В результате проведенных нами исследований по определению эффективности препарата, содержащего 10% КЭ циперметрина, в отношении клещей *Psoroptes bovis* установили, что водные эмульсии препарата обладают острым акарицидным действием. Концентрации водных эмульсий 1%; 0,1% и 0,01%-ные оказалась 100% эффективными в отношении клещей. Однако при снижении концентрации эффективность, а следовательно процент гибели, резко снижались. Таким образом, при применении 0,001%-ной водной эмульсии погибло 13 из 30 клещей, что составило 43,3% эффективности. При дальнейшем снижении концентрации до 0,0001%-ной ВЭ погибло всего 3 клеща из 30, таким образом, эффективность составила всего 10%. В контрольных опытах из 150 клещей погибло 4, что составило менее 2,6%, а эта величина является статистически не значимой.

Выводы

В результате проведенных нами экспериментов мы выяснили, что инсектоакарицидный препарат из группы синтетических пиретроидов с таким действующим веществом как циперметрин обладает акарицидной эффективностью в отношении акариформных клещей *Psoroptes bovis* при постановке опытов в условиях *in vitro*.

В дальнейших своих работах мы планируем провести заключительную серию опытов, цель которых - определение среднесмертельной концентрации (СК 50) для клещей псороптид.

Литература

1. Акбаев, Р. М. К вопросу о фауне эктопаразитов птиц в частных птичниках / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2010. – № 8. – С. 36-40.
2. Акбаев, Р. М. Видовой состав и сезонная численность пухопероедов - возбудителей маллофагоза кур / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2010. – № 10. – С. 31-32.

3. Акбаев, Р. М. Метод оценки эффективности инсектоакарицидов в форме дуста в отношении эктопаразитов / Р. М. Акбаев // Ветеринария. – 2017. – № 12. – С. 33-36.
4. Акбаев, Р. М. Использование терминов в ветеринарной паразитологии: Учебно-методическое пособие по чтению и употреблению паразитологических терминов для обучающихся в ветеринарных и биологических ВУЗах, по направлению 36.05.01. «Ветеринария»; 36.03.01. «Ветеринарно-санитарная экспертиза» и 06.03.01. «Биология» / Р. М. Акбаев, Н. В. Бабичев. – Москва : Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА им. К.И. Скрябина, 2021. – 36 с. – ISBN 978-5-6047469-0-5.
5. Акбаев, Р. М. Оценка эффективности препарата вуран-дуст 0,7% при бовиколезе непарнокопытных / Р. М. Акбаев, Т. Ю. Воробьева // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии : Сборник научных трудов, посвященный 95-летию Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина, Москва, 10 сентября – 10 2014 года. – Москва: Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, 2014. – С. 92-94.
6. Арисов М. В. Распространение псороптоза крупного рогатого скота в хозяйствах Республики Калмыкия //Ветеринарная патология. – 2008. – №. 2 (25). – С. 128.
7. Бабичев, Н. В. Клиническое обследование кожного покрова у млекопитающих и птиц / Н. В. Бабичев, Р. М. Акбаев. – Москва : Российский университет дружбы народов (РУДН), 2022. – 42 с. – ISBN 978-5-209-11261-7.
8. Комлева Н. А. Псороптоз крупного рогатого скота. Эпизоотологические данные //Научный электронный журнал Меридиан. – 2022. – №. 1 (63). – С. 99.
9. Магомедшапиев Г. М. Распространение и экономический ущерб от псороптоза овец в Республике Дагестан //Ветеринария и кормление. – 2020. – №. 4. – С. 35-37.
10. Методы борьбы с гнусом и иксодовыми клещами в хозяйствах Рязанской области / М. Ш. Акбаев, Ф. И. Василевич, Р. М. Акбаев [и др.] // Ветеринария. – 2004. – № 10. – С. 29-31.

МИРЗОЕВА С.В., СЮЭ-ВЫЙ-ЧИН Е.Р.

ФИЗИОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЛИЧНОСТИ

Кафедра нормальной физиологии имени профессора Н.А. Барбараш
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н. Д.Ю. Кувшинов

MIRZOEVA S.V., SUE-VIY-CHIN E.R.

PHYSIOLOGY OF PERSONALITY FORMATION

Professor N. A. Barbarash Department of Normal Physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD D.Y. Kuvshinov

Введение. Личность - совокупность особенностей психики и поведения, формирующаяся на основе самооценки человека, а также на основе того, как он оценивает свою жизнь и окружение. За формирование личности отвечают различные структуры головного мозга. Взаимодействие этих структур с областями, регулирующими темперамент и эмоции, приводит к появлению индивидуальной личности. Важно подчеркнуть, что ни одна конкретная характеристика личности не исходит от определенной области мозга, поскольку мозг работает как сложная сеть. Неврологическая биология нормальных и аномальных аспектов личности только начинает пониматься. Однако ясно, что личность возникает из сложной нейронной конструкции, сформированной генетикой и опытом раннего развития, которые влияют на структуру и функции мозга.

Материалы и методы. При написании статьи была проведена работа с научной литературой с целью выяснения зависимости формирования личности в разных возрастных категориях от развития структур центральной нервной системы. Информация взята из открытых электронных библиотек: PubMed, КиберЛенинка, EBSCOhost, NLM, ScienceDirect, e-library, Cochrane library.

Результаты и их обсуждение. Значимую роль в формировании личности играют лобные доли. Они составляют две трети человеческого мозга, однако выполняемые ими функции долгое время оставались загадочными. Недавние достижения раскрыли важную роль лобных долей во множестве когнитивных процессов, таких как исполнительная функция, внимание, память и речь. Важность лобных долей в процессах, лежащих в основе настроения, личности, самосознания, а также социальных и моральных рассуждений, является предметом изучения многих научных исследований.

Развитие лобной доли имеет решающее значение для приобретения, выполнения и контроля широкого спектра функций от базовых двигательных реакций до принятия сложных решений. Лобная доля управляет поступающей информацией и выбирает подходящее действие на основе целей в конкретном контексте. Этот аспект функции лобной доли, хотя и является лишь одним компонентом, имеет решающее значение для развития и поддержания поведения подхода и избегания, которое является центральным для всего поведения человека (и животных) [1].

Различные когнитивные и поведенческие процессы опосредуются различными частями лобной доли. Базовой функцией префронтальной

коры является комплексное управление мыслительной и моторной активностью в соответствии с внутренними целями и планами. Она играет главную роль в создании сложных когнитивных схем и планов действий, принятии решений, контроле и регуляции как внутренней деятельности, так и социального поведения и взаимодействия.

Выделяют 5 фронтосубкортикальных путей, название которых определяется либо их функцией, либо зоной коры лобных долей, от которой они начинаются. Два из них связаны с обеспечением двигательной активности. Дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитальный и передний цингулярный пути обеспечивают регуляторные функции, а также личностные особенности и мотивацию. Фронтосубкортикальные пути представляют собой весьма эффективный механизм, позволяющий организму адаптироваться к меняющимся внешним условиям. Дорсолатеральный префронтально-субкортикальный путь позволяет организовать поступающую информацию для усиления ответа, передний цингулярно-субкортикальный путь участвует в мотивационно-обоснованном поведении, орбитофронтальный путь позволяет интегрировать лимбическую и эмоционально окрашенную информацию с целью выработки поведенческой реакции [2].

Базальным ганглиям и мозжечку исторически отводилась функциональная роль в модуляции моторной активности. Однако недавние исследования подчеркнули важность этих подкорковых структур во многих функциональных областях, включая аффективные процессы, такие как распознавание эмоций, выявление субъективных чувств и оценка вознаграждения. Пути через таламус, которые соединяют базальные ганглии и мозжечок непосредственно друг с другом и с областями коры, обеспечивают структурную основу для их совместного влияния на лимбическую систему. Эти структуры могут определять способ, которым человек обрабатывает эмоциональные стимулы, регулируя деятельность коры головного мозга для управления обучением и усиления вознаграждаемого поведения или моделей мышления для достижения желаемого состояния цели.

Следует подчеркнуть, что наличие связей между базальными ганглиями и корой больших полушарий головного мозга, обеспечивающее осуществление двигательных, когнитивных и эмоционально-поведенческих функций, не ограничивается лишь этими сферами и характерно не только для передних отделов головного мозга. Существуют связи между другими отделами головного мозга и базальными ганглиями, обеспечивающие перцепцию, участвующие в выработке решений на основе поступающей в головной мозг информации различной модальности [3].

Мозжечок содержит больше нейронов, чем неокортекс, но исторически ему отводилась чисто моторная роль, возможно, отчасти из-за

его однородной клеточной архитектуры, выступающей против сложной функциональной роли в лимбической или когнитивной обработке. Тем не менее, недавние исследования возродили интерес к этой структуре и осветили ее вклад в различные процессы, в том числе возникающие из-за связей с базальными ганглиями. Передняя доля мозжечка в основном выполняет традиционную роль координации движений, приписываемую мозжечку, однако ассоциативные области в задней доле составляют наибольшую долю объема мозжечка у людей, что отражает эволюционное расширение внимания и исполнительных функций в лобной и теменной коре. В лимбическом мозжечке червь связан с основными эмоциями, такими как страх, в то время как области задних полушарий мозжечка связаны со сложными эмоциями и социальными взаимодействиями. Исследования на грызунах показали, что лимбический мозжечок и его связи с миндалиной способствуют обучению, связанному со страхом, в то время как исследования на людях показали активность червя в ответ как на отрицательные, так и на положительные эмоции. Ранние исследования показали активацию мозжечка во время задачи генерации слов и задачи решения проблем, в то время как более поздние обзоры и мета-анализы выявили функциональное участие мозжечка в различных задачах, связанных с эмоциями, вниманием, рабочей памятью и речью. Кроме того, исследования нейровизуализации в состоянии покоя сообщили о совместной активации мозжечка с общими функциональными сетями лобно-теменных ассоциативных областей, а также совместную активацию с лимбическими структурами, которые включают миндалину, островок и базальные ганглии [4].

Представлены исследования изучения связей и функций поясной извилины в эмоциях, действиях и памяти. Передняя часть поясной извилины получает информацию от орбитофронтальной коры о наличии мотивации для действия. Задняя часть поясной извилины получает пространственную и связанную с действием информацию из теменных областей коры. Утверждается, что средняя часть поясной извилины, суммируя эту информацию, обеспечивает работу поясной извилины по принципу «действие-результат» и связывается с премоторными областями. Кроме того, поскольку передняя поясная кора связывает мотивацию с действиями, она участвует в эмоциях; а поскольку задняя поясная кора имеет связи с гиппокампом, она участвует в памяти [5].

Описаны анатомические, нейрофизиологические и нейропсихологические доказательства того, что лимбическая система и связанные с ней структуры, включая орбитофронтальную кору и миндалину, участвуют в эмоциях, оценке вознаграждения и принятии решений, связанных с вознаграждением, при этом ценностные представления передаются в переднюю поясную извилину коры для действий [6].

Парагиппокампальная извилина (ПГИ) участвует в эпизодической, ассоциативной памяти, обработке контекстов, в воспоминаниях. Действительно, обнаружено, что ассоциативная память, память, которая связывает разные элементы вместе (например, имя, лица), а не память об одном элементе, активирует ПГИ. Таким образом, ПГИ участвует не только в каком-либо типе эпизодической памяти, но и в обработке, связанной с памятью, которая включает ассоциации между элементами, а так же в пространственной ориентации. Помимо этих доминирующих функций, парагиппокампальная извилина обеспечивает эмоциональную обработку в тесной связи с гиппокампом и миндалиной [7].

При рассмотрении основных составляющих нервной системы, участвующих в формировании личности, была выявлена взаимосвязь становления рефлексии и самооценки от проявления активности структур в определенный возраст жизни.

В период новорожденности (первые четыре недели с момента рождения), засчёт преобладающего воздействия таламо-стриарного проводящего пути, развивается восприятие ощущений исходящих извне и ощущений, вызываемых изнутри. За это отвечают три группы ядер, входящие в состав таламуса. Релейные ядра передают зрительную, слуховую и кожно-мышечно-суставную информацию в соответствующие проекционные области коры больших полушарий. Центростремительные импульсы от всех рецепторов организма (за исключением обонятельных), прежде чем достигнут коры головного мозга, поступают в ядра таламуса. Здесь поступившая информация перерабатывается, получает эмоциональную окраску и направляется в кору больших полушарий, что подразумевает собой возникновение образной памяти [8].

В 3-4 месяца, общаясь со взрослыми, ребёнок учится улыбаться, поворачивать голову на звук человеческого голоса. В 6 месяцев ребёнок, подражая взрослому, начинает издавать звуки, напоминающие речь окружающих, содержащие элементы данной языковой среды – гуление переходит в жест. В 8 месяцев ребенок активно реагирует на речь взрослого и повторяет отдельные слоги. В 12 месяцев ребенок понимает речь взрослого, создаются условия регуляции его поведения [9].

К концу первого года жизни (период грудного возраста) начинает функционировать гиппокамп, отвечающий за консолидацию памяти, что проявляется в переходе кратковременной памяти в долговременную, а именно имплицитной (бессознательной). Так, например, в детстве ребенок неосознанно запоминает слова, которые слышит вокруг, названия животных и растений, геометрических фигур и игрушек. Основываясь на том, что гиппокамп является частью лимбической системы, одной из функций которой является формирование эмоций, необходимо отметить о становлении эмоциональной памяти. Она предопределяет отношение ребёнка в сторону симпатии или антипатии к человеку, также даёт

первичное чувство узнавания («знакомое» и «чужое»). Полагая на физиологические перестройки организма, возникает «кризис первого года жизни», проявляющийся в потребности в автономии.

В возрасте от 1 года до 3 лет (период раннего детства) в связи круга Пейпеца активизируются центры поясной извилины и задняя парагиппокампальная извилина, к тому же возрастает количество формируемых синапсов до двух миллионов синапсов каждую секунду. Это та часть головного мозга, которая позволяет переключать внимание с одного объекта на другой, переключаться с одной мысли на другую, видеть различные варианты решений. Также к трем годам жизни особое значение имеют проекционные центры Вернике и Брока, соединенные пучком ассоциативных волокон и ответственные за интерпретацию слышимой чужой речи и моторику речедвигательных органов, соответственно. Работа всех структур в совокупности обуславливает предметно-манипулятивный вид деятельности: формирование способности к самостоятельным действиям с предметами, благодаря чему ребёнок воспринимает себя как активный субъект. Отсюда вытекает «кризис трёх лет» или «Я - сам», характеризующийся отделением от взрослого и первые ощущения собственной личности.

Возраст 4-7 лет или период первого детства, также называемый дошкольным возрастом, является предопределяющим в дальнейшей социализации и адаптации. Уровень интеллектуального развития на данном этапе был заложен ещё в 5-7 месяцев за счёт проявления зрительного внимания. К 6-7 годам формируется мозолистое тело, соединяющее оба полушария, и другие образования (передняя комиссура, дорсальная и вентральная гиппокамповые, базальная, теленцефалическая, гипоталамическая, супраоптическая, габенулярная и промежуточная массы). Таким образом, морфологические преобразования создают реальные предпосылки для формирования полисенсорных интегративных процессов, в том числе, специализацию корковых зон, в деятельности центральной нервной системы. Проецируя это на сферу психологии, происходит развитие самопознания, причинного и словесно-логического мышления. Возникает критическое отношение к оценке взрослого и сверстника. Совершенствуются базовые качества личности под влиянием эмоций и чувств. Появляется способность к обобщению переживаний, перцептивному моделированию, восприятию своего «внутреннего мира». Также возникает кризис «7 лет» - кризис саморегуляции, напоминающий кризис 1 года. По мнению Л.И. Божович это период рождения социального «Я» ребенка. Ребенок начинает регулировать свое поведение правилами. Базальная потребность – уважение [10, 11].

Младший школьный возраст или период второго детства (с 8 до 11-12 лет) ознаменован началом формирования логических способностей. В

этом возрасте начинается процесс вызревания нервных связей: мало используемые связи перестают быть активными, для того, чтобы остались только самые эффективные пути для прохождения нервного импульса. Специализация проекционных, заднеассоциативных и переднеассоциативных областей в сенсорном анализе, запечатлении, опознании, классификации обеспечивает высокую разрешающую способность перцептивной функции, возможность восприятия новых сложных объектов и выработки соответствующих эталонов, что способствует значительному обогащению индивидуального опыта. Этап перехода системы восприятия на качественно иной уровень организации рассматривается как сенситивный период развития информационных процессов, составляющих основу познавательной деятельности.

На протяжении младшего школьного возраста интенсивно формируются механизмы произвольного внимания. К концу дошкольного периода по мере прогрессивного созревания лобных областей ребенок обретает способность управлять активационными влияниями в соответствии с задачами, сформулированными в инструкции взрослого и не всегда совпадающими с желаниями ребенка. В результате учебной деятельности возникают психические новообразования: осознанность психических процессов, рефлексия (личностная, интеллектуальная), внутренний план действий (планирование в уме, умение анализировать). Кризис данного возраста не выделяют [12].

Наиболее сложным этапом формирования сознательной деятельности и закладывания «фундамента» поведения взрослого человека является подростковый возраст (13-16 лет мальчики; 12-15 лет девочки). В данном периоде огромную роль, в особенности на начальных этапах, играют существенные изменения в работе центральной нервной системы, а также нейрогуморальных механизмов полового созревания. Запускающее действие эндокринных преобразований, проявляется в специфической связи гипоталамуса с другими железами внутренней секреции. В зрелом организме гормоны, выделяемые периферическими эндокринными железами, оказывают тормозящее влияние на высшее звено эндокринной системы. Это так называемая отрицательная обратная связь, которая играет важную роль в эндокринной функции. Она определяет возможность саморегуляции деятельности желез внутренней секреции: усиление функции железы под влиянием факторов внешней и внутренней среды и увеличение концентрации её гормонов приводят к торможению гипоталамо-гипофизарной системы. В результате этого уменьшается выделение тропных гормонов гипофиза, стимулирующих активность периферической железы, и нормализуется гормональный баланс. На начальных этапах полового созревания незрелость периферических половых желез и отсутствие их тормозящего влияния является основным фактором, определяющим чрезмерную активность гипоталамуса. Это

приводит к резкому же изменению взаимодействия подкорковых структур и коры больших полушарий, результатом чего является значительное снижение эффективности центральных регуляторных механизмов. Кроме того, повышаются социальные требования к подросткам, и возрастает их самооценка. Резонанс, в несоответствии социально-психологических факторов и функциональных возможностей организма, является следствием возможного отклонения в здоровье и поведенческая дезадаптация. По мере созревания этих желез и формирования механизмов саморегуляции в эндокринной системе происходит нормализация активности гипоталамуса и соответственно исчезает его отрицательное воздействие на организм подростка [13].

Со стороны центральной нервной системы происходит дальнейшая тонкая дифференцировка нервных клеток, в результате которой изменяется соотношение клеток разных типов. Общим для всех областей коры, как проекционных, так и ассоциативных, является увеличение процентного содержания пирамидных клеток за счет уменьшения количества переходных форм. Возрастает и представленность звездчатых клеток вставочных нейронов, играющих важнейшую роль в интегративной деятельности мозга. Стоит подчеркнуть, что динамика созревания этих нейронов различна в функционально различных областях коры. Так, для лобных областей коры в период от 13 до 16 лет отмечено увеличение процентного содержания пирамидных и звездчатых нейронов, на основе этого, выявляется особый тип пирамидно-звездчатых клеток, которые сочетают переключательную и эффекторную функции. Наличие этих клеток, по-видимому, способствует, с одной стороны, совершенствованию процессов обработки информации, а с другой – более быстрому и экономичному осуществлению регуляторного внимания лобной области на другие структуры мозга. В возрасте от 12 до 24 лет синаптическая система мозга подвергается значительному сокращению нейронных связей в лобных долях. Преобладающая теория развития мозга у подростков – “Используй это или потеряй”. Их опыт в течение этого времени определяет, какие связи остаются, а какие отмирают в процессе взросления [14].

Неотъемлемая часть становления личности подростков принадлежит окружению человека, из-за того, что предметом ведущей деятельности является построение взаимоотношений с другим человеком (по Д.Б. Эльконину). Общение со сверстниками – установление эмоциональных контактов с целью удовлетворения информационных, личностных и других потребностей, которые не могут быть получены во взаимодействии со взрослыми. Происходит качественный сдвиг в развитии самосознания. Последовательно проявляются 2 особые формы самосознания: чувство взрослости и «Я-концепция» (система внутренне согласованных представлений о себе). По содержанию самосознание является социальным

сознанием, перенесенным внутрь. Желаемый образ собственной личности создается из достоинств разных людей. Развивается абстрактное мышление, связанное с переходом интеллекта на стадию формальных операций (по Ж. Пиаже). Данная стадия характеризуется способностью ребенка выполнять операции в уме, пользуясь логикой и понятиями.

Кризис в подростковом возрасте напоминает кризис 3 лет («Я сам»). Становление человека как субъекта собственного развития. Снижение продуктивности и способности к учебной деятельности. Негативизм – отталкивается от среды, враждебен, склонен к спорам. Одновременно испытывает внутренне беспокойство, недовольство, стремление к одиночеству, самоизоляции. Принятие риска является нормальным элементом развития подростков. Подростки подвергаются гораздо большему количеству моделей взаимоотношений, связанных с риском, чем в детском возрасте (например, средства массовой информации, наркотические вещества) [15].

Юношеский возраст (17-21 юноши; 16-20 лет девушки) характеризуется изменениями в ансамблях организации нервного аппарата коры больших полушарий. Особенно это заметно в 18-20-летнем возрасте, когда происходят усложнение межнейронных связей в лобных отделах коры. О возрастающей активности нейронных ансамблей на этом этапе онтогенеза свидетельствует развитие элементов ансамбля, которые обеспечивают метаболизм нервных клеток. Так, выявляются клетки глиоцита с очень большим содержанием нуклеиновых кислот. Происходит становление системы восприятия зрелого типа с характерной специализацией полушарий в отдельных сенсорных и когнитивных операциях. Правому полушарию принадлежит ведущая роль в выделении признаков, осуществлении анализа нервного импульса и сенсорного запечатления, а левому – опознание на основе определения разделительного признака, заключительные этапы восприятия: оценка значимости стимула, принятия решения, запечатления обработанной информации. Основной деятельностью становится учебно–профессиональная сфера, в ходе которой помимо усвоения знаний решаются задачи профориентации. Происходит становление устойчивого самосознания и стабильного образа «Я». Стремление познать себя приводит к углубленному самоанализу и, как следствие, эмансипации от взрослых. Вырабатываются ценностные направления, складывается мировоззрение, формируется осознанное «обобщенное, итоговое отношение к жизни» (по С. Л. Рубинштейну), которое позволяет выйти на проблему смысла жизни. Появляется система знаний, опыта и убеждений. Кризис 17 лет напоминает кризисы 1 года (речевая регуляция) и 7 лет (нормативная регуляция), когда происходит ценностно-смысловая саморегуляция поведения. Если человек научится объяснять, следовательно, регулировать свои действия, то это приведет его к новым

законодательным схемам, которым будут подчиняться дальнейшие действия [16].

Выводы. В формировании личности участвуют такие структуры головного мозга, как лобные доли, мозжечок, лимбическая система, а именно: гиппокамп, парагиппокампальная извилина, поясная извилина, базальные ганглии и миндалевидное тело. В определенные периоды жизни они активируются, формируют новые межнейрональные связи и, словно «пазл», собирают индивида, наделенного сознательной деятельностью. Предопределяющим возрастом, в котором закладываются основные мотивы и установки поведения, а также восприятие собственного «Я», является подростковый период. Однако он же представляется самым опасным, подверженным многочисленным рискам как с позиции работы нейро-гуморального механизма, так и со стороны влияния социальных факторов. Соответственно, этот возраст нуждается в особом внимании, в первую очередь, от родителей и людей, непосредственно коммуницирующих с ребенком (учитель, преподаватель, врач).

Литература / References:

1. Rosch K.S., Mostofsky S. Development of the frontal lobe // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. №163. P. 351-367. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590741>. Ссылка активна на 9 марта 2023.

2. Henri-Bhargava A., Stuss D.T., Freedman M. Clinical assessment of prefrontal lobe functions // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2018. №3. P. 704-726. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851874>. Ссылка активна на 9 марта 2023.

3. Дамулин И.В. Корковые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. №115(11). С.107-111.

4. Pierce J.E., Péron J. The basal ganglia and the cerebellum in human emotion // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2020. №15(5). P.599-613. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328022>. Ссылка активна на 10 марта 2023.

5. Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory // *Brain Struct. Funct.* 2019. №224(9). P. 3001-3018. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451898>. Ссылка активна на 12 марта 2023.

6. Rolls E.T. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system // *Cortex*. 2015. №62. P. 107-119. Доступно по: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439664>. Ссылка активна на 12 марта 2023.

7. Aminoff E.M., Kveraga K., Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition // *Trends Cogn. Sci.* 2013. №17(8). P. 379-390. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786097>. Ссылка активна на 16 марта 2023.

8. Эйрих С.В., Мишина И.Ю. Связь речевой активности и темперамента ребенка со структурной организацией лимбической системы // Forcipe. 2019. Т. 2, № S1. – С. 206. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-rechevoy-aktivnosti-i-temperamenta-so-strukturnoy-organizatsiey-limbicheskoy-sistemy/viewer>. Ссылка активна на 20 февраля 2023.
9. Григорьева Е. В. Возрастная анатомия и физиология. М.: Издательство Юрайт, 2020. — 183 с.
10. Баранов С.Н. Физиологические основы мыслительной деятельности // Интегративная наука. 2017. №17. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-osnovy-myslitelnoy-deyatelnosti/viewer>. Ссылка активна на 2 марта 2023.
11. Выготский Л. С. Психология развития. М.: Издательство Юрайт, 2021. – 281 с.
12. Сосновский Б. А. Возрастная и педагогическая психология: учебник для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2021. – 359 с.
13. Фотекова Т.А., Кичеева А.О. Половые различия в состоянии высших психических функций в период взрослости // Сибирский психологический журнал. 2014. № 51. С. 20-30. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/polovye-razlichiya-v-sostoyanii-vysshih-psihicheskikh-funktsiy-v-period-vzroslosti/viewer>. Ссылка активна на 18 февраля 2023.
14. Alexa L.Bagnell. Approaching the Adolescent. Editor(s): Richard B. Goldbloom // Pediatric Clinical Skills, W.B. Saunders, 2011. № 4. P.258-264. Доступно по: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/frontal-lobe>. Ссылка активна на 8 марта 2023.
15. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка): учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 416 с.
16. Семчук Л.А., Янчий А.И. Возрастная психология: учебно-методический комплекс. Гродно: ГрГУ, 2006. – 226 с.

ПАНИНА П.Д., БУДЕРКИНА Т.О.

ЭПИГЕНЕТИКА СТРЕССА

Кафедра нормальной физиологии имени профессора Н. А. Барбараш

Кафедра молекулярной и клеточной биологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научные руководители: д.м.н. Д.Ю. Кувшинов, ассистент Д.О. Имекина

BUDERKINA T.O., PANINA P.D.

EPIGENETICS OF STRESS

Department of Normal Physiology named after Professor N. A. Barbarash

Department of Molecular and Cellular Biology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisors: MD, PhD D. Y. Kuvshinov, assistant D. O. Imekina

Все большую актуальность набирает проблема психического здоровья, особенно в подростковом и детском возрасте. Одной из причин ученые считают усиливающийся психо-эмоциональный стресс, как итог усиления стресса-болезни «молодеют». В этих процессах немалую роль играют эпигенетические механизмы. Их значимость не была оценена ранее, поскольку не представлялось возможным интегрировать различные причины возникновения стресса. Накопившиеся знания об эпигеноме как о динамической системе помогут понять феномен роста психических расстройств, субклинических проявлений, психопатологии, таких как тревога, депрессия, гиперактивность, суицид и многих других.

Материалы и методы исследования.

Общенаучный подход, анализ литературных источников по базами данных PubMed, eLibrary, КиберЛенинка.

Результаты и их обсуждение

Эпигенетические механизмы, наряду с генами, участвующими в формировании психического здоровья, могут выступать в качестве механизма для поддержания постоянства, например в стрессогенном враждебном окружении личности с пограничными расстройствами. Корреляция генов осуществляется за счет поведенческих особенностей людей. Таким образом за счет подходящей среды генотипы с определенными предрасположенностями формируют сложную систему связей в геноме, как прямых, так и обратных (от среды к геному и наоборот). В этих процессах имеет значение не только попадание в ситуации стресса, но и корреляция с поздними негативными событиями. Таким образом, механизмами, в которых осуществляется экспрессия генома, установка эпигенетических меток обусловлена конкретными биологическими процессами. Выдвинуты предположения о связи метилирования ДНК и трансформации ядерных белков с эпигенетическими мутациями, которые возникают в результате стрессов. Эти механизмы наряду с транскрипционной передачей претендуют на роль во влиянии на психическое здоровье и поведение людей, постоянно находящихся в состоянии возрастающей стрессовой нагрузки [1].

Обширность проявления отрицательных последствий стимулируется в зависимости от продолжительности и силы стрессора. Непрекращающиеся действие стрессоров приводит к усилению транспозиций, рекомбинаций и мутационного процесса. Метилирование

ДНК, посттранскрипционные модификации гистонов и эффекты микро-РНК - промежуточные инструменты, посредством которых стрессовые процессы воздействуют на геном. С помощью них моделируются системы стресс-реагирования и стресс-уязвимости.

Метилирование в первую очередь играет важную роль в адаптации к стрессовым ситуациям и восстановлению после. Уменьшение функциональности передачи метильной группы к разным веществам способствует развитию состояний, являющихся фундаментом хронических болезней сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, репродуктивной, пищеварительной систем. Повышенный уровень метилирования ДНК также регулирует индукцию реагирования на страх, сопряженный с эмоциональной первопричиной посттравматического синдрома.

Под действием стрессогенных факторов истощаются резервы клетки, становится невозможным рекомбинировать гены. Чтобы нейтрализовать развивающиеся изменения экспрессируется структура генома. Так, непрерываемое действие стрессора ведет к усилению транспозиций, рекомбинаций и мутаций. Этот комплексный процесс способен стать причиной нарушения функционирования клеток и их возможного последующего отмирания. Патология же в организме проявится при достаточно огромном числе пораженных клеток [2].

Доказано, что гормоны стресса провоцируют развитие аутоиммунных заболеваний. Их развитию сопутствуют подкреплённые хроническим стрессом комплексно-сложные обстоятельства, в которых фигурировал человек, например, военные конфликты, катастрофы техногенного и природного характеров, террористические акты, насилие различного рода. Повышается количество клонов Т-хелперов, продуцирующих аутоантитела. Аутоантитела вступают во взаимодействие с тканевыми антигенами. Получившийся комплекс антиген-антитело образует отложения в тканях, что в последующем приводит к воспалительному процессу или повреждению ткани. Вследствие иммунный ответ производит удар по здоровым клеткам. В крови обнаруживаются патологические антитела и маркеры воспаления – С-реактивный белок, ускоренное СОЭ. В исследовании Сона и коллег наглядно показано возрастание риска возникновения ревматоидного артрита, заболеваний щитовидной железы, волчанки при переживании в прошлом хронического стресса [3].

Метилирование, цитруллинирование, ацетилирование, фосфорилирование, сумоилирование, убиквитинирование и АДФ-рибозилирование гистонов за счёт присоединения ацетильной группы или многих других может приводить к структурным изменениям нуклеопротеидов, которые являются составляющими хромосом. Их влияние на транскрипционную активность генов позволяет регулировать экспрессию.

Модификация гистонов, которая обогащает промоторные области генов-кандидатов, таких как *Bdnf* и *Cdk5*, может значительно увеличить риск развития посттравматического стрессового расстройства. Изменения степени ацетилирования и метилирования гистонов в гиппокампе, миндалине и префронтальной коре связаны с посттравматическим стрессовым расстройством, играя ключевую роль в консолидации, реконсолидации и исчезновении памяти страха. Необходимо выделить, что модификация гистонов регулирует иммунную, серотонинергическую, нейропептидную γ -эргическую системы и пути, связанные с рецептором NMDA [4].

МикроРНК как компоненты РНК-индуцированного сайленсинга преимущественно отрицательно влияют на экспрессию мРНК, вызывая ее деградацию или репрессию ее трансляции. МикроРНК, которые нацелены на мРНК генов, активируется при депрессии. Выявляемая разнонаправленность в изменении экспрессии между микроРНК и мРНК может указывать на возможность реализации микроРНК-опосредованной регуляции экспрессии генов нейротрансмиттерных систем в условиях модели стресс-индуцированной депрессии. МикроРНК - критические регуляторы центральной нервной системы. Кроме кодирующих белок мРНК в формировании физиологических ответов клеток мозга при стрессовых состояниях участвуют некодирующие РНК. Из них большую значимость имеют микроРНК и циклоРНК [5].

Эпигенетика как раздел генетики изучает результаты воздействия микробиома на геном человека и химикофизическую маркировку данных результатов на протяжении всей жизни человека. Маркировка заключается в оставленных в нуклеиновых кислотах и белках гистонах обратимых химических пометок (ими могут выступать как микроРНК, так и метильные, фосфатные и другие группы). Они отражаются на экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Было установлено, что в эпигенетической программе развития участвуют активные стрессовые молекулы, которыми в свою очередь становятся низкомолекулярные цитокины, гормональные медиаторы, факторы роста и нейротропные соединения, которые образуются в ходе реакций на различные индукторы. В совокупности или отдельно данные молекулы способны модулировать исходный эпигенотип, или же создать новый, который адекватно реагирует на эффекторные молекулы (триггеры) среды обитания. Учеными был выяснен интересный факт, оказалось, что реакция в стрессовых ситуациях зависит от опыта наших предков, т.к. стрессовые ответы наследуются трансгенеративно через передачу ребенку эпигенетических модификаций [6].

Помимо метилирования ДНК также появляются данные о деметилировании в процессе старения. Основываясь на этом, можно судить о влиянии данного процесса на раннюю смертность и высокую

заболеваемость в послевоенные годы. Обоснованием с точки зрения биологии является тот факт, что у человека, выросшего в стрессовой ситуации появляются эпигенетические метки в ДНК, которые обуславливают заболевания, ведущие к тактике организма «не целесообразно доживать до старости, выгоднее завершить жизнь после репродуктивного периода». Встретиться с этим мы можем чаще всего при психических расстройствах, нарушениях психического здоровья и самоубийствах [7].

Эпигенетические влияния при пренатальном стрессе матери оказывают влияние на развитие мозга плода и обуславливают риск эмоциональной дисрегуляции и психических расстройств не только в жизни будущего ребенка, но и в последующих поколениях.

На множество транскриптов и метилирование ДНК в различных тканях в т.ч. в мозге в детском и младенческом возрасте оказывает влияние стресс, также немалое влияние оказывает пол. На транскриптомный ландшафт в гиппокампе и другие области генома влияет материнская забота. Кроме влияний на мозговую ткань также происходят изменения в тканях иммунной системы. При исследовании на макаках, которые были разлучены с матерями сразу после рождения было выявлено метилирование в области Т-клеток и в префронтальной коре. Что свидетельствовало о тканеспецифичности метилирования. Также были проведены исследования по депривации материнской особи у макак. В результате были выявлены различия в метилировании у макак, лишенных материнства (поздние изменения в метилировании). Данный опыт может послужить примером влияния раннего жизненного опыта на фенотип в дальнейшей жизни.

Немаловажную роль несет в себе и социальный опыт матери, не только на плод, но и на плаценту. Плацента играет важную роль в эпигенетике, она является уникальным носителем биомаркеров психиатрических и иммунологических рисков, проявляющихся в раннем возрасте. Базируясь на фактах исследований на обезьянах можно также сделать вывод о изменении считывания генов и в дальнейшей жизни. Подтверждение данных исследований можно проследить в опытах на мышах, при истощении глюкокортикоидов мышей Nr3c1- / + можно увидеть различия в метилировании ДНК в плацентах, связанных с полом.

При исследовании 40 взрослых из британской когорты была обнаружена связь между социально-экономическими факторами и метилированием ДНК крови. Данные факты ученые связывают с различным метилированием плаценты. Стресс матери в пренатальном периоде отражается в нескольких локусах в CD34⁺-клетках из пуповинной крови.

Стихийные бедствия как например ледяной шторм в Квибеке предоставляют нам возможность изучить влияние рандомизированного

объективного стресса у матерей на родившихся приблизительно во время шторма детей. Было проведено эпигеномное исследование ассоциации Т-клеток спустя 13 лет после трагедии, и в результате были выявлены множество изменений в метилировании ДНК, которые связали с перенесенным матерью стрессом. При анализе затронутых изменениями генных сетей было обнаружено, что преимущественно это гены, участвующие в иммунитете и воспалении, а также в пути инсулина. Выявлено опосредованное влияние на ИМТ и ожирения у детей, влияние когнитивной оценки на С-пептид ребенка в подростковом возрасте, и влияние объективного пренатального стресса выработку цитокинов у детей. Эти данные подтверждают причинно-следственную связь между пренатальным стрессом, метилированием ДНК в иммунных клетках и фенотипами метаболической и иммунной систем.

Гормоном кандидатом в эпигенетической реакции можно считать глюкокортикоидный гормон. Именно глюкокортикоиды высвобождаются в ответ на стресс, являются эпигенетическими модуляторами в виде ядерных рецепторов, распределенных по всему телу. Есть также и другие эндокринные молекулы-кандидаты. Подтверждение этому мы можем найти в опытах на морских свинках. В пренатальном периоде на них воздействовали глюкокортикоидами, что вызвало изменения в метилировании ДНК, ацетилировании гистонов и экспрессии генов в гиппокампе плода.

Похожие исследования были проведены и на человеке, воздействовали глюкокортикоидами на предшественников нейронов гиппокампа человека, что также привело к обширным изменениям в метилировании ДНК, не связанные с устойчивой экспрессией генов. Повторное воздействие усилило реакции. Данное явление доказывает связь метилирования с потенциальную чувствительность гена к будущим триггерам. Дифференциальное метилирование в этих опытах перекрывалось транскрипционным ответом на глюкокортикоиды в периферической крови. Полиэпигенетический показатель предсказал воздействие пренатальных глюкокортикоидов в пуповинной крови новорожденных [8].

Выводы

Взаимодействия и двустороннее влияние иммунной и нейроэндокринной системы требуют более глубокого изучения. С помощью выявления биомаркеров психических заболеваний врач получает возможность предвидеть появление тех или иных изменений в зрелом возрасте, а значит разработать методы их предотвращения.

Литература / References:

1. Розанов, В. А. Психосоциальный стресс, эпигенетика и психика // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т.9. – № 4(47). – С. 83-84.
2. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. – 2018. – Т.16. – №1. – С. 4-26
3. Song H., Fang F., Tomasson G., Arnberg F.K., Mataix-Cols D., Fernández de la Cruz L., Almqvist C., Fall K., Valdimarsdóttir U.A. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease // JAMA. 2018; 319(23): 2388-2400.
4. Zhang Y., Yingqian & ZHAO, Guangyi & HAN, Yuwei & Zhang, Jingyi & Cao, Chengqi & Wang, Li & Zhang, Kunlin. The mechanisms of histone modification in post-traumatic stress disorder // Advances in Psychological Science. – 2022. – №30(1): 98-114.
5. Hsu C.L., Chong S.Y., Lin C.Y., Kao C.F. Histone dynamics during DNA replication stress // J Biomed Sci. 2021; 28(1): 48.
6. Филиппенков И.Б., Дергунова Л.В. Роль кодирующих и регуляторных РНК при остром стрессе // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – №38(3). – С.103-107.
7. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – ещё один вероятный биологический фактор суицида // Суицидология. – 2015. – Т.6, №3(20). – С.3-19.
8. Szyf M. The epigenetics of perinatal stress // Dialogues Clin Neurosci. 2019; 21(4): 369-378.

СЕКЦИЯ «ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»

ПИРОЖКОВА А.Д.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» В КУЗБАССЕ ЗА 2021–2022 ГОДЫ

*Кафедра общественного здоровья, организации и экономики
здравоохранения имени профессора А. Д. Ткачева
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово*
Научный руководитель – к.э.н., доцент М.В. Соколовский

PIROZHKOVA A.D.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE NATIONAL PROJECT «HEALTHCARE» IN KUZBASS FOR 2021-2022

*Department of Public Health, Organization and Economics of Healthcare
named after Professor A. D. Tkachev
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor – Ph. D. in Economics, Associate Professor M. V. Sokolovsky

Повышение продолжительности и качества жизни, снижение смертности населения – главные целевые ориентиры реализации национального проекта «Здравоохранение», реализуемого в нашей стране в 2019-2024 годы. В статье рассматриваются цели, задачи, результаты реализации данного проекта, достигнутые к концу 2022 года в Кемеровской области.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования применялись методы сравнения и обобщения. Помимо этого, был использован анализ статистических данных из официальных отчетов по реализации проекта в Кузбассе.

Результаты

Анализ национального проекта «Здравоохранение» явился основным результатом данного исследования. Помимо этого, определены его цели и задачи, проведен сравнительный анализ достигнутых результатов национального проекта в Кемеровской области в 2021-2022 годах.

В рамках национального проекта «Здравоохранение» на территории Кузбасса действует 8 региональных из 8 федеральных проектов («Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)», «Борьба с онкологическими заболеваниями», «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», «Программа развития детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», «Развитие экспорта медицинских услуг», «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами», «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации»).

Обсуждение

К приоритетным целевым показателям национального проекта «Здравоохранение», реализуемого в Российской Федерации в 2019-2024 годы, относятся снижение смертности трудоспособного населения, смертности от болезней системы кровообращения и новообразований, в том числе злокачественных, младенческой смертности и ряд других [1, 2].

Главными задачами национального проекта «Здравоохранение» являются реализация программ охраны здоровья детей, борьба с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, оптимизация работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, обеспечение медицинских организаций квалифицированными кадрами [3, 4].

К основным показателям регионального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» относятся больничная летальность от

инфаркта миокарда, больничная летальность от острого нарушения мозгового кровообращения, количество рентген-эндоваскулярных вмешательств в лечебных целях и летальность больных с болезнями системы кровообращения среди лиц с болезнями системы кровообращения, состоящих под диспансерным наблюдением.

К концу 2021 года увеличилось количество рентген-эндоваскулярных вмешательств в лечебных целях до 5,745 тыс.ед., а к концу 2022 года этот показатель составил 5,667 тыс.ед. В 2021 году увеличилась больничная летальность от инфаркта миокарда до 17,9%, в 2022 году она снизилась до 14,1%. Показатель больничной летальности от острого нарушения мозгового кровообращения в 2021 году достиг 22,22%, что на 7,62% больше, чем в 2020 году, а к 2022 году он составил 21,45%, что на 0,77% меньше, чем к концу 2021 года. Это связано с низкой информированностью населения и поздним обращением в период пандемии Covid-19, а также с кадровым дефицитом специалистов врачей, фельдшеров и анестезиологов-реаниматологов «Скорой помощи», повышенной нагрузкой на службу «Скорая помощь» в связи с экстренными эвакуациями пациентов с Covid-19 и др.

К концу 2021 года возросла доля лиц с болезнями системы кровообращения, состоящих под диспансерным наблюдением, получивших в текущем году медицинские услуги, до 53,65%, а к концу 2022 года этот показатель снизился на 5,69%. Также увеличилась доля лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, и те, кому были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, бесплатно получавших в отчетном году необходимые лекарственные препараты в амбулаторных условиях, до 85% в 2022 году и до 92,41% в 2022 году. Летальность больных с болезнями системы кровообращения, состоящих под диспансерным наблюдением, к концу 2021 года составила 3%. В 2022 году этот показатель стал меньше на 0,47% [5, 6].

Проект «Создание единой цифровой схемы в здравоохранении на базе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)» направлен на создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на базе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, что обеспечит ее цифровую трансформацию и повысит эффективность отрасли на всех уровнях, создаст условия для использования гражданами электронных услуг и сервисов в сфере здравоохранения. В рамках федерального проекта решаются задачи трансформации процессов организации системы здравоохранения посредством автоматизированного информационного обеспечения, а также мониторинга и анализа использования ресурсов здравоохранения и оказания медицинской помощи пациентам. Создание и

внедрение технологий и платформенных решений для автоматизации клинических процессов медицинских организаций, а также сбора информации для анализа и мониторинга деятельности оказывает влияние на достижение целевых показателей национального проекта «Здравоохранение».

При сравнении сведений о достижении показателей данного регионального проекта можно сделать следующие выводы: число граждан, воспользовавшихся услугами (сервисами) в Личном кабинете пациента «Мое здоровье» на Едином портале государственных услуг и функций к концу 2021 года увеличилось по сравнению с прошлым годом на 307,46 тыс. человек, а к концу 2022 года по сравнению с прошлым – на 39,62 тыс. человек. Выросла доля медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения, использующих медицинские информационные системы для организации и оказания медицинской помощи гражданам, обеспечивающих информационное взаимодействие с ЕГИСЗ, в 2021 году и в 2022 году до 50,56% и 58% соответственно. На конец 2021 года доля записей на прием к врачу, совершенных гражданами дистанционно, увеличилась до 4,9%, а на конец 2022 года – до 50,8%.

Выросла также доля случаев оказания медицинской помощи, по которым предоставлены электронные медицинские документы в подсистеме ЕГИСЗ. К концу 2021 года этот показатель составил 24,6%, а к концу 2022 года – на 60,9% больше. Увеличилась доля медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения, подключенных к централизованным подсистемам государственных информационных систем в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации в 2021 году и в 2022 году соответственно до 43,6% и 58,6%.

Причинами отклонения результатов реализации проекта от плановых значений выступают наличие технических проблем при загрузке дистанционной записи от медицинских организаций на портал ЕГИСЗ, а также низкая пользовательская активность медицинских организаций по созданию электронных медицинских документов [7, 8].

Проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» включает в себя более 10 мероприятий, к которым можно отнести популяционную профилактику развития онкологических заболеваний (формирование среды, способствующей ведению гражданами здорового образа жизни; мотивация граждан к ведению здорового образа жизни и т.д.) и обеспечение системы ухода за онкологическими больными квалифицированными кадрами, повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет и другие.

Удельный вес больных со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете 5 лет и более из общего числа больных со злокачественными образованиями, состоящих под диспансерным наблюдением, к концу 2021 года вырос на 4,8% по сравнению с 2020

годом, а к концу 2022 года – на 5% по сравнению с 2021 годом. Одногодичная летальность больных со злокачественными новообразованиями в 2021 году составила 23,4%, что на 2,8% меньше, чем в 2020 году, и в 2022 году – 21,1%, что на 2,3% меньше, чем в предыдущем. Доля лиц с онкологическими заболеваниями, прошедших обследование и/или лечение в текущем году из числа состоящих под диспансерным наблюдением, снизилась в 2021 и 2022 годах соответственно до 51,66% и 51,02%. В 2022 году до 58,5% увеличилась доля злокачественных новообразований, выявленных на I-II стадиях, а в 2021 году она уменьшилась до 56,8%.

Низкие показатели при реализации проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2021 году, в первую очередь, связаны со снижением обращаемости и ограничением доступности медицинской помощи на амбулаторном этапе, поздним обращением за медицинской помощью, уменьшением объемов проведения скрининговых методов исследования и диспансеризации, профилактических медицинских осмотров из-за пандемии, низкой онкологической настороженности жителями Кузбасса, нарастанием кадрового дефицита в медицинских организациях Кемеровской области, дефектами диспансерного наблюдения в период пандемии и изменением возрастной структуры населения и др.[9].

Проект «Развитие детского здравоохранения, в том числе создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи» включает такие мероприятия, как повышение квалификации медицинских работников в области педиатрии, перинатологии, неонатологии, совершенствование материально-технической базы детских поликлиник, развитие материально-технической базы детских больниц, а также развитие ранней диагностики заболеваний репродуктивной системы у детей в возрасте 15-17 лет в ходе медико-профилактических осмотров и др.

К концу 2021 года наблюдалась положительная динамика всех показателей данного регионального проекта: увеличилось количество детских поликлиник и детских поликлинических отделений с созданной современной инфраструктурой оказания медицинской помощи детям до 95%, а также число выполненных детьми посещений детских поликлиник и поликлинических подразделений, в которых созданы комфортные условия пребывания детей и дооснащенных медицинским оборудованием, до 100%. Увеличилась до 91,9% укомплектованность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям.

По состоянию на 31 декабря 2022 года были получены следующие результаты: также увеличилось количество детских поликлиник и детских поликлинических отделений с созданной современной инфраструктурой оказания медицинской помощи детям до 100%, что на 5% больше, чем в 2021 году. Число выполненных детьми посещений детских поликлиник и

поликлинических подразделений, в которых созданы комфортные условия пребывания детей и оснащенных медицинским оборудованием, составило 100%. Укомплектованность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям, уменьшилась на 3,6% по сравнению с прошлым годом. Снижение данного значения связано с уменьшением количества медицинских работников по причине увольнения.

Доля взятых под диспансерное наблюдение детей в возрасте 0 - 17 лет с заболеваниями различных органов и систем имеет тенденцию к увеличению как к концу 2021 года, так и к концу 2022 года. Доля преждевременных родов (22-37 недель) в перинатальных центрах увеличилась в 2021 году на 4,6% относительно 2020 года. В 2022 году этот показатель составил 74,1%, что меньше на 0,4%, чем к концу 2021 года. Уменьшилась также и младенческая смертность: к концу 2021 года до 5,5%, к концу 2022 года до 5,7% [10].

Общественно-значимыми результатами проекта «Развитие системы первичной медико-санитарной помощи» являются предоставление гражданам возможности для оценки своего здоровья путем прохождения профилактического медицинского осмотра и (или) диспансеризации, увеличение доступности для граждан поликлиник и поликлинических подразделений, внедривших стандарты и правила «Новой модели организации оказания медицинской помощи», формирование системы защиты прав пациентов.

Количество посещений при выездах мобильных медицинских бригад, оснащенных мобильными медицинскими комплексами, в 2021 году выросло до 4,2 тыс. посещений на 1 мобильную медицинскую бригаду, а в 2022 году – до 4,88 тыс. посещений на 1 мобильную медицинскую бригаду. Число посещений сельскими жителями ФП, ФАПов и ВА увеличилось в 2021 и 2022 годах до 3,3 и 2,4 соответственно. Доля населенных пунктов с числом жителей до 2000 человек, населению которых доступна первичная медико-санитарная помощь по месту их проживания, достигала к концу 2021 года 98,63%, а к концу 2022 года – 100%. Доля граждан, ежегодно проходящих профилактический медицинский осмотр и (или) диспансеризацию, увеличилась на 8,57% в 2022 году по сравнению с 2021 годом. Увеличилась доля поликлиник и поликлинических подразделений, участвующих в создании и тиражировании «Новой модели организации оказания медицинской помощи», в 2021 году до 74,62%, в 2022 году – 78,1%. Доля лиц, госпитализированных по экстренным показаниям в течение первых суток от общего числа больных, к которым совершены вылеты, в 2021 и 2022 годах составила 100% [11].

Федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» направлен на

сокращение дефицита врачей и средних медицинских работников в медицинских организациях для обеспечения гарантированных объемов медицинской помощи населению; повышение квалификации медицинских работников, обеспечение социальной защиты, повышение качества жизни медицинских работников, повышение престижа медицинской профессии. При проведении процедуры аккредитации специалистов используется единая федеральная база фонда оценочных средств, который разрабатывается методическим центром аккредитации специалистов с привлечением экспертов и методологов.

К 31 декабря 2021 года обеспеченность населения врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях, увеличилась на 1,477 чел. на 10 тыс. населения по сравнению с 2020 годом, а к концу 2022 года она уменьшилась на 0,21 чел. на 10 тыс. населения по сравнению с 2021 годом. Укомплектованность фельдшерских пунктов, фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий медицинскими работниками в 2021 году составила 87,1%. В 2022 году этот показатель уменьшился на 2,89%. Обеспеченность населения врачами, оказывающими первичную медико-санитарную помощь, составила к концу 2021 года 17,6 чел. на 10 тыс. населения, к концу 2022 года – 17,58 чел. на 10 тыс. населения. Число специалистов, участвующих в системе непрерывного образования медицинских работников, в том числе с использованием дистанционных образовательных технологий, составило к началу 2022 года 32,3 тыс. человек. К началу 2023 года этот показатель увеличился на 0,138 тыс. человек.

К причинам недостаточной обеспеченности населения врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях, можно отнести дефицит врачебных кадров и средних медицинских работников в медицинских организациях, а также приостановление процедуры аккредитации медицинских работников в связи с ограничениями, связанными с COVID-19 [12].

В рамках федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг» активно проводится мониторинг существующих барьеров на пути развития экспорта медицинских услуг. В целях повышения уровня информированности иностранных граждан о медицинских услугах разрабатываются и распространяются информационные материалы.

Количество пролеченных иностранных граждан к концу 2021 года составило 15,094 тыс. человек, что на 24,101 тыс. человек меньше, чем к концу 2020 года. К концу 2022 года этот показатель составил 44,375 тыс. человек. Объем экспорта медицинских услуг не менее чем в четыре раза по сравнению с 2017 годом (до 1 млрд. долларов США в год) достиг 0,305 млн. долларов в 2021 году и 0,8601 млн. долларов в 2022 году.

Причиной малого количества пролеченных иностранных граждан к концу 2021 года стала эпидемиологическая обстановка по Covid-19, введение режима «Повышенная готовность» на территории Кемеровской области-Кузбасса и снятие финансирования реализации проекта [13].

Общественно-значимым результатом регионального проекта «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации», реализуемого с 2022 года на территории Российской Федерации, является организация оказания медицинской помощи с приближением к месту жительства, месту обучения или работы исходя из потребностей всех групп населения с учетом трехуровневой системы оказания медицинской помощи. В рамках проекта в регионах создаются новые объекты, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, привлекаются квалифицированные кадры. На старых объектах проводят капитальный ремонт с целью обеспечения комфортных условий пребывания пациентов в медицинских организациях, заменяется устаревшее оборудование.

В рамках реализации данного проекта за 2022 год были получены следующие результаты: доля зданий медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, находящихся в аварийном состоянии, требующих сноса, реконструкции и капитального ремонта, составила 12,4%, доля оборудования в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, со сроком эксплуатации свыше 10 лет от общего числа данного вида оборудования – 36,7%. Число посещений сельскими жителями медицинских организаций достигло 6,94 на 1 сельского жителя в год, а оценка общественного мнения по удовлетворенности населения медицинской помощью – 46,5% [14].

Выводы

К декабрю 2022 года уже достигнуты внушительные результаты по всем направлениям национального проекта «Здравоохранение»: медицинские организации различного профиля оснащаются новым оборудованием, увеличивается количество квалифицированных кадров в системе здравоохранения, увеличивается количество граждан, пользующихся услугами в Личном кабинете пациента «Мое здоровье», снижается одногодичная летальность больных со злокачественными новообразованиями и пр.

В целом результаты реализации проекта имеют положительную тенденцию. В зависимости от внешних факторов некоторые из показателей изменяются в лучшую сторону, а некоторые – наоборот. Так, доля злокачественных новообразований, выявленных на I-II стадиях в 2022 году увеличилась до 58,5%, а в 2021 году она уменьшилась до 56,8%. Или, например, в 2022 году по сравнению с 2021 годом уменьшилась на 3,6% укомплектованность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям.

Разница показателей незначительная, и, в первую очередь, связана с низкой информированностью населения, кадровым дефицитом врачей, фельдшеров, среднего медицинского персонала в медицинских организациях Кемеровской области и др., а также поздним обращением за медицинской помощью, уменьшением объемов проведения скрининговых методов исследования и диспансеризации, профилактических медицинских осмотров из-за пандемии, изменением возрастной структуры населения и пр.

Несмотря на небольшие отклонения в результатах реализации национального проекта «Здравоохранение» его финансирование не прекращается и продолжается работа по всем федеральным программам («Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)», «Борьба с онкологическими заболеваниями», «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», «Программа развития детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», «Развитие экспорта медицинских услуг», «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами»), в том числе и по программе «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации», которая реализуется на территории нашей страны с 2022 года.

Литература:

1. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. N 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» (с изменениями и дополнениями) // Собрание законодательства Российской Федерации от 14 мая 2018 г. N 20 ст. 2817.
2. Королюк, Е. Г. Национальный проект «Здравоохранение» как один из путей сохранения здоровья россиян / Е. Г. Королюк, И. А. Жмакин, А. Г. Иванов // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 137-144.
3. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie> (Дата обращения: 13.03.2023).
4. Соколовский, М. В. Государственная система здравоохранения Кемеровской области: состояние, особенности финансирования / М. В. Соколовский // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации : Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). В 2-х томах, Иркутск, 08 декабря 2021 года / Под общей редакцией Г.М. Гайдарова. Том 2. – Иркутск: Федеральное

государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 2021. – С. 156-161.

5. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/borba-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami/#documents> (Дата обращения: 13.03.2023).

6. Пирожкова, А. Д. Достигнутые результаты и основные риски реализации национального проекта «Здравоохранение» / А. Д. Пирожкова // Россия молодая : Сборник материалов XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Кемерово, 19–21 апреля 2022 года / Редколлегия: К.С. Костиков (отв. ред.) [и др.]. – Кемерово: Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева, 2022. – С. 84232.1-84232.6.

7. Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/sozдание-edinogo-tsifrovogo-kontura-na-osnove-gosudarstvennoy-informatsionnoy-sistemy-v-zdravookhran/#documents> (Дата обращения: 14.03.2023).

8. Соколовский, М. В. Цифровое здравоохранение в российской Федерации / М. В. Соколовский, А. Д. Пирожкова // Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций: II Международная научно-практическая конференция, Саратов, 23–24 сентября 2021 года. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2021. – С. 266-270.

9. Борьба с онкологическими заболеваниями - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/borba-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami/#documents> (Дата обращения: 14.03.2023).

10. Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/razvitie-detskogo-zdravookhraniya-vklyuchaya-sozдание-sovremennoy-infrastruktury-okazaniya-meditsi/#documents> (Дата обращения: 14.03.2023).

11. Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/razvitie-sistemy-okazaniya-pervichnoy-mediko-sanitar-noy-pomoshchi/> (Дата обращения: 14.03.2023).

12. Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами - Национальные проекты

в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/obespechenie-meditinskikh-organizatsiy-sistemy-zdravookhraneniya-kemerovskoy-oblasti-kvalifitsirova/> (Дата обращения: 14.03.2023).

13. Развитие экспорта медицинских услуг - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/razvitie-eksporta-meditinskikh-uslug-kemerovskoy-oblasti/#documents> (Дата обращения: 14.03.2023).

14. Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации - Национальные проекты в Кузбассе. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://np.ako.ru/projects/zdravookhranenie/modernizatsiya-pervichnogo-zvena-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii/#documents> (Дата обращения: 15.03.2023).

Научное издание

16+

Редакционная коллегия выпуска:

д-р мед. наук **Т. В. Пьянзова**, д-р мед. наук **Д. Ю. Кувшинов**,
канд. мед. наук **Н.А. Шабалдин**, канд. филол. наук **Л. В. Гукина**,
канд. мед. наук **М. В. Летаева**, канд. хим. наук **А.В. Суховерская**,
канд. мед. наук **М.А. Шмакова**, канд. мед. наук **К.В. Марочко**,
асс. **А.В. Лебедева**, асс. **Н.Е. Попова**

Проблемы медицины и биологии
Международная научно-практическая конференция
молодых ученых и студентов
20-21 апреля 2023 года
Научные литературные обзоры и статьи

Подписано в печать 14.04.2023.
Формат 148x210 мм. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Тираж 500 экз.
Заказ № 161 от 22.04.2022
Кемеровский государственный медицинский университет
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
Сайт: www.kemsmu.ru