

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АНО «Научно-образовательный центр «Кузбасс»

## **Проблемы медицины и биологии**

*Международная научно-практическая  
конференция молодых ученых и студентов*

Кемерово, 22-23 апреля 2021 года

*Научные литературные обзоры и статьи*

Кемерово  
2021

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, 22-23 апреля 2021 г.) / отв. ред. А. С. Сухих, Д. Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2021. – 284 с.

Сборник содержит материалы научных литературных обзоров и оригинальных статей молодых ученых, студентов и школьников 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. фармацевт. наук **А. С. Сухих**, канд. филол. наук **Л. В. Гукина**, канд. мед. наук **М. В. Летаева**, канд. хим. наук **А. В. Суховерская**, канд. фармацевт. наук **Ю. С. Федорова**, канд. биол. наук **О. М. Соболева**, асс. **И. Е. Самарский**

ISBN 978-5-8151-0166-1

© Кемеровский государственный  
медицинский университет, 2021

## Содержание

АВДОНИНА С.С., ГУВА А.С. <b>ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ.....</b>	7
АГЕЕВ И.И., БИРЮКОВ О.А., КОЛЬМАЕР П.А. <b>ИГРОВОЕ РАССТРОЙСТВО В МКБ-11, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	13
АХМЕТЗЯНОВ Д.Р., НЕМЧАНИНОВ Д.А. <b>ЗНАЧЕНИЕ БИОПЛЕНОК В РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ.....</b>	19
БЕЗЛЕПКИНА И.В., КРЕЧЕТОВА Т.Н. <b>КОРПОРАТИВНАЯ КУЛЬТУРА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....</b>	27
БИРЮКОВ О.А. <b>ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ У ДЕТЕЙ.....</b>	29
БОЛТОВАЯ Ф.Г. <b>ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19.....</b>	36
ВИТОВЦЕВ А.А. <b>РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ С ПОМОЩЬЮ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ...</b>	39
ГОНЧАРЕНКО Э.А., ЖИГАЛОВА М.Д., ПЛОТНИКОВА М.С. <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ.....</b>	43
ГРИГОРЬЕВА К.А. <b>РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19 СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ.....</b>	58
ДВОЙНИНА Е.В., САРАГАШЕВ М.В. <b>УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ.....</b>	61
ДЖУМАНИЯЗОВА Г.М. <b>ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ- SARS-CoV-2 У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ В ПОЛИКЛИНИКЕ г. УРГЕНЧА.....</b>	68
ДУЛУШ В.Х. <b>СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ТРУДНЫХ ЖИЗНЕННЫХ СИТУАЦИЙ СТУДЕНТОВ.....</b>	71
ЕРЫКАЛОВА С.П., РЕПНИЦЫН Г.М. <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....</b>	78
ИВАНОВА М.А., ИСАЕВА М.А. <b>НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....</b>	84

КАХЛЕРОВА Т.А., КРАВЧУК Э.С. <b>COVID-19 КАК ПРИЧИНА НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....</b>	88
КАДАШНИКОВА К.В., МИГУЛЬКО Д.А., КИРЮШИН П.С. <b>ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СУРФАКТАНТА В ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ COVID-19.....</b>	93
КОЖЕНКОВА А.С. <b>СНИЖЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ.....</b>	99
КОНЬШЕВА А.А. <b>COVID 19: ИММУННЫЙ ОТВЕТ И РЕИНФЕКЦИЯ.....</b>	102
КУРАЖКОВСКАЯ Е.А., СПИРИН И.А. <b>НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФАНТОМНЫХ БОЛЕЙ.....</b>	113
ЛИВАДНЫЙ Е.С., КОТРЕЙЧУК Е.С. <b>ОРИГИНАЛ ИЛИ ДЖЕНЕРИК.....</b>	117
ЛИПОВЦЕВА Е.И., ШУЛЬГА М.А. <b>НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ.....</b>	122
МАРФИН В.Д. <b>ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ.....</b>	125
МАТРОШИЛОВА А.А. <b>ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ. СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА. КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ.....</b>	132
МАСЛАКОВА Д.А. <b>ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....</b>	139
МАХМАНАЗАРОВ О.М. <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ.....</b>	147
МОСКВИНА Е.В. <b>ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК КАК ФАКТОР ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА.....</b>	151
МУСТАФИН Р.А. <b>ПОЛИСОРЬ: ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА.....</b>	155
НИКОЛАЕВА Л.В., НОВИКОВА Д.А. <b>ASPERGILLUS FLAVUS – АКТУАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ АФЛАТОКСИКОЗА ЧЕЛОВЕКА.....</b>	161

ОТАБАЕВА Д.У.Қ., НУРМЕТОВА Ю.Б. <b>ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ В ОММЦ ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ.....</b>	168
ПАНАСЕНКО А.В., АПОЛЛОНОВА Н.В. <b>ВИРУС ЭБОЛА. БЕСЦЕННЫЙ ОПЫТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН.....</b>	172
ПРОЦУК С.Р. <b>ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА КЕМГМУ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ.....</b>	175
РАХИМОВА П.Р. <b>ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КАК ПОЛИМЕРНАЯ МАТРИЦА КОМПОЗИТОВ В СТОМАТОЛОГИИ.....</b>	178
РЕПНИЦЫН Г.М. <b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОШОКОВОГО КОСТЮМА «КАШТАН» И ЕГО ЗАРУБЕЖНЫХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВАНИИ ТЕХНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....</b>	184
РЕЧКИН В.Н., ХЕРАСКОВ Ю.В., СТРУКОВА Н.Б. <b>ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ ЦИТОКИНОВОМ ШТОРМЕ НА ФОНЕ COVID-19.....</b>	188
РУБАШКО А.В, СОЛОДОВНИКОВА А.О. <b>РОЛЬ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДАХ ИЗУЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА.....</b>	192
РЯБКИНА Т.А., ДЬЯКОВ А.В. <b>ПОЛИМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.</b>	195
САТТОРОВА Н.В., МАГАШОВА З.С., КРАВЧУК Э.С. <b>НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ COVID-19.....</b>	198
СЕЛИВАНОВ Ф.О. <b>ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ПОМОЩИ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ.....</b>	203
СИНЯКОВА П.А. <b>КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АЛАЛИИ И АФАЗИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА.....</b>	205
СКРИПКО В.А., ФИРСТОВА Д.Е. <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ.....</b>	210
СКРИПКО В.А., ДАУТОВ Р.Г. <b>АНЕМИЯ ФАНКОНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....</b>	215

СОЛОВЬЕВА В.А., СОЛОВЬЕВА Н.В., ИШЕКОВ Н.С. <b>ЗНАЧИМОСТЬ АПОБЕЛКОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НАРУШЕНИЯХ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.....</b>	220
СПЕВАК Е.М. <b>СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БИСФОСФОНАТНОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ.....</b>	224
ТРУСОВА А.Д. <b>СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЕРЕЖИВАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЗАЦИИ.....</b>	229
ФАКЕЕВА К.А. <b>КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ.....</b>	236
ХАМИДОВА Г.С. <b>ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ОМПМЦ.....</b>	240
ХАМИДОВА Г.С. <b>ИЗУЧЕНИЕ НПВС ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....</b>	244
ХАМИДОВА Г.С. <b>ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НПВС–ГАСТРОПАТИЯМИ.....</b>	248
ХАЕС Б.Б. <b>АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЮ КУЗБАССА И МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ ИХ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.....</b>	252
ШЕВЕЛЕВ Д.А. <b>ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ.....</b>	254
ШУЛЬГА М.А., ЛИПОВЦЕВА Е.И. <b>ЗНАЧЕНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ .....</b>	259
ЧУРСИНА Ю.С. <b>РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ.....</b>	262
ЩЕРБАКОВА А.П. <b>КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК: ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И КЛИНИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....</b>	269
ЭРГАШЕВА Н.Ш. <b>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ.....</b>	274

АВДОНИНА С.С., ГУВА А.С.  
**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ  
МАТЕРИАЛОВ**

*Кафедра фармацевтической и общей химии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.В. Гришаева

AVDONINA S.S., GUYVA A.S.  
**HISTORY OF THE CREATION OF POLYMER DENTAL MATERIALS**  
*Department of Pharmaceutical and General Chemistry  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.V. Grishaeva

**Введение.** В связи со 125-летием со дня рождения нобелевского лауреата в области химии Н.Н. Семенова мы решили изучить вопрос о том, как фундаментальные исследования цепных процессов повлияли на создание полимерных материалов в стоматологии на протяжении 80 лет. Уже создано и применяется в стоматологии большое количество полимерных материалов. И сегодня разработка более эффективных технологий с использованием полимерных материалов для реставрации, реконструкции и пломбирования зубов не потеряла актуальности и продолжает оставаться одним из важных направлений в стоматологии.

**Материалы и методы.** Поиск, анализ, обобщение и оценку информации по вопросу создания и применения полимерных стоматологических материалов осуществляли из различных источников (Интернет, учебник, учебные пособия, библиографические системы). Для изучения истории создания и применения стоматологических полимеров использовали хронологический подход.

**Результаты и их обсуждение.** Прежде чем перейти к основному вопросу об истории создания стоматологических полимеров, мы попытались выяснить, где и какие полимерные материалы применяются в современной стоматологии. Для этого изучили различные критерии для классификации используемых в стоматологии полимеров. Разные авторы предлагают разные критерии. Полимеры различают по происхождению, природе, форме молекул, назначению. Предложены классификации, в которых полимеры делятся по действию на свойства пластмасс процесса нагревания, составу смеси, типу полимера, типу наполнителя, эксплуатационным характеристикам, числу атомов, входящих в молекулу, химической структуре полимера.

Наиболее важным с практической точки зрения считается деление полимеров по назначению. Различают следующие основные группы полимеров, которые используются для замещения дефектов твёрдых тканей зубов (материалы для реставрации зубов), изготовления зубных протезов, полимеры облицовочные, полимеры вспомогательные (быстротвердеющие), штифтовых зубов и вкладок [1].

В зависимости от способа изготовления полимерные материалы классифицируются на: термопластические (обратимые), терморезистивные

(необратимые), самотвердеющие (химическая полимеризация), фотополимеризующиеся (светоотверждаемые) [1].

После изучения вопроса, связанной с классификацией полимеров в стоматологии, мы решили ограничиться рассмотрением полимеров, используемых только для реставрации, реконструкции и пломбирования зубов.

В данной работе мы приводим хронологию создания и применения полимерных материалов в стоматологии.

История создания и применения полимерных материалов в стоматологии начинается в 40-х годах XX в. Попытки устранить такие недостатки полимерных материалов, как значительная усадка при отверждении пломбы, повышенный коэффициент теплового расширения и вследствие этого краевая проницаемость, привели исследователей к созданию наполненных материалов на полимерной основе (композитов) и разработке современных адгезивных технологий.

Приведенные исторические этапы указываются многими авторами как наиболее важные в процессе разработки и применения стоматологических материалов на полимерной основе. Мы также ориентировались на эту хронологию, расширив ее достижениями в развитии адгезивных технологий [2, 3]:

- 1939 г. - применение ненаполненных пломбировочных материалов
- 1941 г. – использование новой системы инициаторов полимеризации – перекиси бензоиламина
- 1962 г. – появление первого макронаполненного композита
- 1970 г. использование композита, полимеризующегося под воздействием ультрафиолетовых лучей
- 1971 г. Уилсон и Кейт изобрели стеклоиномерный цемент
- 1977 г. началось производство светоотверждаемых композитов, полимеризующихся под действием голубого цвета (длина волны – 450 нм)
- 1977 г. разрабатываются микронаполненные композиты
- 1980 г. – появление первых гибридных композитов
- 1982 г. – использование композиционных материалов для изготовления вкладок
- 1983 г. – разработка микрофилированных композитов для восстановления жевательных зубов
- 1985 г. – появление мелкодисперсионных гибридных композитов для универсального применения
- 1993 г. - появление нового класса пломбировочных материалов - компомеров

С 40-х годов XX в. началась история создания акриловых быстротвердеющих пластмасс, мономером в которых являлся метилметакрилат, а полимером – полиметилметакрилат. Их полимеризация осуществлялась благодаря инициаторной системе перекиси бензоила и амина под воздействием температуры полости рта (30–40 С).

Для группы акриловых пластмасс были присущи следующие свойства: низкая адгезия к тканям зуба, высокая краевая проницаемость, что приводило к нарушению краевого прилегания пломбы, развитию вторичного кариеса и воспалению пульпы, недостаточная прочность, высокое водопоглощение,

значительная усадка при полимеризации (около 21%), несоответствие коэффициента теплового расширения аналогичному показателю твердых тканей зуба, высокая токсичность, низкая эстетичность, главным образом вследствие изменения цвета пломбы (пожелтение) при окислении аминного соединения.

В 1962 г. R.L. Bowen создал другой полимерный материал - продукт реакции бисфенола с глицидилметакрилатом (Bis-GMA) и содержащий в качестве наполнителя – кварц с размерами частиц до 30 мкм, обработанный силанами [2]. Созданный им материал твердел при наличии катализатора в течение 3 минут, давая при этом усадку всего 5% (для сравнения усадка акриловых кислот 10-21%).

Таким образом, R.L. Bowen заложил основу для развития композиционных материалов.

Соединение бисфенол-глицидилметакрилат (Bis-GMA) является основой большинства современных композитов.

Первые композиты были макронаполненные, с размером частиц неорганического наполнителя от 10 до 100 мкм.

При сравнении макронаполненных композитов с традиционными пломбировочными материалами (неполненными полимер-мономерными) отмечалась их меньшая полимеризационная усадка и водопоглощение, более высокая прочность при растяжении и сжатии (в 2,5 раза), меньший коэффициент теплового расширения.

Дальнейшие клинические испытания показали, что пломбы из макронаполненных композитов плохо полировались, изменялись в цвете, наблюдалось выраженное стирание пломбы и зуба-антагониста [2].

Следующим шагом в развитии полимерных стоматологических материалов было использование метода фотополимеризации для отверждения композитных пломб сначала под действием ультрафиолетового, а затем голубого света из видимой части спектра [2].

Известно, что фотополимерам присущи следующие недостатки: неоднородность полимеризации, продолжительность и трудоемкость пломбирования, возможность термического повреждения пульпы, высокая стоимость, главным образом в связи с высокой стоимостью лампы.

Большинство недостатков фотополимеров было связано с несовершенством источника света. Первые фотополимеры отверждались ультрафиолетовым излучателем, позднее были предложены системы с более длинноволновыми источниками света (голубой свет, длина волны 400–500 нм), которые безопасны для органов полости рта, время отверждения сократилось с 60–90 с до 20–40 с, увеличилась степень полимеризации при толщине материала 2–2,5 мм.

В настоящее время наиболее перспективным источником света считается аргоновый лазер, способный полимеризовать на большую глубину и ширину.

Следующий этап был связан с разработкой микронаполненных композитов, в состав которых входили частицы неорганического наполнителя в 1000 раз меньшие, чем у макрофилов, за счет этого их удельная поверхность увеличивалась в 1000 раз. Микрофильные композиты по сравнению с макрофилами легко полировались, отличались высокой цветостойкостью

(светоотверждаемые), меньшей стираемостью, так как им не свойственна шероховатость. Тем не менее они уступали обычным композитам по прочности и твердости, имели больший коэффициент теплового расширения, значительную усадку и водопоглощение [2].

Далее появились гибридные композиционные материалы, в которых неорганический наполнитель содержал смесь микро- и макрочастиц [2]. Следует отметить появление стеклоиномерных цемента – материалов на основе полиакриловой (полиалкеновой) кислоты и измельченного алюмофторсиликатного стекла.

В дальнейшем попытки соединить свойства стеклоиномерных цемента и композитных материалов [2] привели к созданию нового класса веществ, обладающих двойным механизмом затвердевания: за счёт реакции полимеризации аналогично полимерным композитам и за счёт кислотно-основной реакции подобно иномерным цементам. Этот материал объединил в себе свойства композитов и стеклоиномеров и получил название «компомер» [2]. От композитов взята адгезивная система связи, полимерная матрица, а от стеклоиномерных цемента – химическая связь между частичками стекла (наполнителя) и матрицей, выделение фтора из массы, близость теплового расширения.

Первым был материал «Дайрект» (Dyract). В настоящее время он усовершенствован и выпускается новый компомер – Dyract AP (anterior, posterior) с улучшенными физико-химическими и эстетическими свойствами. Например, в материале Дайрект AP в составе мономера присутствуют как кислотные группы, так и полимеризуемые смолы. Под действием света происходит полимеризация метакрилатных групп, в дальнейшем в присутствии воды кислотные группы реагируют с частицами наполнителя. Среди других представителей данного класса известны F 2000 (3M), Dyract flow.

Современные композиционные материалы – это полимерные пломбировочные материалы, содержащие аппретированного, обработанного силанами неорганического наполнителя более 50 % по массе, поэтому композиционные материалы называют наполненными полимерами в отличие от ненаполненных, которые содержат неорганического наполнителя меньше 50 %, (например: Акрилоксид – 12 %, Карбодент – 43 %). Усадка, возникающая вследствие полимеризации и составляющая для разных материалов от 2 до 5%.

Однако композиты не обладают адгезией к тканям зуба и используются только с адгезивными системами. Поэтому параллельно с процессом совершенствования свойств композитов развивались адгезивные технологии. На протяжении нескольких десятилетий адгезия (от лат. *adhaesio* - сцепление поверхности разнородных тел) являлась одним из основных объектов исследований в стоматологии. Для избегания отслаивания композита и образования краевой щели, используются адгезивные системы, благодаря которым удастся усилить сцепление с эмалью и дентином зуба.

Рассмотрим хронологию создания адгезивных систем [3,4]:

- 1949 г. - запатентованы первые адгезивные системы
- 1950 г. - предложено 1 поколение адгезивных систем

- 1955 г. М. Buonocore доказал, что использование кислотного протравливания эмали приводит к большей силе сцепления тканей зуба с полимерными смолами

- 1970 г. - разработано 2 поколение адгезивных систем
- В 80-х годах появилось 3 поколение адгезивных систем
- С 1990 г. появилось 5,6 поколение адгезивных систем

В 90-х годах появились первые представители самопротравливающих адгезивных систем 6,7 поколений

- 2009 г. стали известны адгезивные системы 8 поколения

Следует подчеркнуть важность работ R. Bowen и M. Buonocore, которые послужили предпосылками к развитию адгезивных технологий реставрации тканей зуба [3,4]. М. Buonocore показал, что адгезия пломбировочного материала к тканям зуба существенно улучшалась после предварительной обработки эмали фосфорной кислотой ( $H_3PO_4$  - 30%, 20 сек) [6].

Протравливание обеспечивает механическую адгезию, т.е. механическое сцепление. Поверхность эмали и дентина становится порообразной и прилегание за счет затекания пластмассы в поры глубиной 5-50 мк улучшается. Адгезивные системы обеспечивают химическую адгезию, т.е. сцепление происходит за счет образования химической связи с полимером и тканью зуба. Адгезивы проникают в толщу дентина, образуя химические связи с ним, а метакрилатная группировка сцепляется с полимерной матрицей. Связь эмаль-композит становится более прочной.

В настоящее время известно 8 поколений адгезивных систем, способных обеспечить довольно сильное сцепление с твердыми тканями зуба, а также стоматологическими материалами. Каждое поколение адгезивов имеет свои преимущества и недостатки. Состав адгезивных систем постоянно совершенствуется, подтверждением этого было открытие "наноадгезива" [3,4].

До недавнего времени стоматологические адгезивные системы были представлены восемью поколениями систем, отличия которых состоят в способе обработки смазанного слоя (структуры, образующейся на поверхности дентина). Из всех поколений адгезивных систем предпочтение отдают IV, V, и VI поколениям [5]. Эти адгезивные системы базируются на двух основных концепциях обеспечения адгезии к твердым тканям: «протравливание + промывание» и «самопротравливание» [5]. Первая из этих концепций включает удаление смазанного слоя при нанесении ортофосфорной кислоты и обеспечивает пористую основу для бондинга путем инфильтрации адгезивным полимером. Сущность второй концепции, предусматривающей самопротравливание, заключается в том, что один этап объединил кондиционирование и праймирование твердых тканей. В этой технологии смазанный слой не смывается, а используется для образования гибридного слоя.

Сегодня предлагается богатейший выбор самых разнообразных адгезивных систем на основе различных концепций. В качестве примера адгезивных систем можно указать «Kerr», «Syntak», «Vivadent», «Optibond», «Prime Bond 2.0», «Densply», «Single Bond» и др.

Для лучшего проникновения в дентинные каналы адгезивных веществ в их состав были введены растворители – ацетон, спирты.

Для уменьшения противокариозных свойств в состав адгезивных систем были введены вещества, содержащие фтор, например: гидрофлюорид.

Однако, идеальная адгезивная система, обеспечивающая оптимальную технику нанесения, высокую прочность и долговечность адгезивного соединения, в настоящее время еще не создана. Эти и другие вопросы являются актуальными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Рассматривая хронологию развития пломбировочных материалов, следует отметить, что наиболее творческий период был с конца 60-х годов до начала 70-х XX века. А среди наиболее важных достижений следует указать разработку принципиально нового вида стоматологического материала на основе полимеров - композита, а также разработки технологии обработки эмали фосфорной кислотой для улучшения адгезии пломбировочного материала к тканям зуба. Именно эти два достижения послужили предпосылками для последующего развития адгезивных систем реставрации зуба.

#### **Выводы.**

Таким образом, история создания и применения стоматологических материалов на основе полимеров прошла этапы от создания ненаполненных полимеров к наполненным полимерам с улучшенной полимерной матрицей, содержащей наполнитель (поверхностноактивные вещества обработанные силанами) сначала с макрочастицами, потом микрочастицами, а далее гибридный (смешанный). В настоящее время процесс повышения эффективности в использовании полимерных стоматологических материалов также продолжается через усовершенствование адгезивных технологий.

#### **Литература**

1. Сироткин, О. С. История материаловедения: учебник / О. С. Сироткин, П. Б. Шибаев. – Казань: Казан. гос. энерг. ун-т, 2014. – 255 с.
2. Шаров, Д. В. Стоматология : конспект лекций для медицинских вузов / Д. В. Шаров. – М.: Владос, 2017. – 37 с.
3. Удод, А. А. Адгезивные системы в реставрационной стоматологии: эволюция и перспективы / А. А. Удод, К. И. Сагунова // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 2, Т. 3 (109). – С. 53-56.
4. Применение адгезивных систем в стоматологии: прошлое и настоящее (обзор) / М. А. Асланян, О. В. Еремин, Ю. Ю. Труфанова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 234-239.
5. Стоматологические адгезивные системы: перевод науки / М. Маргвелашвили, М. Каландадзе, А. Вики [и др.] // ДентАрт. – 2013. – № 4. – С. 14-18.
6. Buoncore, M. C. A simple method of increasing of acrylic filling materials to enamel surface / M. C. Buoncore // J. Dent Res. – 1955. – Vol. 34, N 6. – P. 849-853.

АГЕЕВ И.И., БИРЮКОВ О.А., КОЛЬМАЕР П.А.  
**ИГРОВОЕ РАССТРОЙСТВО В МКБ-11, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ,  
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения  
и медицинской информатики*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.м.н., ассистент Н.В. Копытина

AGEEV I.I., BIRYUKOV O.A., KOLMAYER P.A.  
**GAMING DISORDER IN ICD-11, MECHANISMS OF DEVELOPMENT,  
ISSUES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

*Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Assistant Professor N.V. Kopytina

**Введение.** С появлением персональных компьютеров, а с течением времени смартфонов и планшетов, с каждым годом наша мобильность возрастает. Вместе с ними появились и компьютерные игры, количество которых также растет каждый день, вместе с их аудиторией. Опасностью является развитие аддикции у этой самой аудитории, которая в первую очередь включает в себя детей и молодых людей. Безмерное пристрастие к компьютерным играм и сопутствующая психологическая зависимость могут обернуться для игроков снижением уровня их здоровья, уменьшением круга общения и ухудшению отношений с близкими и друзьями, положения на учебе и работе. Данная проблема со временем становится лишь более актуальной параллельно росту популярности компьютерных игр.

**Материалы и методы.** Произведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Проведен анализ современных данных по диагнозу игровое расстройство, которое будет введено в Международную классификацию болезней №11.

**Результаты и их обсуждение.** *Определение:* Игровое расстройство трактуется в одиннадцатом издании Международной классификации болезней, как паттерн постоянного или повторяющегося игрового поведения при игре в компьютерные видеоигры, проявляющийся нарушением контроля за игрой, повышением приоритета игры до такой степени, что ей отдается предпочтение перед другими жизненными интересами и повседневной деятельностью, а также продолжением или эскалацией игровой деятельности, несмотря на появление губительных последствий [1].

Проявления игрового расстройства диагностируются при условии изменения поведения в течение последнего года, и они должны быть значительной степени выраженности, чтобы привести к нарушениям в различных сферах жизни человека (например, в личной, семейной, образовательной областях) [2].

*История*

Понятие «компьютерная игровая зависимость» впервые появилось в 1983 году, когда были созданы первые компьютерные игры. Оно обозначало

психологическую зависимость, выражающуюся в излишнем увлечении компьютерными играми.

Американская психиатрическая ассоциация (АРА) в 2013 году поместила «интернет-игровое расстройство» в пятое издание Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) как раздел, который требует более детального изучения, при этом формально статус данного состояния как заболевания не был закреплён. АРА наряду с этим предложила девять критериев установления зависимости.

В июле 2018 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) игровое расстройство было помещено в одиннадцатое издание Международной классификации болезней (МКБ-11) и было описано как вид игрового поведения, отличающийся изменением контроля за игрой, выделением игре все большего приоритета и времени в сравнении с иной деятельностью, а также продолжением игровой деятельности вне зависимости от возникновения негативных последствий [2].

#### *Включение игрового расстройства МКБ-11*

В июне 2018 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила зависимость от онлайн - и видеоигр в одиннадцатое издание Международной классификации болезней, которое должно вступить в силу с 1 января 2022 года. Классификация МКБ-11 для GD имеет два подтипа (7D61.1 GD, преимущественно онлайн, и 7D61.2 GD, преимущественно автономный (оффлайн)). Отличие этих подтипов в том, что первый подтип относится к игровому поведению, которое в основном осуществляется посредством сети Интернет, тогда как второй относится к игровому поведению, которое с Интернетом не связано [3].

Есть и те, кто не считает, что игровое расстройство стоит включать в МКБ-11. Такое мнение высказали некоторые ученые, психологи и представители компаний, разрабатывающих компьютерные игры. Несогласные считают, что невозможно дифференцировать игру, как источник проблемы, от игры, в которую человеку приходится играть, так как он страдает от другого расстройства, такого как депрессия. Они опасаются, что включение данного расстройства в МКБ может повлечь за собой множество ложноположительных диагнозов, а также привести к навешиванию на компьютерные игры социального ярлыка неблагоприятного характера [2].

#### *Отдельно об онлайн-играх*

Эмпирические исследования показывают, что онлайн-игры (и определенные их типы) имеют «более высокий потенциал привыкания», чем офлайн-игры, в основном из-за социального взаимодействия, социального сравнения и конкуренции между игроками, которые они обеспечивают [4].

Человек с небольшим количеством социальных связей будет искать пути выхода из одиночества, а так как онлайн-игра подразумевает коммуникативный процесс, следовательно, человек может посредством игры компенсировать недостаток общения с другими людьми путем общения с партнерами по игре [5].

В широкомасштабных онлайн-играх, в которых задействовано огромное количество пользователей по всему миру, немаловажную роль имеют деньги и прибыль. Основной принцип разработчиков игрового контента базируется на

том, что игрок, не затрачивающий свои финансы, должен иметь шанс достигнуть всего того, что есть посредством игровых инструментов. Однако деньги могут заметно повысить статистику и положение персонажа игры, а также уменьшить время прохождения компьютерной игры. Такие элементы, как недостающая внутриигровая валюта, членство в особом престижном игровом клубе, улучшение качеств героя игры, элитная броня – возможно обрести лишь за настоящие деньги [6].

#### *Предрасположенность к игровому расстройству*

Клинические исследования, проведенные на базе медицинского центра «Нова Вита» Ростов-на-Дону совместно с Ростовским государственным медицинским университетом в 2019 г., выявили изменения обмена нейромедиаторов у пациентов с компьютерной зависимостью, заключающиеся в уменьшении уровня суточной экскреции ДОФА и норадреналина. Эти данные оказались связаны с результатами генетического исследования, которое позволило выявить особенности полиморфизма Val158Met гена COMT (Катехол-О-метилтрансфераза). Обнаруженная особенность гена обосновывала высокую ферментативную активность COMT, что объективно соответствовало низкому уровню катехоламинов. Данный факт может говорить о сниженном изначально уровне катехоламинов у пациентов, что предрасполагает к потребности в «допинге», которым, при действии провоцирующих факторов, становилось игровое расстройство.

Таким образом, выявленные особенности могут сообщить о наличии отклонений в регуляторной системе обмена моноаминов, вследствие которых происходит нарушение в интегративной системе внутреннего подкрепления, что согласуется с актуальными данными биологической основы многих расстройств, в частности компьютерной зависимости [7].

Некоторые данные исследований связывают зависимость от видеоигр с депрессией, синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивным расстройством [8].

#### *Формирование игрового расстройства*

Предполагается несколько механизмов развития игрового расстройства:

1. Отстранение от реальности, человеку хочется «уйти» от каких-либо проблем, хлопот, рутины. Такую возможность прекрасно предоставляет игра.
2. Невозможность удовлетворения каких-либо потребностей в реальной жизни может привести человека в мир компьютерной игры, где он уже персонажем этой игры сможет осуществить свои желания.

Два этих психологических механизма прекрасно работают параллельно друг с другом, однако, один из них может превалировать и влиять на развитие зависимости больше другого.

3. Физиологический механизм, заключающийся в удовольствии от игры, или в выделении мозгом в кровь эндорфинов во время нахождения в виртуальном мире, при этом исход игры может быть совсем не важен [9, 10].

В динамике развития игрового расстройства можно выделить четыре стадии психологической зависимости, формирующихся при игровом расстройстве.

1. Стадия легкой увлеченности. После первого опыта игры в компьютерную игру, человек заинтересован происходящим на экране – ему начинает нравиться компьютерная графика, аудиосопровождение, сюжет произведения. Специфичность стадии заключается в том, что игра носит ситуационный, нежели систематический характер.

2. Стадия увлеченности. Появление в иерархии потребности нового пункта – игры в компьютерные игры, ознаменует прогрессирование расстройства до данной стадии. Игра на компьютере принимает систематический характер, меняя привычный распорядок дня и досуга.

3. Стадия зависимости. Данный этап характеризуется сдвигом потребности в игре на нижний уровень пирамиды потребностей, а также перераспределением ценностей и принципов личности. Происходит интернализация локуса контроля, изменение самооценки и самосознания. Пациент не может полностью отказаться от игры, несмотря на осознание губительного влияния компьютерных игр на его жизнь.

4. Стадия привязанности. Эта стадия обусловлена устойчивой зависимостью на определенный этап времени, который может длиться всю жизнь, но чаще происходит снижение игровой активности человека, нормализация психологического содержания личности [9].

#### *Влияние на работоспособность*

По данным Рабадановой А.И., Тайгибовой З.А., игроманы отличаются высоким уровнем работоспособности и низкой утомляемостью, тогда как интернет-зависимые обладают средним уровнем работоспособности и средней утомляемостью, у смешанных аддиктов, которые сочетают в себе и игровую, и интернет-зависимость, обнаружен низкий уровень работоспособности и наиболее высокая утомляемость. Игроманы также отличаются от других видов аддикции по таким показателям, как результаты эффективности работы, степень вработываемости и психическая выносливость (у игроманов эти показатели выше, чем у других групп). Наилучшими показателями запоминания, хранения и воспроизведения данных обладают интернет-зависимые, а хуже всего развита память у людей со смешанной зависимостью [11].

#### *Диагностика*

На данный момент нет четких диагностических критериев для игрового расстройства, однако, некоторые попытки уже были совершены.

Критерии Американской психиатрической ассоциации по установлению игровой зависимости:

1. Пациент большую часть времени думает об игре, тщательно планирует время, когда будет играть;
2. Пациент беспокоен и раздражителен, особенно, когда понимает, что необходимо уменьшить время игры или не обладает возможностью поиграть;
3. Возникает желание играть все больше времени, а также использовать более оснащенный компьютер;
4. Пациент не в состоянии себя контролировать, хотя осознает, что нужно уменьшить время игры;
5. Компьютерная игра более приоритетна, чем хобби и друзья;

6. Несмотря на осознание нежелательных последствий зависимости (бессонница, опоздания в школу, на работу, значительные финансовые затраты, конфликты в семье), пациент дальше продолжает играть;

7. Пациент врёт о количестве игровых часов;

8. Игра для пациента - средство ухода от проблем и нежелательных эмоций;

9. Игра представляет риск для сохранения работы, семейных отношений или иных возможностей пациента.

Среди исследователей нет единого мнения о минимальном количестве критериев для диагностики [2].

Имеются попытки лабораторной диагностики данного расстройства. Например, определение антител к эндогенным биорегуляторам методом ИФА у пациентов с игровым расстройством. В ходе исследования было установлено, что из 14 обследованных пациентов у 10 человек (72%) в 2 раза снижен уровень специфических естественных иммуноглобулинов к бета-эндорфину, в то время как содержание естественных иммуноглобулинов к серотонину и дофамину находилось в норме (группа II). У 4 пациентов (группа I) при адекватном уровне антител к бета-эндорфину обнаружено их снижение для серотонина и дофамина.

Практическая оценка полученных результатов подразумевает проведение сопоставления данных ИФА-определения естественных антител к опиоидным пептидам и биогенным аминам с уровнем реабилитационного потенциала (УРП). Было обнаружено, что высокий УРП, что соответствует диапазону 135-146, найден у пациентов с достоверно увеличенным содержанием естественных иммуноглобулинов к серотонину и дофамину, при этом уровень иммуноглобулинов к бета-эндорфину оставался в норме (группа I). Средний уровень реабилитационного потенциала, находящийся в диапазоне 67-78, соответствует пациентам в группе (II), именно для этой категории больных выделен специфический иммунодефицит.

Исследование показало, что при развитии игрового расстройства происходит нарушение в иммунной системе, то есть изменение синтеза антител, связывающих нейромедиаторы опиоидной и моноаминовой групп. Таким образом, выявление уровней антител твердофазным ИФА может быть рекомендовано в клинической практике, для своевременной диагностики заболевания, контроля эффективности проводимой терапии, а также осуществления профилактики и своевременной диспансеризации [12].

Вопрос диагностики игрового расстройства остается открытым. На данный момент ведется поиск и разработка перспективных методов диагностики.

#### *Лечение*

Чаще всего на лечение игроманов приводят к психиатрам их родственники или друзья, очень редко они приходят сами, так как отрицают свою зависимость, испытывает стыд, чувствует свою вину или просто не оценивает в полной мере опасность проблемы.

При условно легкой форме игрового расстройства (без осложнений в виде депрессии, психозов и т.д.) больному может помочь и обычное общение с друзьями и семьей. Тяжелая форма будет сопровождаться отягощением симптомов, а также появлением других болезней и синдромов, возникших на

фоне игрового расстройства. В таких случаях может потребоваться специализированная помощь, например, психиатра, с вероятным помещением больного в психиатрический стационар, где в первую очередь и будут лечиться развившиеся состояния. При развитии соматических болезней больной будет наблюдаться у терапевта и других специалистов, в зависимости от развившейся патологии [5, 13].

В некоторых городах России уже открываются медицинские центры, где специалистами будет оказываться квалифицированное лечение взрослых и подростков с признаками игрового расстройства. Подобное место существует в Санкт-Петербурге – психоневрологический центр Д.Е. Зайцева, центр интегративной медицины Николаевской больницы Петродворца [14].

В Ростовском государственном медицинском университете совместно с медицинским центром «Нова Вита» в 2019 году было проведено обследование и лечение 93 пациентов с тяжелой формой игрового расстройства. Использовалось комплексное лечение, которое подбиралось индивидуально для каждого человека исходя из клинических проявлений и включающее в себя медикаментозную и психологическую терапию. Фармакотерапия основывалась на применении нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, нормотимиков, ноотропов, а психотерапия на проведении индивидуальной, групповой и семейной терапии. Минимальная продолжительность терапии – 3 месяца. Хорошим результатом считалось полное или близкое к полному снижение влечения к компьютерным играм, улучшение отношений в семье, повышение показателей школьной успеваемости. Полностью вылечились 77,4% испытуемых, из них досрочно – 11,1%. Комплексная терапия проводилась для 79,2% пациентов, остальные лечились отдельно либо фармако-, либо психотерапией. Наблюдение за пациентами продолжалось от 3 месяцев до 2 лет, а стойкая ремиссия наблюдалась в 59,4% случаях [7].

#### **Выводы.**

В завершение хотелось бы подчеркнуть, что с каждым годом опасность излишнего увлечения компьютерными играми прогрессирует, а их аудитория молодеет. Безусловно, наиболее значимыми и перспективными являются направления изучения компьютерной зависимости, связанные с вопросами диагностики, профилактики и лечения аддиктивного поведения в отношении компьютерных игр.

#### **Литература**

1. Всемирная организация здравоохранения. Игровое расстройство. – 2018. – URL: <https://www.who.int/features/qa/gaming-disorder/ru> (дата обращения: 02.03.2021).
2. Белова, А. П. К вопросу формализации игрового расстройства / А. П. Белова, Д. В. Долгушин // Наука молодых – будущее России. – 2018. – С. 32-34.
3. Тюнякин, И. Н. Анализ распространенности факторов зависимости от компьютерных игр среди студентов КГМУ / И. Н. Тюнякин, В. И. Тимошилов // Здоровый образ жизни и здоровьесберегающее мировоззрение как приоритет национальной политики. – 2019. – С. 514-519.

4. Kiraly, O. Inclusion of Gaming Disorder in ICD has more advantages than disadvantages / O. Kiraly, Z. Demetrovics // *Journal of Behavioral Addictions*. – 2017. – № 6(3). – С. 280-284.
5. Киндарова, З. Д. Игромания как психическое расстройство / З. Д. Киндарова // *Известие чеченского государственного университета*. – 2018. – № 3(11). – С. 142-145.
6. Тюнякин, И. Н. История компьютерных игр с точки зрения формирования факторов зависимости от них / И. Н. Тюнякин // *Здоровье и здравоохранение в России*. – 2018. – С. 137-142.
7. Клинико-патогенетическая характеристика компьютерной зависимости / В. А. Солдаткин, Д. Ч. Мавани, Е. В. Карпова [и др.] // *Медицинский вестник Юга России*. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 35-47.
8. Zastrow, M. Is video game addiction really an addiction? / M. Zastrow // *News feature*. – 2017. – Т. 114, № 21. – С. 4268-4272.
9. Михайлова, С. Л. Социально-психологические особенности подростков с игровой компьютерной зависимостью / С. Л. Михайлова, Е. М. Корж // *Актуальные направления социально-психологических исследований личности в онтогенезе*. – 2019. – С. 97-101.
10. Ермакова, О. Е. Игровая зависимость и тенденции её формирования в юношеском возрасте / О. Е. Ермакова, А. А. Долгова // *Эпистемологические основания современного образования: актуальные вопросы продвижения фундаментального знания в учебный процесс*. – 2020. – С. 522-525.
11. Рабаданова, А. И. Влияние нехимических аддикций на когнитивные функции человека / А. И. Рабаданова, З. А. Тайгибова // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, № 9. – С. 27-31.
12. Морозова, В. С. Диагностика игровой зависимости на основе сравнительного определения естественных антител к эндогенным биорегуляторам / В. С. Морозова, С. Н. Петроченко, М. А. Мягкова // *Современные тенденции развития науки и технологий*. – 2015. – № 9-2. – С. 45-49.
13. Черняева, К. Н. Игромании подвластны все / К. Н. Черняева, Ю. С. Оськина, Л. Г. Лебедева // *Новая наука: современное состояние и пути развития*. – 2016. – № 11-3. – С. 145-149.
14. Камагина, Ю. В. Из опыта организации социальной помощи подросткам, страдающим интернет-аддикцией и игроманией, в России и за рубежом / Ю. В. Камагина, С. А. Лисина, Ю. В. Лукиных // *Актуальные проблемы управления и экономики*. – 2016. – С.130-135.

АХМЕТЗЯНОВ Д.Р., НЕМЧАНИНОВ Д.А.

## **ЗНАЧЕНИЕ БИОПЛЕНОК В РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

AKHMETZYANOV D.R., NEMCHANINOV D.A.  
**THE ROLE OF BIOFILM IN MICROBIAL RESISTANCE**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

Бактерии в составе биопленок могут расти в самых различных условиях и прикрепляться к инертным или живым поверхностям, включая ткани, медицинские имплантаты и инструменты, такие как катетеры, внутриматочные противозачаточные средства и протезные медицинские устройства, сердечные клапаны, стоматологические материалы, контактные линзы и др. [2,8].

Биопленки обеспечивают защиту микроорганизмов не только от изменения кислотности, осмолярности, дефицита питательных веществ, но также они формируют резистентность к антибиотикам и иммунным клеткам человека. Связанная с биопленками лекарственная устойчивость и толерантность играют важную роль в патогенезе многих подострых и хронических бактериальных заболеваний и их устойчивости к лечению антибиотиками, особенно при инфекциях, связанных с медицинскими устройствами [8].

В биопленках действуют не только общеизвестные, но и особые биопленочные механизмы антибиотикорезистентности. К числу последних принадлежат: фильтрующая способность, которая блокирует диффузию антибиотика в глубокие слои биопленок; присутствие популяций нечувствительных к антибиотикам микробов-персистеров; повышенная мутабельность биопленочных микробов, приводящая к быстрой адаптации микроба к противомикробному препарату. Успех в борьбе с биопленочными инфекциями во многом зависит от эффективности методов оценки биопленочной антибиотикорезистентности микроба-возбудителя [7,15].

#### **Цель исследования**

Изучение механизмов формирования биопленок у бактерий, а также современных методов их диагностики и борьбы с ними.

#### **Материалы и методы**

Осуществлен анализ научных статей, характеризующих резистентность биопленок к антибиотикам, зарубежных и отечественных авторов.

#### **Результаты и обсуждение**

*Структурная организация биопленки.*

Биопленки состоят из матрикса и микробных клеток. Она представляет собой образование, сформированное из колоний микроорганизмов в форме грибов или башен (15-20% объема) и экзополимерного матрикса (75-80% объема). Адгезированные клетки выделяют полимерные вещества во внешнюю среду, которые называют матриксом [9,11].

Матрикс может состоять до 97% из связанной воды, поэтому он высоко гидратирован. Биопленка по строению напоминает «губку», так как имеет пористую структуру, которая способна пропускать низкомолекулярные соединения, но задерживает высокомолекулярные соединения, белки и частицы среды. Основная структура матрикса представлена полисахаридами, белками и внеклеточной ДНК. Однако состав матрикса может изменяться в зависимости от

условий среды и вида микроорганизма. Примером могут служить биопленки, находящиеся на поверхности уринальных катетеров, в их составе также наблюдаются накопления соединений магния, кальция и фосфатов с образованием кристаллинов [6,9,11].

Одним из главных условий созревания биопленки, является продукция экзополисахаридов, которые могут отличаться по своей структуре и составу, в основном они представлены целлюлозой и бета-1,6-N-ацетил-D-глюкозамином. В зависимости от вида биопленки, экзополисахариды могут составлять до 90% от общей сухой массы матрикса. Главной функцией полисахаридов является формирование «скелета» биопленки, обеспечивая ее жесткость [2,6,11].

Белки матрикса могут составлять до 40% от его общей сухой массы. Амилоидоподобные белки составляют основную часть белков матрикса. Например, у грамотрицательных бактерий белки представлены волокнами CsgA/CsgB, а у бацилл – волокнами TasA/TarA. Белки матрикса определяют высокую термостабильность биопленки и ее способность к адгезии. Кроме этого, в биопленке выделяют ряд специфических белков, получивших название *var*-семейства белков (biofilm-associated protein), лектины и сахара-связывающие белки, аутопереносчики. Они играют роль в связывании полисахаридов и адгезии по типу «клетка-клетка» и «клетка-субстрат» [11].

Внеклеточная ДНК участвует в передаче сигналов между клетками, а также укрепляет биопленки, помогает придать устойчивость к антибиотикам, действует как источник питательных веществ во время голодания, способствует распространению и структурированию колоний и служит генофондом для горизонтального переноса генов [6].

#### *Регуляция образования биопленок.*

В основе образования биопленок лежит множество генетически запрограммированных механизмов, которые регулируют ее формирование.

На ранних стадиях формирования биопленок важным этапом являются межклеточные взаимодействия по типу «клетка-среда» и «клетка-поверхность». Главным звеном на поздних этапах является самоорганизация и сотрудничество между микроорганизмами, что обеспечивает более благоприятные условия для образования биопленки, нежели чем конкурентные отношения между микроорганизмами.

Важнейшим фактором регуляции сотрудничества микробов является чувство кворума (quorum sensing, QS). Чувство кворума позволяет клеткам выделять сенсорные молекулы, которые называются аутоиндукторами. При определенной концентрации этих веществ, в среде запускаются генетические механизмы, позволяющие клеткам собраться в одно сообщество и образовать условия для продукции веществ, которые необходимы при формировании биопленки [2,8,9,14]. Роль аутоиндукторов между грамположительными бактериями играют олигопептиды, между грамотрицательными – N-ацетилгомосеринлактоны, связь же между грамположительными и грамотрицательными осуществляет фуранозил-борат-диэфир [6,11].

Другим важным регулятором формирования биопленки является циклический димерный гуанозин-монофосфат (с-di-GMP), который участвует в контроле синтеза экзополисахаридов, а также является довольно важным звеном

в осуществлении таких процессов, как адгезия, подвижность и вирулентность бактерий [2,6,8].

*Устойчивость биопленок к антибиотикам и иммунной системе.*

Бактерии в биопленке более устойчивы к антибиотикам, а также к иммунной системе человека. На примере *S.aureus* было показано, что лейкоциты, находящиеся внутри биопленки, не могут распознать и уничтожить бактерии. Предполагается, что это связано с выработкой биопленкой специфических ферментов, которые ингибируют действия фагоцитов.

Механизмы, обеспечивающие резистентность биопленок:

1) В биопленке присутствуют механизмы, обеспечивающие ее насосную и фильтрующую функции. Эти функции обеспечивают питание микроорганизмов, а также выведение токсинов, метаболитов и антибиотиков из биопленки. В основе этого механизма лежит ген эффлюксной помпы PA1874-1877, экспрессия которого в биопленке заметно выше, чем у обычных микроорганизмов. Этот ген повышает резистентность к таким антибиотикам, как тобрамицин, гентамицин и ципрофлоксацин [6,8].

2) Бактерии могут приобретать устойчивость к антибиотикам в результате случайных мутаций генов, некоторые также содержат гены устойчивости к антибиотикам на плазмидах. Плазмиды могут легко передаваться другим клеткам путем горизонтального переноса генов. В биопленках частота горизонтального переноса плазмид намного выше, чем между планктонными клетками. Исследования биопленок *S. aureus* показали, что биопленки способствуют распространению плазмидных генов устойчивости к антибиотикам путем конъюгации [6].

3) Доступность кислорода и питательных веществ внутри биопленок ограничена, поэтому клетки биопленки, особенно в глубоких слоях, имеют сниженный метаболизм, а также скорость роста и скорость деления. Эти особенности делают биопленочные бактерии нечувствительными к антибиотикам, нацеленным на делящиеся клетки. Например, мишенями  $\beta$ -лактамов являются делящиеся клетки, поэтому при их использовании на биопленках *E. coli*, их бактериолитическая активность снижается [7,8].

4) В биопленках существует небольшая субпопуляция клеток, называемая клетками-персистерами. Скорость их роста может быть медленной или вовсе отсутствовать. Большинство антибиотиков, которые в настоящее время используются для лечения и нацелены на процессы, которые имеют отношение к росту или делению клеток, неэффективны против клеток-персистеров. Таким образом, эти клетки действуют как резервуары болезней, которые могут реактивироваться в инфекционные частицы после действия антибиотиков [2,6,8].

5) Экзополисахариды могут подавлять активность антибиотиков, которые диффундируют через биопленки, посредством ингибирования диффузии антибиотиков. Может происходить хелатирование антибиотиков или их разложение посредством ферментативных реакций [6].

Устойчивость к антибиотикам бактерий, находящимся в составе биопленок, существенно увеличивается (таблица).

Таблица. Сравнительная устойчивость планктонных и биопленочных бактерий [13].

Микроорганизмы	Антибиотик	МПК в жидкой среде, мкг/мл	МПК в биопленке, мкг/мл
<i>Staphylococcus spp.</i>	Ванкомицин	2	20
<i>E.coli</i>	Ампициллин	2	512
<i>Streptococcus sanguis</i>	Доксициклин	0,063	3,15
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Цефтазидим	8	800

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация антибиотика

#### *Роль биопленок в возникновении и развитии инфекционных болезней.*

Примерно 80% хронических и рецидивирующих микробных инфекций в организме человека происходят из-за бактериальной биопленки [6].

Биопленки обычно обнаруживаются в хронических ранах. По сравнению с острыми ранами, которые обычно не имеют биопленок, хронические раны заживают очень медленно. Биопленки обычно образуются на внешнем слое ран, но некоторые биопленки также внедряются и в глубокие слои раны, например, такие биопленки как *P.aeruginosa*. Их трудно диагностировать с помощью традиционного посева мазков из раны [5,6].

Биоматериалы в мочевыводящих путях, такие как катетеры, увеличивают вероятность образования бактериальной биопленки, что приводит к инфекциям мочевыводящих путей. Катетер является поверхностью для прикрепления бактерий. Почти все мочевые катетеры (как внутренняя, так и внешняя поверхности) инфицированы бактериальными биопленками. Эти биопленки, например, *P.mirabilis*, которые имеют кристаллическую природу, могут образовывать кристаллоиды, которые блокируют ток жидкости [12].

Бактерии, вызывающие инфекции протезов суставов, обычно грамположительные, например, стафилококки. Чаще всего сразу после операции бактерии, которые могут поступать из крови или лимфы, прикрепляются к поверхности протезных суставов с образованием биопленок, вследствие чего может начаться воспалительный процесс [2, 5, 6].

Бактериальная биопленка на механическом сердечном клапане вызывает заболевание, называемое эндокардитом протезного клапана. Виды, вызывающие эндокардит, включают *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.* и *Candida spp.* Биопленка может нарушить работу искусственного сердечного клапана или заблокировать его, что приведет к уменьшению тока крови и ее застою. Отдельные клетки биопленки могут мигрировать вместе с кровотоком и вызывать инфекцию в других органах. Фрагменты биопленки в кровотоке могут блокировать просвет сосудов, и тем самым нарушать питание и функционирование органов [5, 6].

Муковисцидоз в легких вызывает образование густой и липкой слизи, которая блокирует дыхательные пути и затрудняет дыхание пациента. Восемьдесят процентов пациентов с муковисцидозом хронически инфицированы

био пленкой *P. aeruginosa*. Антибиотики, которые доступны на данный момент времени, к сожалению, не эффективны против данного заболевания, они могут только облегчить симптомы инфекции, но не устранить ее причину. Отсутствие полного излечения в основном связано с био пленками *P. aeruginosa*, которые действуют как резервуары для рецидивов болезни [4,5,6].

*Образование био пленки на примере S. Aureus.*

Образование био пленки *S. aureus* описывается в пять стадий: 1) Прикрепление; 2) размножение; 3) высвобождение; 4) созревание; 5) распространение.

1) На 1-й стадии клетки *S. aureus* прикрепляются к абиотическим или биотическим поверхностям посредством гидрофобных взаимодействий или с помощью белка MSCRAMM, который отвечает за адгезию.

2) На 2-й стадии после прикрепления клеток био пленка превращается в сливающийся пласт клеток, состоящий из внеклеточной ДНК и белкового матрикса.

3) На 3-й стадии после слияния клеток наступает период массового высвобождения субпопуляций клеток из био пленки посредством распада внеклеточной ДНК, опосредованного нуклеазой, что делает возможным образование трехмерных микро колоний.

4) На 4-й стадии происходит созревание микро колоний. Эта стадия характеризуется быстрым делением клеток, которое формирует устойчивые агрегации, состоящие из белков, включая PSM (фенол-растворимые модулины), образуют амилоидные волокна и защищают бактерии от ферментативного разрушения матрикса, и внеклеточной ДНК.

5) На 5-й стадии происходит активация чувства кворума, которое стимулирует модуляцию матрикса био пленки и распространение клеток через активацию протеазы или продукцию PSM [1, 3].

*Методы диагностики био пленок и их продуцентов.*

Одним из основных методов диагностики био пленок является культивирование в полистироловых планшетах, который позволяет исследовать био пленки на разных стадиях образования и развития. Определенный вид бактерий засевают в луночный планшет и инкубируют. Затем лунки промывают, оставляя только био пленку, которая прикрепляется к стенкам или дну лунок планшета. Степень формирования определяется с использованием красителя генциан фиолетового и спектрофотометра. Данный метод используют для изучения био пленки большинства микроорганизмов. Краситель окрашивает компоненты, присутствующие в матриксе био пленки, тем самым он хорошо подходит для количественного определения общей биомассы био пленки.

Метод культивирования на агаре с красителем Конго красный используют для выявления бактерий, которые продуцируют био пленочные компоненты. Инкубация длится около 24 часов при температуре 37°C до образования колоний, затем их дифференцируют по цвету. Колонии, окрашенные в черный цвет, продуцируют био пленку, а колонии розового цвета не способны к ее продуцированию.

Световая микроскопия является самым быстрым и простым методом диагностики био пленок, который позволяет исследовать все стадии образования

биофленки. Сначала бактерии культивируют во флаконе с питательной средой и покровными стеклами. После инкубации из флаконов извлекают стекла, мазки промывают, высушивают, фиксируют в 96% растворе этанола, затем окрашивают биофленку Конго красным, а сами бактериальные клетки – карболовым раствором фуксина.

Флуоресцентная микроскопия представляет собой метод как количественной, так и качественной оценки жизнеспособности бактерий внутри биофленки. Исследуемые бактериальные клетки культивируются в специальных пробирках для центрифугирования с жидкой питательной средой. Биофленку окрашивают красителями: акридиновым оранжевым и йодистым пропидием для дифференциации клеток на живые (зеленая флуоресценция) и мертвые (красная флуоресценция). Флуоресценцию бактерий биофленки и ее можно наблюдать в лазерном сканирующем микроскопе.

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) стал сравнительно недавно использоваться для изучения биофленок бактерий. Метод основан на гибридизации ДНК-проб, меченных флуоресцентной меткой, с 16S р-РНК микроорганизмов. Метод позволяет определить скорость роста бактерий в биофленке за счет количества рибосом, которое прямо пропорционально активности бактерий. С помощью этого метода была определена неоднородность бактерий биофленки и выявлены клетки-персистеры, ответственные за выживание сообщества во время действия на него неблагоприятных факторов внешней среды [10].

*Методы борьбы с биофленками.*

В настоящее время для профилактики образования биофленок используют новые современные методы, которые делятся на две категории:

1) Создание антибактериальных поверхностей, например, таких как наночастицы серебра, которые нарушают деление и метаболизм бактериальных клеток, что приводит к их гибели.

2) Создание антиадгезионных поверхностей, которые нарушают адгезию микроорганизмов, предотвращая их прикрепление к поверхности имплантата.

На данный момент разрабатывается вакцина, которая уменьшает резистентность биофленок к антибиотикам, но она пока не прошла последние этапы клинических испытаний, а также, к сожалению, нельзя ожидать, что она будет эффективна ко всем штаммам микроорганизмов.

Для лечения инфекций, связанных с биофленками, используют ферменты, разрушающие матрицу биофленки, например, такие как дисперсин В, трипсин и протеиназа К. Механизм действия этих ферментов основан на их угнетающем действии на внеклеточную ДНК и разрушении белковых компонентов матрикса [5, 12].

### **Выводы.**

Таким образом, в настоящее время изучение биофленок и микроорганизмов, их формирующих, является важной научной проблемой, имеющей существенное медицинское значение. Разработанные методы борьбы и предупреждения образования биофленок необходимо дополнять другими, более эффективными методами.

### **Литература**

1. Moormeier, D. E. Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism / D. E. Moormeier, K. W. Bayles. // Mol. Microbiol. – 2017. – Vol. 104, № 3. – P. 365-376.
2. Sharma, D. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities / D. Sharma, L. Misba, A. U. Khan // Antimicrob Resist Infect Control. – 2019. – № 8. – P. 76.
3. Extracellular DNA facilitates the formation of functional amyloids in Staphylococcus aureus biofilms / K. Schwartz, M. Ganesan, D. E. Payne [et al.] // Mol. Microbiol. – 2016. – Vol. 99, № 1. – P. 123-34.
4. Mulcahy, L. R. Pseudomonas aeruginosa biofilms in disease / L. R. Mulcahy, V. M. Isabella, K. Lewis // Microb. Ecol. – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 1-12.
5. Bhattacharya, M. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms / M. Bhattacharya, D. J. Wozniak, P. Stoodley [et al.] // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2015. – Vol. 13, № 12. – P. 1499-516.
6. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng [et al.] // Future Med. Chem. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 493-512.
7. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action / R. Roy, M. Tiwari, G. Donelli [et al.] // Virulence. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 522-554.
8. Dincer, S. Antibiotic Resistance in Biofilm / S. Dincer, F. Uslu, A. Delik // Intech Open. – 2020. – URL: <https://www.intechopen.com/books/bacterial-biofilms/antibiotic-resistance-in-biofilm>(дата обращения 14.06.2021).
9. Кулишов, С. А. Микробные биопленки как объект изучения в научно-исследовательской работе учащихся / С. А. Кулишов, И. Н. Лыков // Молодой ученый. – 2016. – № 4 (108). – С. 240-245.
10. Лутковская, Я. В. Методы обнаружения и исследования биопленок бактерий / Я. В. Лутковская, И. Ф. Каримов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. – 2019. – С. 346-348.
11. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие / А. М. Марданова, Д. А. Кабанов, Н. Л. Рудакова [и др.]. – Казань: К(П)ФУ, 2016. – 42 с.
12. Перепанова, Т. С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике / Т. С. Перепанова // Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. – 2016. – Т. 37, № 4. – С. 18-27.
13. Инфекции, связанные с образованием биопленок / И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, З. В. Григорьевская [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – № 3s1. – С. 26-31.
14. Титова, С. В. Роль кворум-сенсинг в регуляции образования биопленок холерными вибрионами / С. В. Титова, Л. П. Алексеева // Журнал микробиологии. – 2017. – № 1. – С. 115-119.
15. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Е. Д. Кончакова [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 23-29.

БЕЗЛЕПКИНА И.В., КРЕЧЕТОВА Т.Н.  
**КОРПОРАТИВНАЯ КУЛЬТУРА В УЧРЕЖДЕНИЯХ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения  
и медицинской информатики*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.м.н., ассистент Н.В. Копытина

BEZLEPKINA I.V., KRECHETOVA T.N.  
**CORPORATE CULTURE IN HEALTHCARE INSTITUTIONS**

*Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Assistant Professor N.V. Kopytina

**Введение.** Эдгар Шайн определил корпоративную культуру как «...совокупность основных убеждений, сформированных самостоятельно, усвоенных или разработанных определенной группой по мере того, как она учится разрешать проблемы адаптации к внешней среде и внутренней интеграции, которые оказались достаточно эффективными, чтобы считаться ценными, а потому передаваться новым членам в качестве правильного образа восприятия, мышления и отношения к конкретным проблемам».

Функции корпоративной культуры:

- 1) формирует определенный имидж организации, благодаря чему элемент культуры имеет одно целое строение, которое оказывает эмоциональное воздействие на людей и их позитивное отношение к организации;
- 2) определяет миссию, философию, цели деятельности организации, основу мотивации, что стимулирует в людях стремление к самореализации;
- 3) формирует стратегию развития организации, регламентирует управленческую деятельность;
- 4) создает систему социальной стабильности (необходимые правила и нормы целесообразного поведения работников).

Корпоративная культура - один из важнейших факторов влияния на имидж, актуальна для медицинских организаций в силу специфики их деятельности – контакт с пациентом.

**Целью** настоящей работы является изучение понятия и структуры корпоративной культуры в медицинских учреждениях.

**Материалы и методы.**

Обзор литературы по теме исследования.

**Результаты и их обсуждение.**

Каждая организация, в том числе медицинская, имеет свою, особенную, корпоративную культуру. В одних организациях корпоративное управление развивается неосознанно, соблюдается негласно, а в других базируется на своде законов, обязательных к исполнению.

Выделяют факторы, которые заставляют задуматься о повышении внимания к корпоративной культуре в крупных организациях: несоответствие имеющейся корпоративной культуры стратегическим целям организации;

сопротивление сотрудников при нововведениях, которые бы позволяли поддерживать динамичное развитие и новаторство; наличие застойных явлений в организации (во многих успешных организациях сотрудники находятся в «зоне комфорта», их настолько устраивают условия работы, что они теряют инициативу, перестают проявлять активность); разрозненность и разобщенность филиалов или структурных подразделений; корпоративная политика компании не выступает как фактор мотивации сотрудников на высокие достижения.

В ходе анализа литературы были выделены следующие особенности культуры учреждений российского здравоохранения:

1. Преобладание клановых ценностей (бригадная работа, программы вовлечения работников и корпоративные обязательства перед ними);
2. Для внутренней среды характерен иерархический тип управления (управленческая жесткость контроля, ориентация на результаты, конкуренцию);
3. Отсутствие согласованности ценностных ориентаций между руководством организации и ее сотрудниками;
4. Формирование субкультур в рамках одной организации.

Корпоративная культура в медицинских учреждениях нашей страны развита, но не соответствует стандартам передовых стран.

Так, например, для Японии характерна групповая солидарность, в Китае также на первом месте стоит коллективное единство (нет понятия «Я», каждое «Я» превращается в дружный коллектив), в Америке упор делают на индивидуальность человека (каждый работник в праве предлагать свои идеи, не боясь критики), на Западе нет закрепления рабочего места, что позволяет сотрудникам работать независимо от офиса, европейские страны тоже поддерживают индивидуальность сотрудников (воспитывается уважение к другим мнениям работников). Основное отличие российской корпоративной культуры от зарубежной состоит в том, что в российских компаниях делается акцент на развитии творческих способностей персонала, а в зарубежных компаниях развивают коллективизм и равноправие, большое внимание уделяют семьям сотрудников, так как считают, что поддержка семьи – самое главное.

Для формирования корпоративных коммуникаций высокого уровня необходимо начинать с создания модели руководства, символики, которая будет отражать приоритетные ценности коллектива. Также следует изменить поведение сотрудников, создать условия для их уважительного отношения друг к другу.

#### **Выводы.**

Формирование неформальной корпоративной культуры предполагает совершенствование стиля руководства, проектирование замкнутых коммуникационных сетей, проведение мероприятий по повышению уровня сплоченности коллектива. Умелое управление корпоративной культурой может стать серьезным конкурентным преимуществом компании, особенно в кризисный период.

#### **Литература**

1. Грязнова, Е. В. Корпоративная информационная культура в менеджменте здравоохранения / Е. В. Грязнова, И. Н. Есакова // Национальная безопасность/nota bene. – 2014. – № 5. – С. 816-825.

2. Дашкова, Е. С. Особенности корпоративной культуры в организациях системы здравоохранения / Е. С. Дашкова // Вестник ВГУ. Серия: экономика и управление. – 2014. – № 1. – С. 68-72.
3. Бельтюкова, А. А. Корпоративная культура как средство эффективности работы предприятия / А. А. Бельтюкова // Экономика и социум: современные модели развития. – 2016. – № 11. – С. 52-60.
4. Грязнова, Е. В. Информационная культура медицинских учреждений: проблемы и перспективы / Е. В. Грязнова // Человек и культура. – 2015. – № 1. – С. 92-111.
5. Корпоративная культура как фактор эффективного развития здравоохранения в условиях нестабильности внешней среды / О. Н. Викторов, О.И. Олангин, С. В. Леженина [и др.] // Управление региональным развитием: проблемы, возможности, перспективы развития. – 2018. – С. 355.
6. Грязнова, Е. В. Информационное пространство корпоративной культуры в здравоохранении / Е. В. Грязнова // Человек и культура. – 2015. – № 5. – С. 107-126.
7. Абрамов, Н. М. Организационная культура в учреждениях здравоохранения / Н. М. Абрамов, О. Ю. Рудакова // Вектор экономики. – 2019. – № 5. – С. 162-162.
8. Михайленко, В. А. Сравнение принципов формирования корпоративной культуры в разных странах / В. А. Михайленко, К. Н. Онищенко // Инновационные направления интеграции науки, образования и производства : сб. тез. докл. участников I Междунар. науч.-практ. Конф., Керчь, 14-17 мая 2020 г. / под общ. ред. Е. П. Масюткина. – Керчь: Керченский государственный морской технологический университет, 2020. – С. 435-438.
9. Морозова, Н. С. Анализ корпоративной культуры зарубежных и российских компаний / Н. С. Морозова, А. С. Макарова // Вестник Российского нового университета. Серия: Человек и общество. – 2016. – № 1. – С. 67-70.

БИРЮКОВ О.А.

### **ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ У ДЕТЕЙ**

*Кафедра оториноларингологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – д.м.н., доцент Е.В. Шабалдина

BIRYUKOV O.A.

### **ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN**

*Department of Otorhinolaryngology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, Associate Professor E.V. Shabaldina

**Введение.** Актуальной проблемой патологии детского возраста на протяжении многих лет является острый средний отит (ОСО). Острое воспаление среднего уха составляет 15-20% всех ЛОР-заболеваний и 65-70% заболеваний уха. Современные данные сообщают, что пик заболеваемости в детском возрасте приходится на промежуток от 6 до 18 месяцев, в дальнейшем

заболеваемость постепенно снижается и достигает минимума к 8-13 годам [5]. Данное заболевание занимает второе место в генезе осложнений среди всех заболеваний уха [6]. Социальная значимость ОСО выражается в том, что он часто ведет к нарушению слуховой функции и занимает первое место среди причин стойкой тугоухости. Это осложнение особенно актуально у детей раннего возраста, ведь первые 2-3 года жизни ребенка являются «критическим возрастом» по развитию речи. Нарушения слуха в этот период ведут к задержке интеллектуального и эмоционального развития ребенка. Тем самым ОСО, также является большой социально-экономической проблемой, пути решения которой чрезвычайно актуальны [2,4].

**Материалы и методы.** Произведен литературный обзор отечественных научных публикаций. Проведен анализ современных данных по диагнозу острого среднего отита (МКБ 10: H65.0/H65.1/H66.0).

### **Результаты и их обсуждение**

Острый средний отит – это острое воспаление, охватывающее слизистую оболочку всех трех отделов среднего уха - слуховой трубы, барабанной полости и системы воздухоносных клеток сосцевидного отростка. К проявлениям ОСО относят характерные симптомы: боль в ухе, оторрея, гипертермия, снижение функции слуха. Острый средний отит в зависимости от типа воспаления или его стадии может быть катаральным или гнойным. Заболеваемость ОСО увеличивается в осенне-весенний период (что связано с ростом респираторной вирусной инфекции) и длится не более трех недель [8].

Причиной заболевания служит проникновение инфекции в барабанную полость в сочетании с понижением местной и общей резистентности организма. Основными возбудителями острого среднего отита (до 80%) у взрослых и детей являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, несколько реже - *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* или ассоциации микроорганизмов. Однако около 20% посевов из барабанной полости остаются стерильными. Актуальные исследования сообщают, что до 11% ОСО могут быть вызваны вирусами. Вирусные отиты чаще наблюдаются при эпидемиях вирусных заболеваний [3, 8].

Факторы, способствующие развитию острого воспаления структур среднего уха в детском возрасте:

1. Особенности строения среднего уха в раннем детском возрасте:
  - слуховая труба существенно короче, имеет большой диаметр и расположена более горизонтально, что облегчает проникновение инфекции тубогенным путем.
  - Наличие миксоидной такни в полости среднего уха, которая особенно быстро вовлекается в воспалительный процесс и может нарушать отток гнойных выделений.
2. Высокая частота воспалительных заболеваний лимфоидной ткани глотки и ее гипертрофия.
3. Искусственное вскармливание сопряжено с повышением заболеваемости ОСО в 2 раза.
4. Курение в домашних помещениях

5. Несовершенство в раннем возрасте механизмов приобретенного иммунитета и терморегуляции [7].

Развитие острого среднего отита основано на определенных путях проникновения патогенной флоры в полости среднего уха. Выделяют три главных пути инфицирования барабанной полости:

1. тубарный;
2. гематогенный;
3. транстимпанальный.

Тубарный путь является наиболее частым в патогенезе острого среднего отита. В большинстве случаев респираторная вирусная инфекция предшествует развитию отита. Вследствие чего пораженная слизистая оболочка слуховой трубы не может адекватно выполнять дренажную и вентиляционную функции, в полости среднего уха снижается давление и начинается процесс экссудации жидкости из сосудов среднего уха. Присоединение патогенной микрофлоры характеризует начало развития острого гнойного среднего отита. В результате гнойного процесса воздухоносные пространства среднего уха заполняются отежной слизистой и гнойным экссудатом, что ограничивает подвижность слуховых косточек и образует давление на барабанное нервное сплетение и барабанную перепонку, соответственно наблюдается выбухание барабанной перепонки и появление боли. Пробождение участка барабанной перепонки происходит из-за сильного давления экссудата и расстройства кровообращения, что характеризуется последующей отореей. Начало репаративных процессов связано со стиханием воспаления в среднем ухе. Во многом исход острого среднего отита связан с этой стадией заболевания. Рубцевание перфорации барабанной перепонки происходит полностью, когда регенерируют все три слоя. Вариант сращения слизистого и эпидермального слоев по краям дефекта барабанной перепонки – неблагоприятный, формируется стойкая перфорация. Нормализация отоскопической картины в сочетании с полным восстановлением слуховой функции является критерием выздоровления.

Гематогенный путь характеризуется проникновением возбудителя в среднее ухо при инфекционных заболеваниях, таких как скарлатина, корь, грипп.

Транстимпанальный путь наблюдается при занесении возбудителя в полости среднего уха через дефект барабанной перепонки при ее травме разнообразного генеза [2, 7].

Клиническое течение и симптомы острого среднего отита:

Острый средний отит – заболевание с выраженной стадийностью течения. По классификации В.Т. Пальчуна выделяют 5 стадий течения острого воспаления среднего уха:

- Стадия острого евстахеита
- Стадия катарального воспаления
- Доперфоративная стадия гнойного воспаления
- Постперфоративная стадия гнойного воспаления
- Репаративная стадия

По тяжести течения: легкое, среднетяжелое или тяжелое течение [8].

Стадия острого евстахеита обуславлена снижением давления в полостях уха за счет утилизации воздуха слизистой оболочкой, а также нарушения

поступления воздуха через евстахиеву трубу. В жалобах пациент описывает ощущение заложенности, шум в ухе и аутофонию, что является начальными проявлениями кондуктивной тугоухости. При исследовании слуха с помощью камертона выявляется латерализация звука в опыте Вебера в сторону больного уха, отрицательный результат опытов Ринне, Бинга и Федериче на стороне патологии. При отоскопическом исследовании наблюдается втяжение барабанной перепонки и укорочение светового конуса. Общее состояние больного не страдает, если развитию ОСО не предшествовала острая респираторная вирусная инфекция или грипп [6, 7].

Стадия острого катарального воспаления. Вследствие значительного понижения давления в полостях среднего уха, наблюдается полнокровие сосудов слизистой оболочки среднего уха и барабанной перепонки. Формируется асептическое воспаление слизистой оболочки с образованием серозного экссудата, который заполняет барабанную полость и нивелирует аутофонию. Нарушение функции слуха, шум в ухе и ощущение заложенности нарастают, но больной преимущественно жалуется на боль из-за давления экссудата на болевые рецепторы. При отоскопическом исследовании: трудно определяются опознавательные знаки на барабанной перепонке, сама она гиперемирована и утолщена. Происходит ухудшение общего состояния больного, повышение температуры тела до субфебрильной.

Доперфоративная стадия гнойного воспаления – характеризуется тубогенным инфицированием среднего уха и миграцией лейкоцитов из сосудов слизистой оболочки полостей среднего уха, образуется нагноение экссудата. На этой стадии резко усиливается боль, которая доминирует над другими симптомами и иррадирует по ветвям тройничного нерва. Этому сопутствует выраженное снижение слуха и усиление шума в ухе. Камертональное исследование сообщает о выраженной кондуктивной тугоухости. При отоскопии определяется выбухание барабанной перепонки наружу различной степени выраженности в сочетании с гиперемией и отечностью. Резкое ухудшение общего состояния больного, повышение температуры тела до фебрильных значений. В клиническом анализе крови обнаруживаются признаки выраженного воспаления.

Постперфоративная стадия гнойного воспаления – обуславливается прободением барабанной перепонки и истечением гноя в наружный слуховой проход. Гной выделяется через перфорацию пульсирующими каплями синхронно пульсу. Гноетечение обычно продолжается 5-7 дней. В эту стадию происходит исчезновение болей в ухе, улучшение общего самочувствия пациента нормализация температуры тела.

Репаративная стадия знаменуется с прекращением оторреи. Исчезает гиперемия барабанной перепонки, нормализуются ее цвет и блеск, появляются опознавательные пункты. Небольшие перфорации (до 1 мм) рубцуются довольно быстро, не оставляя никаких следов. Кроме снижения слуха и шума в ухе пациенты практически не предъявляют жалоб [3, 6].

Диагностика острого среднего отита у детей является непростой задачей, что обусловлено неспецифичностью жалоб и отоскопической картины. Адекватный диагностический алгоритм с использованием современных методов

обследования помогает вовремя идентифицировать патологию и избежать развития возможных осложнений.

Основными жалобами при остром среднем отите являются боль в ухе, лихорадка, в некоторых случаях – гнойная оторрея, снижение функции слуха. Также пациенты предъявляют жалобы об ощущении заложенности в ухе, аутофонии, шуме в ухе. Дети младшего возраста крайне редко предъявляют типичные жалобы, так как в силу возраста не могут охарактеризовать свое состояние, их состояние проявляется беспокойством, нарушением сна, диарей, отказом от еды. В анамнезе указание на перенесенную ранее острую респираторную вирусную инфекцию [1].

Методы инструментальной диагностики острого среднего отита включают в себя: пневматическую отоскопию, для дополнительной диагностики в зависимости от стадии процесса – тимпанометрию, тональную пороговую аудиометрию, акустическую рефлектометрию, камертональное исследование. Отоскопия – важнейший этап в диагностике ОСО. В крупномасштабных исследованиях взбухание, снижение подвижности и изменение цвета барабанной перепонки наблюдались в 82% случаев острого среднего отита, также взбухание барабанное перепонки считается патогномоничным признаком ОСО [1, 6].

В основе принципа спектральной градиентной акустической рефлектометрии лежит анализ характеристик отраженной звуковой волны. Метод помогает косвенно определить наличие жидкости в барабанной полости. Специфичность метода составляет 95%.

Тимпанометрия позволяет идентифицировать взбухание, ретракцию или перфорацию барабанной перепонки, путем создания необходимого давления в полости наружного уха и измерения частоты отраженного от барабанной перепонки сигнала. Сравнивая тимпанометрию и спектральную акустическую рефлектометрию, последняя является более удобной при исследовании у детей раннего возраста, так как может выполняться, когда ребенок плачет, обеспокоен и мешает исследованию [1, 7].

Использование рентгенологических методов исследования височных костей, таких как рентгенограмма по Шюллеру и Майеру, а также компьютерная томография необходимо при затяжном течении воспалительного процесса в полостях среднего уха и подозрении на внутричерепные осложнения [8].

Из лабораторной диагностики рекомендовано проведение общего анализа крови, при тяжелом течении дополнительно определение маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин). Микробиологическое исследование отделяемого из среднего уха проводится при тяжелом и рецидивирующем течении заболевания на стадии перфорации, либо при выполнении парацентеза/тимпанопункции.

Лечение ОСО у детей должно быть своевременным и направленным на все звенья патогенеза: эрадикация возбудителя – этиотропная терапия, нормализация функции евстахиевой трубы – патогенетическая терапия, купирование сопутствующих воспалительному процессу жалоб – симптоматическая терапия. В исследованной литературе представлены две основные концепции антибиотикотерапии острого среднего отита:

1) немедленное назначение лечения, 2) динамическое наблюдение в течение 48–72 ч.

Выбор тактики лечения зависит от возраста пациента и тяжести течения заболевания. Немедленное назначение антибиотикотерапии оправдано для детей младше 6 месяцев, детям от 6 месяцев до 2 лет с двусторонним отитом, а также для детей старше 2 лет с тяжелым течением заболевания, что включает в себя оталгию более 48 ч, оторею, повышение температуры тела выше 39 °С. При легком течении одностороннего ОСО у детей старше 6 месяцев можно рекомендовать предварительное динамическое наблюдение в течение 2-3 суток.

Современные рекомендации по терапии ОСО у детей во всем мире препаратом первой линии называют амоксициллин, с учетом того, что пациент не получал антибиотикотерапии в предшествующий месяц, а также не имеет сопутствующего гнойного конъюнктивита (фактор риска гемофильной инфекции) и аллергию на пенициллины в анамнезе. Данный препарат относительно безопасен, хорошо переносится и активен в отношении основных возбудителей ОСО. Актуальные для нашей страны дозировки амоксициллина: для детей младше 10 лет – по 30-60 мг/кг в день, кратность приема 2–3 раза в день; для взрослых и детей старше 10 лет – по 500 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней [2,8].

При недостаточном клиническом эффекте через 48 часов следует сменить амоксициллин на амоксициллин-клавуланат или заменить на антибиотик цефалоспоринового ряда III поколения (цефтибутен, цефиксим), которые активны против  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки и моракселлы. При аллергии к  $\beta$ -лактамам назначают макролиды, однако стоит отметить, что в последние годы в лечении ОСО пневмококковой этиологии роль макролидов значительно уменьшилась из-за роста антибиотикорезистентности к 14-ти и 15-ти членным макролидам. Фторхинолоны не нашли применения в детской практике из-за их побочных действий – негативного влияния на растущую соединительную и хрящевую ткань [1,3,8].

Патогенетическая терапия включает в себя назначение деконгестантов и препаратов кортикостероидной группы. Деконгестанты применяются с целью уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, носоглотки, устья слуховой трубы за счет сокращения стенок микрососудистого русла. Деконгестанты назначаются в виде спрея, капель или аппликаций. Кортикостероиды используют для уменьшения воспаления слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости, путем снижения активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, которая непосредственно инициирует запуск каскада арахидоновой кислоты и высвобождение основных медиаторов воспаления. Препараты кортикостероидной группы применяются в виде растворов для катетеризаций [2].

Учитывая, что одной из основных жалоб пациентов является боль разной степени выраженности, то и терапия с первых дней должна быть направлена на ликвидацию этого симптома. Препаратами первой линии симптоматической терапии являются парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства. Механизм действия препаратов основан на анальгезирующем и

жаропонижающем эффекте за счет нарушения образования простагландинов E2 и I2, и, как следствие, уменьшения активности брадикинина, его меньшем влиянии на болевые рецепторы, а также снижения температуры за счет влияния на терморегуляторный центр в гипоталамусе. НПВС обладают также выраженным противовоспалительным эффектом. В виду того, что действие данных препаратов наступает не ранее 1 часа после приема, целесообразно назначение местных анестетиков для ускорения анальгезирующего эффекта. В связи с этим в ряде ушных капель содержится лидокаин [3].

Дополнительными симптоматическими средствами являются секреторегуляторы и муколитики, назначаемые для разрешения экссудативного процесса внутри, а также в виде местной терапии.

Методом хирургического лечения является парацетез. Показанием к проведению парацетеза является выраженная клиническая симптоматика (нестерпимая боль в ухе, повышение температуры тела) и отоскопическая картина (гиперемия, инфильтрация, выбухание барабанной перепонки) при неперфоративной форме ОСО. Стоит отметить, что при «стёртой» клинической картине парацетез может быть выполнен при ухудшении состояния пациента и повышении показателей маркёров воспаления, несмотря на адекватную антибиотикотерапию [8].

#### **Выводы.**

В завершение хотелось бы подчеркнуть, что острый средний отит у детей является мультифакториальным заболеванием, не теряющим своей актуальности в практике отоларинголога на протяжении многих лет. Диагностика острого среднего отита у детей является сложной и ответственной задачей, требующей обширного арсенала знаний от практикующего врача. Диагностированное заболевание требует адекватной и своевременной терапевтической тактики, основанной на современных клинических рекомендациях, что позволит избежать осложнений ОСО и негативного влияния на слух у детей.

#### **Литература**

1. Кирдеева, А. И. Диагностический и терапевтический алгоритм для острого среднего отита / А. И. Кирдеева, С. Я. Косяков // Медицинский совет. – 2017. – № 8. – С. 32-37.
2. Подходы к фармакотерапии острого неосложненного среднего отита у детей и взрослых с позиции доказательной медицины / Н. Л. Кунельская, А. Ю. Ивойлов, Е. В. Гаров [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 3. – С. 32-36.
3. Новые тенденции в лечении острого неосложненного среднего отита у взрослых с позиций доказательной медицины / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. Ю. Ивойлов [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 7. – С. 36-40.
4. Мхитарян, А. С. Современные возможности и значение обследования детей раннего возраста после перенесенного острого среднего отита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 / Анна Суриковна Мхитарян. – Москва, 2015. – 22 с.
5. Мартынова, Т. А. Эндоскопическая диагностика острого среднего отита у новорожденных и детей грудного возраста с использованием цифрового

видеототоскопа / Т. А. Мартынова, В. С. Минасян, А. М. Пожарская // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 56.

6. Крюков, А. И. Острое воспаление наружного и среднего уха / А. И. Крюков, А. Б. Туровский // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 8, № 8. – С. 323-324.

7. Никитин, К. А. Избранные вопросы клинической отиатрии в практике семейного врача. Пособие для врачей общей практики / К. А. Никитин, Е. Ю. Глухова. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 3-9.

8. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Отит средний острый. Клинические рекомендации. – М., 2016. – URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinicalrecomendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> (дата обращения 14.06.2021)

**БОЛТОЕВА Ф.Г.**

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19**

*Кафедра факультетской и госпитальной терапии  
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г. Ургенч,  
Республика Узбекистан*

**BOLTOEVA F.G.**

**STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY  
IN PATIENTS WITH COVID-19**

*Department of Faculty and Hospital Therapy  
Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan*

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 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)

У большинства заразившихся инфекция протекает в лёгкой форме или бессимптомно. Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжёлой форме с необходимостью применения кислородной терапии, ещё в 5 % состояние больных критическое. Коэффициент смертности от инфекции оценивается примерно в 0,68%, согласно анализу серопревалентности ВОЗ – в 0,27%. Согласно анализу данных по 1099 пациентам по состоянию на 28 февраля 2020 года у 91,1% пациентов с COVID-19 диагностировалась пневмония. Показатели с течением времени могут измениться [3,4].

В связи с эпидемией Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие. Ведутся различные научные и клинические исследования. Многие научные и медицинские издательства и организации подписались под

заявлением о свободном доступе и обмене информацией, связанной с новым заболеванием [5,6,7].

11 марта 2020 года распространение вируса было признано ВОЗ пандемией. Эта эпидемия является первой в истории человечества пандемией, которая может быть взята под контроль. Правительствам имеет смысл подготовить списки обученного персонала, который способен взять ситуацию под контроль, а также списки медикаментов, средств индивидуальной защиты, припасов и оборудования, необходимых для лечения ВОЗ призывает страны к подготовке больниц, обеспечению защиты медицинских работников и к решению о необходимости принятия тех или иных мер социального дистанцирования [8, 9].

31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения была проинформирована об обнаружении случаев пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем, 3 января китайские службы сообщили ВОЗ о 44 случаях пневмонии в городе Ухань провинции Хубэй. Патоген оказался новым коронавирусом (ныне известным как SARS-CoV-2, ранее-под временным названием 2019-nCoV), который ранее не обнаруживался среди человеческой популяции. 30 января 2020 года в связи со вспышкой эпидемии ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию международного значения в области здравоохранения, а 28 февраля 2020 года ВОЗ повысила оценку рисков на глобальном уровне с высоких на очень высокие. 11 марта 2020 года эпидемия была признана пандемией [10, 11].

Заболеванию подвержены люди всех возрастов, медианный же возраст людей с инфекцией SARS-CoV-2 составляет 50 лет. Тяжёлые формы заболевания чаще бывают у пожилых людей возрастом за 60 лет с сопутствующими заболеваниями. Большинство молодых людей и детей переносят заболевание в лёгкой форме, в том числе в виде лёгкой пневмонии, или асимптоматически. В китайском отчёте с информацией по 72 314 случаям заболевания в 81% случаев заболевание проходило в лёгкой форме, в 14% – в тяжёлой и в 5% состояние пациентов было критическим [12].

Тяжёлые случаи COVID-19 также связывают с коагулопатией. Вирус инфицирует и поражает эндотелиальные клетки, выстилающие сосуды лёгких, в результате чего нарушается нормальное функционирование сосудов и поддержание их тонуса, а в дальнейшем изменения приводят к повышению свёртываемости крови и образованию тромбов. В одном исследовании обнаружена взаимосвязь между тромбозом и наличием про-тромботических аутоантител у пациентов, что схоже с антифосфолипидным синдромом, при этом данные аутоантитела приводят к повышенной активности нейтрофилов. В экспериментах на мышах инъекция IgG, полученного из сыворотки пациентов с COVID-19, ускоряла тромбоз вен. Тромбоцитопения является следствием захвата тромбоцитов в микротромбах, при этом на образование тромбов расходуются факторы свёртывания крови, на дефицит которых указывает удлинённое протромбиновое время. D-димер образуется в результате расщепления фибрина плазмином, а повышенное количество D-димера может указывать на избыток полимеризованного фибрина внутри сосудов и во внесосудистом пространстве. Повышенные уровни D-димера,

фибриногена и продуктов деградации фибрина со значительно пониженным уровнем антитромбина служат индикаторами плохого прогноза у пациентов с COVID-19 [13,14,15].

**Цель исследования.** Органы, которые помогают повысить эффективность лечения антикоагулянтами у пациентов с COVID-19, специализируются на разработке мер против производства нарушений гемостаза.

**Материалы и методы.** Для выполнения задач используются гемограмма, коагулограмма, биохимический, морфологический методы.

**Заключения.** Исследования показали, что основные патологические изменения происходят в легких, то есть с присоединением микроангиопатии и альвеолярно-геморрагического синдрома в виде диффузного специфического поражения альвеол, тромбоваскулита сосудов легких. При вскрытии легкие увеличены в размерах и массе, часто заднее-базальные отделы легких повреждены, а передние отделы воздушные, светло-фиолетового цвета, режется с хрустом. Изменение легких макроскопически соответствовали понятию «шоковое легкое». Ткань легких диффузно уплотнена и практически безвоздушна, с поверхности и на разрезе темно-вишневого или красно-бурого цвета (характерного «лакового» вида), с участками ателектазов (дистелектазов), часто обширными сливными кровоизлияниями и нередко различной величины геморрагическими инфарктами. Также характерны множественные пристеночные и обтурирующие тромбы ветвей легочных артерий и вен разного калибра, причем в отдельных случаях тромбоз легочных артерий распространялся на отделы сердца – желудочек и даже предсердие. В качестве еще одного отличительного признака, обтурационного тромбоза легочной артерии и венозных сетей, часто наблюдается то, что тромб проникает в правый желудочек сердца. Наличие отложений фибрина в плевре является характерным признаком, если к бактериальной суперинфекции добавляется фибринозно-гнойный плеврит.

#### **Литература**

1. Временное клиническое руководство по ведению пациентов с легкой формой COVID-19 на дому. Клинические протоколы (Узбекистан). – Ташкент, 2020. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/временное-клиническое-руководство-по-ведению-пациентов-на-дому-с-легкой-формой-covid-19-кп-узбекистан-2020/16538> (дата обращения 14.06.2021).

2. МЗ Республики Узбекистан. Национальное руководство по COVID-19. – Ташкент, 2020. – URL: <https://ssv.uz/ru/documentation/natsionalnoe-rukovodstvo-po-covid-19> (дата обращения 14.06.2021)

3. Ioannidis, J. P. A. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data / J. P. A. Ioannidis // Bull. World Health Organ. – 2021. – Vol. 99, № 1. – P. 19-33F.

4. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.

5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 39. Data as reported by 10AM CET 28 February 2020 / World Health Organization. – 2020. – URL: <https://www.who.int/docs/default->

source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf?sfvrsn=5bbf3e7d\_4 (дата обращения 14.06.2021).

6. Beeching, Fletcher, Fowler, 2020, Prognosis, Case fatality rate. – URL: [https://www.semanticscholar.org/paper/The-novel-Chinese-coronavirus-\(2019-nCoV\)-for-the-Bassetti-Vena/d3373cd7db828a91a2709ea8fbec7d6776b6f42f](https://www.semanticscholar.org/paper/The-novel-Chinese-coronavirus-(2019-nCoV)-for-the-Bassetti-Vena/d3373cd7db828a91a2709ea8fbec7d6776b6f42f) (дата обращения 14.06.2021).

7. Sharing research data and findings relevant to the novel coronavirus (COVID-19) outbreak // Welcome. – 31 January 2020. – URL: <https://wellcome.org/coronavirus-covid-19/open-data> (дата обращения 14.06.2021).

8. The Lancet. COVID-19: too little, too late? // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10226. – P. 755.

9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 72. Data as reported by national authorities by 10:00 CET 1 April 2020. – 2020. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2) (дата обращения 14.06.2021).

10. Ghebreyesus, T. A. World Health Organization Opening Statement on COVID-19 : delivered 11 March 2020, Geneva, Switzerland. – 2020. – URL: <https://www.americanrhetoric.com/speeches/tedrosadhanomcoronaviruspresser03-11-20.htm> (дата обращения 14.06.2021).

11. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 141-154.

12. Iba, T. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. / T. Iba, J. M. Connors, J. H. Levy // Inflamm Res. – 2020. – Vol. 69, № 12. – P. 1181-1189.

13. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 / Y. Zuo, S. K. Estes, R. A. Ali [et al.] // Sci Transl. Med. – Vol. 12, № 570. – P. eabd3876.

14. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review / M. AlSamman, A. Caggiula, S. Ganguli [et al.] // Am. J. Emerg. Med.– 2020. – Vol. 38, № 11. – P. 2444-2454.

**ВИТОВЦЕВ А.А.**

**РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ  
ДИСТОНИИ С ПОМОЩЬЮ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ**

*Кафедра физической культуры*

*Кемеровского государственного университета г. Кемерово*

Научный руководитель – старший преподаватель А.М. Прокудин

**VITOVTSEV A.A.**

**REHABILITATION AND PREVENTION OF VEGETATIVE-VASCULAR  
DYSTONIA BY PHYSICAL EXERCISING**

*Department of Physical Culture*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: Senior Lecturer A.M. Prokudin

**Введение.** Дисфункция вегетативной нервной системы не является заболеванием сама по себе. Симптомы, при которых зачастую ставят диагноз ВСД, говорят о спектре заболеваний, для обнаружения которых нужна дополнительная диагностика. Придерживаясь здорового образа жизни, можно избежать неприятных осложнений и улучшить качество собственной жизни.

**Цель исследования** – проанализировать причины вегетативных расстройств и методы профилактики посредством лечебной физкультуры.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения намеченной цели использовались концепции и научные исследования отечественных и зарубежных учёных, посвященные причинам заболевания, профилактике и лечению вегетососудистой дистонии; применялись общенаучные методы исследования, выявление причинно-следственных связей.

**Результаты и их обсуждение.** Считается, что вегетососудистая дистония (ВСД) – это нарушение тонуса кровеносных сосудов, произошедшее в результате нарушений в работе вегетативной нервной системы. Различают 3 типа данного состояния – гипертонического типа, гипотонического типа и смешанного типа, развивающиеся вследствие дисбаланса симпатической и парасимпатической нервных систем [4].

Причины бывают различными, но главная особенность – это отсутствие структурных изменений нервной и сердечно-сосудистой системы, которые бы спровоцировали развитие болезни. Поэтому какие-либо патологические изменения фиксируют после ее развития, например, изменение кровеносных сосудов головного мозга, вследствие сопутствующей артериальной гипертонии. Однако чаще всего первопричиной являются регулярные или постоянные стрессы и сильные отрицательные эмоции, которые стимулируют влияние вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую. Причин возникновения функционального расстройства сердечно-сосудистой системы может быть масса: травма, испуг, сильное волнение, потеря крови, тяжелые операции, инфекционные заболевания в некоторых стадиях. Развитию ВСД способствуют физические перегрузки, хронические инфекции, нарушение питания, курение и чрезмерное употребление алкоголя [2].

Также диагноз ВСД может быть ошибочным и скрывать за собой другие заболевания, например, такие как тревожное расстройство и депрессии. Именно поэтому требуется междисциплинарный подход: совместное ведение больного неврологом, психиатром и/или терапевтом [1].

Последние десятилетия характеризуются неуклонным увеличением доли нарушений психического здоровья в структуре общественного здоровья. По данным ВОЗ психические расстройства ответственны за 13% глобального бремени болезней, при этом 10% взрослых в любой данный момент времени имеют то или иное расстройство и у 25% расстройство может развиваться в течение жизни.

Постоянные аperiодические кратковременные стрессовые воздействия стимулируют всю гипоталамо-гипофизарно-кортикоидную систему и, благодаря успешному преодолению возникающих ситуаций, создают ощущение самодостаточности и успешности, формируя тем самым важное чувство удовлетворенности и благополучия – ключевой компонент ощущения здоровья.

По-другому разворачиваются события, если стресс слишком силен и невыносим, или если он становится хроническим. Такой стресс связан с многочисленными нарушениями психического и физического здоровья, которые опосредованы неблагоприятными влияниями кортизола и кортиколиберина. Повышение концентрации кортизола является опасным для организма, поэтому вначале его избыточные количества связываются с белками сыворотки крови. Комплекс кортизола с рецепторным белком является транскрипционным фактором, он участвует в активации целого ряда генов, стимулируя образование новых белков ферментов, биорегуляторов и модуляторов различных систем организма, включая иммунную систему. В итоге происходят значительные метаболические перестройки в различных тканях, особенно в мышцах, жировой ткани, костях и в печени. Кортизол усиливает глюконеогенез, повышает уровень глюкозы в крови и снижает интенсивность ее утилизации тканями, противодействуя тем самым инсулину. Одновременно кортизол усиливает липолиз и протеолиз, увеличивая свободный пул аминокислот и жирных кислот, а также подавляет способность иммунных клеток реагировать на различные химические сигналы, ослабляя воспалительную реакцию. Кортизол в долгосрочной перспективе также снижает уровень коллагена в коже, нарушает обмен веществ в мышцах и особенно в костной ткани, усиливая остеопороз. В целом хроническое повышение уровня кортизола чревато диабетом, ослаблением прочности костей и преждевременным старением. Систематические стрессы приводят также к перенапряжению катехоламиновых механизмов, а поскольку кортизол усиливает эффекты адреналина и норадреналина, формируется устойчивый гипертонус сосудов. Все это закономерным образом приводит организм к тому или иному хроническому заболеванию, поражающему сердечно-сосудистую систему, почечную ткань, печень, мышцы или костный скелет. Иными словами, хронический или тяжелый повреждающий стресс постепенно разрушает физическое здоровье, оказывая влияние, по-видимому, и на вероятность возникновения злокачественных опухолей. Таким образом, кортизол, который при нормативном уровне стресса обеспечивает формирование поведенческих реакций, ответственных за умение избегать опасности или успешно справляться с ними, при хроническом или тяжелом повреждающем стрессе ухудшает функционирование и ослабляет приспособляемость к жизненным трудностям.

В последние годы представлено много доказательств на экспериментальных моделях и на клиническом материале (с очень хорошей согласованностью проявлений у грызунов, приматов и людей), что разнообразные стрессовые ситуации и негативные жизненные события раннего периода развития вызывают долговременные анатомические и функциональные нарушения в различных мозговых структурах. При этом специальное внимание уделялось фактору времени – периоду, в течение которого наносилось повреждающее стрессовое воздействие [5].

Регулярные физические упражнения являются неотъемлемой частью здорового образа жизни. Особенно рекомендуется лечебная гимнастика, плавание, подвижные игры на свежем воздухе, велосипедные прогулки и пеший туризм летом, лыжи и коньки зимой.

Общими особенностями методики ЛФК для всех стадий болезни является сочетание общеразвивающих и специальных упражнений. Используются общеразвивающие упражнения для всех мышечных групп, в том числе и для мелких мышц в дистальных отделах конечностей. Специальные упражнения в произвольном расслаблении мышц, дыхательные упражнения, а также упражнения для вестибулярного аппарата дают более выраженный эффект в снижении артериального давления и нормализации нарушенной вестибулярной функции. Выполнение упражнений также имеет характерные особенности. Упражнения должны выполняться с полной амплитудой, свободно, без напряжений, задержки дыхания и натуживания. В начале курса ограничивается число упражнений с переменной положения туловища. Нагрузка рассеивается и чередуется, т. е. физические упражнения применяются поочередно для различных мышц, после трудных упражнений используются более легкие. Во время выполнения упражнений активизируются все рецепторы, сигналы от которых благоприятно влияют на ЦНС. Особенно чередование напряжения и расслабления действуют на нервную систему как контрастный душ, происходит гармонизация всего организма.

Лечебное действие физических упражнений при гипертонической болезни обусловлено их благоприятным тонизирующим влиянием на центральную нервную систему. Занятия ЛФК следует начинать при первых признаках заболевания, используя разнообразные ее формы. Обязательны занятия утренней гигиенической гимнастикой, так как больные по утрам отмечают вялость и слабость и чувствуют себя хуже, чем днем. Утренняя гигиеническая гимнастика оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, тонизирует весь организм, обеспечивает быстрый переход к активной деятельности.

Для лечебной физкультуры при ВСД имеет наибольшее значение гемодинамика: склонность к повышению или понижению артериального давления. Обязательно надо измерить его и пульс перед лечебной гимнастикой и после нее. Заострить внимание пациента на улучшении показателей. Лечебная гимнастика при ВСД по гипертоническому типу включает упражнения дыхательные, общеукрепляющие, расслабляющие в исходных положениях стоя, сидя и лежа. Исключаются прыжки, быстрый бег. Применяются циклические упражнения в спокойном темпе: ходьба, лыжные прогулки, плавание, медленный бег, тренажеры (с контролем АД и пульса). Во время бега дышать носом, при появлении одышки и желании дышать ртом, нагрузку надо снизить.

Лечебная гимнастика при ВСД по гипотоническому типу ставит цель тонизировать организм, применяются упражнения общеукрепляющие, дыхательные, упражнения с гантелями, у гимнастической стенки. Полезны занятия на тренажерах, игры, медленный бег, ходьба на лыжах. Можно использовать упражнения с ускорением и с последующим расслаблением мышц. Это помогает поднять общий тонус организма и способствует самообладанию. Контрастный душ тоже должен стать важной составляющей лечебной физкультуры [3].

### **Выводы.**

Причины возникновения вегетососудистой дистонии различных типов – это избыточный и хронический стресс, невроз, частые сильные отрицательные эмоции, наследственные и конституционные факторы, эндокринные перестройки в подростковом возрасте, курение и употребление алкоголя.

Способы профилактики этого заболевания и основными способами лечения являются регулярные физические упражнения, снижение стресса и поддержание здорового образа жизни.

#### **Литература**

1. Головачева, В. А. Тревожные расстройства под маской вегетососудистой дистонии / В. А. Головачёва, В. А. Парфенов // МС. – 2017. – № 17. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhnye-rasstroystva-pod-maskoy-vegetososudistoy-distonii> (дата обращения 14.06.2021).

2. Головачева, В. А. Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»? / В. А. Головачёва // Consilium Medicum. – 2017. – № 2-2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kak-pomoch-patsientam-s-diagnozom-vegetososudistaya-distoniya> (дата обращения 14.06.2021).

3. Лавриненко, А. В. Лечебная физическая культура при вегетососудистой дистонии / А. В. Лавриненко // Современные тенденции развития науки и образования: материалы междунар. (заоч.) науч.-практ. конф. г. Прага, Чехия, 24 декабря. – Прага, 2016. – С. 598-602.

4. Мирзантова, А. А. Вегетососудистая дистония среди студентов / А. А. Мирзантова // Студенческий научный журнал. – 2019. – № 28 (72). – С. 21-24.

5. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – № 1. – С. 79-86.

**ГОНЧАРЕНКО Э.А., ЖИГАЛОВА М.Д., ПЛОТНИКОВА М.С.  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В  
ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ**

*МБОУ Лицей №62, г. Кемерово*

*Кафедра нормальной физиологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научные руководители: д.м.н. Д.Ю. Кувшинов; к.б.н., доцент В.И. Иванов

**GONCHARENKO E.A., ZHIGALOVA M.D., PLOTNIKOV M.S.  
EFFECTIVENESS OF EMOTIONAL REGULATION METHODS IN THE  
LEARNING PROCESS**

*Lyceum № 62, Kemerovo*

*Department of Normal Physiology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisors: MD, PhD, Associate Professor D.Y. Kuvshynov,

PhD, Associate Professor V.I. Ivanov

На всем протяжении эволюции человека природные звуки давали головному мозгу информацию об окружающем мире. Современные люди,

создавая и слушая музыку различных направлений, стилей и жанров, даже не задумываясь о её влиянии на их сознание и поведение.

В мире уже проводилось достаточно большое количество исследований, направленных на изучение влияния музыки на человека [22; 32; 37; 26; 27; 28]. Так, по данным группы исследователей из Испании, США и Канады, при прослушивании любимой музыки организме человека вырабатывается больше дофамина, который влияет на память, мотивацию, внимание, креативность и настроение [25]. Канадские исследователи обнаружили, что дети, занимающиеся музыкой около трех лет, превосходят своих сверстников несколькими показателями: восприятие информации на слух, моторика, словарный запас и логическое мышление. Таким образом, ученые пришли к выводу, что многолетняя интенсивная музыкальная практика оказывает положительное влияние не только на межполушарную организацию слуховых и двигательных функций, но и на процесс перераспределения психических функций между левым и правым полушариями головного мозга (латерализация) [19].

На современном этапе исследования ведутся в нескольких направлениях: изучение влияния звуков отдельных музыкальных инструментов на живые организмы; влияние определенных произведений различных музыкальных направлений на отдельные функции организма человека.

Вместе с тем, некоторые аспекты влияния музыки на эмоциональную регуляцию в процессе обучения остаются недостаточно изученными, что и определило цель нашего исследования.

**Цель исследования** – оценить психофизиологический потенциал школьников и возможности эмоциональной регуляции при прослушивании музыки.

**Задачи:**

1. Оценить у испытуемых исходный уровень тревожности, нейротизма, внимания с учетом половых особенностей.
2. Выявить музыкальные предпочтения у школьников старших и средних классов.
3. Оценить характер воздействия музыкальных композиций на уровень стрессреактивности испытуемых.
4. Разработать рекомендации для эмоциональной коррекции школьников в период повышенной умственной и эмоциональной нагрузки (экзамены, контрольные точки, спортивные соревнования).

Объект исследования: человек.

Предмет исследования: изменения психофизиологического потенциала человека и возможностей эмоциональной регуляции, вызванных кратковременным воздействием музыки.

Гипотеза: кратковременное воздействие музыки влияет на психофизиологический потенциал человека и возможности эмоциональной регуляции.

**История изучения влияния музыки на организм человека**

Музыкальная культура в своем глубинном значении давно вышла за пределы круга любителей музыки в современном мире. Широкое использование музыки в целях воздействия на состояние человека сейчас приняло почти

тотальный характер. Способность музыки влиять на психоэмоциональное состояние человека применяется повсеместно – от терапевтических сеансов до рекламы и кино.

Еще в глубокой древности было известно, что звуковые колебания (и, в частности, музыка) способны оказывать эффективное лечебное или болезнетворное воздействие на человеческий организм и психику. Пифагор создал и успешно применял методику такой терапии, он основал науку о гармонии сфер, утвердив музыку как точную науку. А в парфянском царстве (III в. до н.э.) был выстроен специальный музыкально-медицинский центр. Аристотель считал музыку средством лечения тела и очищения души [1]. Выдающийся врач Авиценна уже тысячу лет тому назад лечил музыкой неврологических больных [7]. Было показано, что тихая размеренная мелодия успокаивает и уравнивает человека, способствует формированию высоконравственной, духовной личности.

Большое внимание влиянию музыки на состояние человека уделено в священных писаниях и произведениях эпоса. Так, пророк Давид игрой на кифаре и пением помог библейскому царю Саулу избавиться от депрессии. Гомер в «Одиссее» повествует о лечении ран воина звуками музыки и пения, о том, как Ахилл снимал эмоциональное напряжение своим пением и игрой на лире. Музыка была неотъемлемой составной частью всей жизни древних китайцев. Принципы пяти звуков (пентатоника) согласовывались с пятью типами интонирования в китайском языке, с пятью плотными органами человека и его пятью чувствами. Музыка, инструмент и даже нота подбирались согласно энергетическому состоянию меридианов человека, а также согласно времени года и энергии дня. Предания о жизни Конфуция свидетельствуют, что он регулярно слушал прекрасную музыку [13].

Музыка и, в особенности, ритм широко использовались при проведении обрядов и иных культовых действий. Ярким примером этому может служить шаманская практика, известная у разных народов мира. Специально подобранные и отшлифованные опытом поколений ритмичные удары шаманского бубна способствовали вхождению в особые состояния сознания, как самого шамана, так и зрителей-участников [6].

Большое внимание музыке как лечебному фактору, уделяла и европейская медицина. Известно, например, что в XIII веке в больницах существовали специальные помещения, где в лечебных целях использовалась музыка. В XVIII веке лондонский врач Ричард Броклесби написал свои «Рассуждения о древней и современной музыке» и применении ее в лечении болезней, предложив ряд методических приемов использования музыки при различных заболеваниях. Особенно интенсивно разработка проблемы стала вестись после второй мировой войны. В Англии Ж. Альвин основал Общество музыкальной терапии и лечебной музыки. В Вене организован симпозиум «Музыка и медицина», после которого создан Центр музыкотерапии, регулярно проводивший международные совещания. В США организован Комитет по изучению взаимосвязи музыки и медицины, затем и Национальная ассоциация музыкотерапевтов. С 1969 года в Швеции существует музыкально-терапевтическое общество.

В России изучение и развитие музыкотерапии связано с именами таких крупных ученых, как И. Догель, И. Тарханов, В. Люстрицкий, В. Спиртов и другие. Огромная заслуга в этой области принадлежит В.М. Бехтереву, который, в частности, указывал: «Коль скоро мы знаем, что музыка является воспитательницей наших чувств и настроений, мы вправе ожидать от нее, что она по решению врача может и должна создавать определенное настроение, где нужно ослабить излишнюю возбудимость, в других случаях перевести больного из грустного состояния в хорошее настроение, в третьих случаях действовать соответствующим образом на дыхание и кровообращение, устранить гнетущую усталость и вернуть членам физическую бодрость» [4]. Эти идеи успешно развивались и в последние десятилетия.

### **Влияние музыки на здоровье человека**

Начиная с XIX века наука уделяет большое внимание музыке как методу лечения человека от различных заболеваний. Путем экспериментальных исследований накоплено достаточное количество подтверждений этому. Великий русский ученый академик Бехтерев был уверен, что «музыка придаёт физическую бодрость, устраняет усталость, положительно влияет на кровообращение, дыхание» [4]. Академик Б. Петровский, русский хирург, во время сложных операций использовал музыку. Его личные наблюдения показывали, что организм начинает работать более гармонично под воздействием музыки. Ученый-фармаколог И. Догель ещё в XIX веке отметил, что под воздействием музыки меняется пульс, частота сокращения сердца, кровяное давление, глубина и ритм дыхания, как у человека, так и у животных. Возможное физиологическое действие музыки на человека ученые объясняют способностью нервной системы усваивать ритм. Музыка, как ритмический раздражитель стимулирует физиологические процессы организма, происходящие ритмично [8].

Считается, что музыка П. Чайковского, М. Таривердиева и А. Пахмутовой помогает при неврозах. «Вальс цветов» П. Чайковского положительно влияет на пациентов с язвой желудка. «Утро» Э. Грига, романс «Вечерний звон», мотив песни «Русское поле», «Времена года» П. Чайковского рекомендуют для профилактики утомляемости. Творческий импульс стимулируют «Марш» из кинофильма «Цирк» И. Дунаевского, «Болеро» М. Равеля, «Танец с саблями» А. Хачатуряна. Уменьшается головная боль при прослушивании «Полонеза» М. Огинского, нормализует сон сюита «Пер Гюнт» Э. Грига. Музыка Моцарта способствует развитию умственных способностей у детей, уменьшает стресс. Сонаты Моцарта положительно влияют на память даже при болезни Альцгеймера. Существует даже специальный термин «эффект Моцарта» [11]. Современная музыка стилей рок, хип-хоп, металл, «коммерческая» музыка включают большое количество низких частот. Звуки низкой частоты оказывают по большей части негативное воздействие на человека. Так, повторяющийся ритм и низкочастотные звуки бас-гитары оказывают существенное влияние на состояние нервной системы, основные показатели самоконтроля резко ослабевают. Воздействие низких частот в сочетании со световыми вспышками с частотой 6-8 Гц лишает человека глубины восприятия. У поклонников хэви-метал выявлена меньшая выраженность познавательных потребностей,

склонность к суициду, а также положительное отношение к курению, употреблению алкоголя и наркотиков, антисоциальным поступкам. Фанаты панк-рока отличались неприятием разного рода авторитетов, предрасположенностью к ношению и применению оружия и мелким магазинным кражам, терпимым отношением к возможности попасть в места лишения свободы. У несовершеннолетних (от 12 до 17 лет) правонарушителей рэп является преобладающим музыкальным выбором. Не имеет значения – понимает человек язык, на котором исполняется песня или нет, воздействие будет. Важно отметить, что причинно-следственные связи между данными музыкальными стилями и указанными особенностями поведения их поклонников требуют дополнительного изучения.

В книге В.Г. Лооса «Промышленная психология» приведены данные об исследовании влияния музыки на производительность труда [9]. В Перми, например, изучалось влияние приятной и неприятной музыки на деятельность сборщиц конвейера. Это одно из самых убедительных, детализированных и полных исследований, которое всесторонне и критично оценивает все возможные аспекты влияния музыки на производительность труда.

Существует ряд теорий, объясняющих большое влияние музыки на повышение эффективности трудовой деятельности. Авторы некоторых из них обращаются к физиологическим функциям, говорят о стимулирующем воздействии на внимание, подчеркивают эффект музыкального ритма, содействующего более экономному расходованию физической энергии. Отдавая должное всем этим факторам, большинство исследователей совершенно справедливо указывают на то, что музыка, звучащая во время работы, оказывает благоприятное воздействие не на какие-то отдельные компоненты и не на отдельные человеческие функции [10]. Восприятие производственной музыки, как и музыки вообще, доставляет человеку удовольствие, вызывает положительные эмоции, подъём настроения, снижает скуку при выполнении однообразной работы. Конечно, это только та музыка, которая нравится рабочим.

Восприятие приятной музыки оказывает большое благоприятное воздействие на психическое состояние, настроение рабочих и тем самым снижает их утомляемость. Исследования показывают, что трансляция музыки имеет наибольшую ценность для утомлённого рабочего. Поэтому основная функция производственной музыки – помогать работающим в условиях наступающего и наступившего утомления. Отмечена высокая ценность музыки, звучащей в периоды «вработываемости» – 15-20 мин в начале каждой половины смены [9]. Следует не «спрямлять» с помощью музыки или других стимуляторов кривую работоспособности человеческого организма, а, наоборот, в максимально возможной степени сообразовываться с ней.

Восприятие музыки в существенной степени зависит от специфики производственного процесса, тех требований, которые предъявляются выполняемой трудовой деятельностью к вниманию рабочего. Музыка применима при выполнении однообразной работы. Применение музыки здесь возможно потому, что такая работа характеризуется достаточно низкой

степенью занятости внимания. Функциональная производственная музыка считается одним из лучших средств борьбы с монотонностью работы.

Исследования, проведенное в Нидерландах, показали, что прослушивание музыки водителями автомобилей влияет на их настроение, которое, в свою очередь, влияет на поведение водителя. Прослушивание музыки может положительно влиять на настроение во время вождения, что может быть использовано для влияния на безопасное вождение [29].

Целесообразность трансляции музыки при выполнении работ, для которых характерна более высокая степень занятости внимания, проблематична. Исключение из передач произведений песенного жанра по мере роста требований к вниманию не кажется лучшим решением, поскольку при этом значительно снижается эмоциональная ценность музыки.

Музыка благотворно влияет на выполнение скучных и однообразных задач. Однако при изучении чего-то нового, например на первых уроках в автошколе или при написании первых строк программного кода, лучше выключить музыку. Иранские ученые отмечали влияние музыки на выполнение двигательных-координационных задач. Как интроверты, так и экстраверты (студенты-медики) значительно сократили время тестирования после прослушивания музыки, но экстравертные студенты – несколько больше [20].

Звук в больничном пространстве традиционно рассматривался в отрицательных терминах как навязчивый и нежелательный и основывался главным образом на уровне звука. Однако уровень звука – это только один аспект звукового ландшафта. Было продемонстрировано, что восприятие музыки приводит к позитивным изменениям у пациентов, которые сообщали о появлении положительных эмоций и о снижении уровня стрессов. Музыка с элементами природных звуков в больничном звуковом ландшафте создает положительную психологическую обстановку как для пациентов, так и медработников (особенно медсестер) [36].

Музыку используют в хирургии, кардиологии, акушерстве, стоматологии. Наиболее широко она применяется при лечении нервных и психических заболеваний [12].

Доказательства тому, что прослушивание музыки может снижать стресс [16] были собраны во многих исследованиях [34]. Однако результаты этих исследований весьма неоднородны, поскольку они различаются с точки зрения экспериментального дизайна, выбора музыки и участников, что затрудняет сравнение между исследованиями. Кроме того, участников чаще всего исследуют только один раз, в искусственной обстановке (например, перед операцией, перед стандартизированным стресс-тестом). Таким образом, остается неясным, можно ли обобщить эти выводы.

Juslin PN с соавторами [22] приводят данные, что испытуемые сообщают о положительных эмоциях после прослушивания музыки. Но ряд исследований отрицают связь между прослушиванием музыки и снижением уровня стрессреактивности в повседневной жизни [26; 27]. Данные метаанализа 13 исследований сообщали о положительном влиянии музыки на работу хирургической бригады. Эффекты включали в себя более расслабляющую и приятную психологическую обстановку, более точное выполнение задач,

уменьшение времени выполнения задач, повышение осведомленности о ситуации, снижение стресса и тревоги и улучшение консолидации памяти. В пяти исследованиях сообщалось о негативном влиянии музыки во время операции, плохую работоспособность и повышенную вероятность повторения запросов. В 1 статье не сообщалось о существенных различиях между сравниваемыми группами [33].

Неясно, как долго нужно слушать музыку, чтобы ее благотворные эффекты развивались и как долго музыка оказывает стресс-снижающие эффекты. В экспериментальных исследованиях временные интервалы прослушивания музыки варьируются от исследования к исследованию, охватывая периоды от 10 мин [35] до 45 мин [23] и даже более 3 часов [24]. Однако нет никаких рекомендаций относительно того, как долго следует слушать музыку, чтобы оказать благотворное воздействие на здоровье.

По результатам метаанализа, проведенного специалистами по доказательной медицине, выявлено, что музыка может быть эффективна для улучшения субъективного качества сна у взрослых с симптомами бессонницы [21]. Исследования 2020 года также свидетельствуют о возможности назначения музыки для лечения легких нарушений сна [17]. Регулярное прослушивание музыки уменьшало слуховые галлюцинации у больных шизофренией и улучшало качество их жизни. Положительное влияние музыки на мозг при шизофрении было подтверждено функциональной магнитно-резонансной томографией [38]. В исследовании 2020 года показано значительное улучшение контроля внимания/переключения внимания после музыкального воздействия, улучшения интеллектуальных способностей детей от 6 до 9 лет, в то время как после видеоигр таких изменений не наблюдалось [40]. Данные метаанализа 2020 года свидетельствуют о том, что музыка улучшает когнитивные функции у людей с деменцией, а также качество жизни при длительной депрессии, музыка может быть включена в стратегию лечения. Однако необходимо провести клинические испытания, направленные на разработку стандартизированных протоколов в зависимости от природы или стадии деменции [31]. После музыкального обучения дети демонстрировали повышенные способности к чтению и различению высоты тона в речи. Примечательно, что 6 месяцев музыкального обучения достаточны для того, чтобы значительно улучшить поведение и повлиять на развитие нервных процессов, отраженных в специфическом паттерне мозговых волн. Результаты исследования свидетельствуют о положительном переходе от музыки к речи и подчеркивают значимость музыкального обучения, демонстрируют пластичность мозга, показывая, что относительно короткие периоды обучения оказывают сильное влияние на функциональную организацию мозга детей [30]. Взрослые, получившие музыкальное образование в возрасте до 12 лет, имели лучшую вербальную память, чем те, кто этого не делал [15]. Также в исследовании 2021 года показано, что в группе пожилых лиц (61-85 лет), играющих на музыкальных инструментах, значительно улучшаются показатели памяти по тесту, измеряющему вербальную память, по сравнению с контрольной группой [39].

В целом анализ научной литературы по данной теме демонстрирует высокую значимость такого фактора как музыка, которая может оказывать как благоприятное воздействие на организм человека, так и являться фактором риска, как для физического, так и психического здоровья человека, что особенно важно для лиц подросткового возраста с его продолжающимися процессами развития и роста, с высокой пластичностью центральной нервной системы. Поиск немедикаментозных, неинвазивных методов вмешательства в работу головного мозга – перспективное направление современной психофизиологии. Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Материалы и методы исследования**

При добровольном письменном информационном согласии испытуемых и их законных представителей было обследовано 15 человек (13 девушек и 2 юношей), учеников 9 класса. Возраст испытуемых 15-16 лет.

Испытуемые заполняли следующие анкеты.

1. Анкета «Персональные данные испытуемого», включающие сведения о поле, возрасте испытуемых, наличии или отсутствии хронических заболеваний. Дизайн исследования подразумевал, что лица с острыми заболеваниями или с обострением хронических заболеваний из исследования исключались.

2. Анкета «Музыкальные предпочтения», инициативно разработанная нашей исследовательской группой. В анкете испытуемые указывали любимый жанр музыки, длительность прослушивания музыки в течение часа, характер звуковоспроизводящих устройств, субъективную оценку качества музыкальных произведений и т.п.

3. Анкета Айзенка в модификации для подросткового возраста (с оценкой «экстраверсии-интроверсии», «нейротизма» и в целом – темперамента). Считается, что проявления «экстраверсии – интроверсии» отражают взаимодействия между активирующим влиянием ретикулярной субстанции и регулирующим (тормозным) влиянием коры больших полушарий. Обработку анкет производили с применением общепринятых ключей и «круга Айзенка». При этом значение менее 11 баллов расценивали как интровертированность, более 13 – экстравертированность личностных черт. Эти показатели представляют собой характеристику индивидуально-психологических свойств человека, крайние полюса ее соответствуют направленности личности либо на мир внешних объектов (экстраверсия), либо на явления субъективного мира (интроверсия). Нейротизм – понятие, характеризующееся эмоциональной неустойчивостью, тревогой, плохим самочувствием, вегетативными расстройствами. Считается, что экстраверты с высоким уровнем нейротизма склонны к возникновению сердечно-сосудистых нарушений [18].

Объективное обследование испытуемых проводилась в течение 20 минут. Испытуемым предлагалось прослушать музыкальные произведения разных жанров.

В первый день исследования испытуемые прослушивали произведение П.И. Чайковского «Вальс цветов», считающееся классическим музыкальным произведением. Во второй день испытуемые прослушивали «Богемскую рапсодию» (Bohemian Rhapsody) британской рок-группы Queen из альбома A Night At The Opera, написанную Фредди Меркьюри в 1975 году.

Прослушивание музыки проводилось с одной и той же громкостью для всех испытуемых, в отдельном помещении в условиях относительной звукоизоляции.

Перед прослушиванием музыки проводился цветовой тест Люшера для определения психологического состояния испытуемого. Тест Люшера состоял в двукратном, с интервалом 1-2 минуты, определении предпочтения цветов. Последовательность выбора карточек регистрировали цифровым способом. Результат выражался, например, такой записью: 67152340. Предпочтение коричневого, черного или серого цветов и наличие одного из них на первом месте оценивали баллом 3, на втором – 2, на третьем – 1. Наличие на последнем месте синего, зеленого, красного и желтого цветов оценивали баллом 3, на седьмом – баллом 2, на шестом баллом – 1. Наличие на последнем месте синего, зеленого, красного или желтого цветов оценивали баллом 3, на седьмом – баллом 2, на шестом – баллом 1; максимальный балл тревоги (склонности к стрессам) был равен 12, средний – 3-5 баллам. О низкой стрессоустойчивости судили по повышению балла тревоги от первого ко второму исследованиям [5].

Измеряли артериальное давление систолическое и диастолическое.

С помощью программно-аппаратного комплекса «Статус» проводилась фиксация и математический анализ ритма сердца. Программно обеспечивается временной анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Временной анализ основывается на математической обработке изменений ряда (100) последовательных кардиоинтервалов с вычислением различных коэффициентов, позволяющих судить о регуляции ритма сердца [2]. Исследования вариабельности сердечного ритма проводилось дважды – до прослушивания музыкального произведения и после него.

Статистическую обработку материалов проводили при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Определялись  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – ошибка среднего. Достоверность внутригрупповых различий при проверке статистических гипотез в данном исследовании определялась с помощью критерия Манна-Уитни (U-критерий). При сравнении показателей в динамике у одних и тех же испытуемых применялся критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена, результаты обозначались буквой  $r$ , в нашем исследовании приведены только достоверные связи. Для проверки статистических гипотез использовался стандартный уровень значимости 0,05.

### **Результаты и их обсуждение**

При оценке общего состояния школьников выявлено, что считают себя здоровыми 57,14%, то есть чуть больше половины респондентов. На чувство усталости, быстрой утомляемости жаловались более половины школьников. Найдена достоверная положительная корреляция чувства усталости и времени, проведенного перед компьютером или телевизором ( $r=0,41$ ,  $p=0,0345$ ). Занимаются физкультурой 3 раза в неделю и более 42,86% испытуемых, вообще не занимаются 14,29%, имеют спортивные разряды 2 человека. Прогулки совершают 3 раза в неделю и чаще 28,57% испытуемых, 1 раз в неделю и несколько раз в месяц по столько же, и 14,29% предпочитают остаться дома. Отмечается, что успеваемость была выше у лиц, чаще гуляющих ( $r=0,39$ ,

$p=0,0447$ ). У телевизора и компьютера больше 3 часов в день проводит почти половина школьников (42,86%). Настораживает то, что обучающиеся указали среднюю продолжительность сна в будние дни  $5,36 \pm 0,41$  часа, продолжительность сна в выходные дни достигала  $7,0 \pm 0,7$  часа. При этом, чем больше времени подросток был в виртуальном пространстве, тем меньше было времени на сон – особенно в будни ( $r=-0,57$ ,  $p=0,0029$ ), чуть лучше в выходные дни ( $r=-0,49$ ,  $p=0,0109$ ).

На следующем этапе была проведена оценка музыкальных предпочтений школьников 9 класса. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Музыкальные предпочтения (музыкальный жанр) лиц подросткового возраста.

Жанр	очень нравится	с удовольствием слушаю	терпимо	не люблю	абсолютно не приемлю
Классическая музыка	2	7	3	4	
Поп-музыка	5	5		6	
Рок-музыка	6	6	3	2	
Этническая, фолк-музыка		3	4	3	4
Электронная музыка	1	3	3	5	2
Шансон	1	2	6	3	3
Авторская музыка, песня	1	3	3	3	5
Джаз		4	7	3	1
Рэп	2	6	4	4	

Таким образом, большинство опрошенных обучающихся предпочитают слушать либо рок-музыку (70,5% из опрошенных), либо поп-музыку (62,5%), несколько меньше испытуемых – 56,2% – предпочитают классическую музыку. К числу музыкальных жанров, которые обучающиеся игнорировали или не любили прослушивать относятся шансон (в 80% случаев), этническая музыка, фолк-рок (79%), авторская музыка и джаз (73% испытуемых сообщили об этом). Неоднозначные данные получены по направлению рэп-музыки – мнения обучающихся разделились на две равные половины.

Внимание на слова в песнях обращают 21,43%, иногда – 50%, никогда – 28,57%. Мнения о том – что вас важнее: текст или музыка? Разделились следующим образом: текст – 21,43%, музыка – 35,71%, важно и то, и другое – 42,86% (большая часть респондентов). В день слушают музыку в среднем на протяжении  $3,71 \pm 0,37$  часов. Наиболее часто используют смартфон (в 28,3% случаев). На втором месте – MP3-плеер (21,4%). Сами играют на музыкальных инструментах половина опрошенных, а учатся в музыкальной школе меньше трети (28,57%). Подавляющее большинство испытуемых используют музыку, когда готовят домашнее задание, не используют – 35,71%. Филармонию посещают в среднем с частотой  $1,43 \pm 0,42$  раза в год, максимальное число посещений – 6 в год. Концерты рок, поп-групп посещались несколько чаще –  $1,57 \pm 0,52$  раза в год, максимальное число посещений также составляло 6 раз в год. А вот сами ребята любят петь в 50% случаев, дома родители поют в 21,43% случаев. Лица, указавшие, что посещают музыкальную школу, занимаются в ансамбле, с удовольствием ходят на урок музыки имеют лучшее качество сна ( $r=0,44$ ,  $p=0,0245$ ;  $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ;  $r=0,55$ ,  $p=0,004$  соответственно). Подростки, занимающиеся в музыкальных коллективах, чаще отмечали положительное воздействие музыки ( $r=-0,49$ ,  $p=0,011$ ).

Оценка показателей экстраверсии-интроверсии и нейротизма в первом исследовании, когда испытуемым предлагалось прослушивать классическую музыку, составило по первой шкале (экстраверсии-интроверсии) составило  $11,50 \pm 1,00$  балл, по шкале «нейротизм»  $13,07 \pm 1,61$  балла. Оценка показателей экстраверсии-интроверсии и нейротизма во втором исследовании, когда испытуемым предлагалось прослушивать рок-музыку, по первой шкале (экстраверсии-интроверсии) составило  $12,00 \pm 0,73$  балла, по шкале «нейротизм»  $12,50 \pm 2,23$  балла, достоверных различий не выявлено. Видимо, данные психофизиологические характеристики достаточно слабо изменяются при относительно краткосрочном прослушивании музыкального произведения.

Найдена достоверная отрицательная корреляция частоты занятий физкультурой и показателя стресса ( $r=-0,47$ ,  $p=0,0146$ ), то есть школьники, чаще занимающиеся физической культурой и спортом были более устойчивы к стрессу. Аналогичные данные были получены и в отношении личностной тревожности ( $r=-0,42$ ,  $p=0,0323$ ) и ситуативной тревожности ( $r=-0,47$ ,  $p=0,0152$ ). К сожалению, более успевающие школьники имели и больший уровень тревожности ( $r=0,38$ ,  $p=0,049$ ). В то же время, чем лучше школьник высыпался в выходной день – тем был он менее подвержен стрессам ( $r=-0,40$ ,  $p=0,0393$ ). Лица, играющие на музыкальных инструментах, как правило имели меньший уровень стресса ( $R=-0,43$ ,  $p=0,0259$ ).

Оценка уровня артериального давления показала, что среднее артериальное давление систолическое (САД) было на уровне  $117,19 \pm 2,22$  мм рт. ст., артериальное давление диастолическое (ДАД)  $72,81 \pm 1,93$  мм рт. ст., то есть находилось в пределах оптимальных значений. Гендерных различий выявлено не было в связи с малой выборкой лиц мужского пола. САД коррелировало только с 1 показателем – если у молодого человека в музыкальных предпочтениях была склонность к рэпу, то САД было несколько большим по сравнению с другими испытуемыми ( $r=0,51$ ,  $p=0,078$ ). Артериальное давление

диастолическое коррелировало с показателями теста Люшера – чем выше был уровень стрессов, тем больше ДАД ( $r=0,44$ ,  $p=0,0236$ ). ДАД было меньше у школьников, занимающихся активно физкультурой ( $r=-0,49$ ,  $p=0,0115$ ), что в целом ожидаемо. Интересно, что есть обратная зависимость между ДАД и тем, насколько часто подростки посещают филармонию ( $r=-0,47$ ,  $p=0,0157$ ), а с другой стороны испытуемые, дававшие ответ, что музыка негативно воздействовала на него, имели повышенное ДАД ( $r=0,48$ ?  $p=0,0143$ ), что в очередной раз подчеркивает, что музыка может иметь как позитивное, так и негативное влияние на организм.

Также у испытуемых проводился анализ кардиоритма; временной анализ основывался на математической обработке изменений ряда из 100 последовательных кардиоинтервалов (таблицы 2 и 3).

Таблица 2. Параметры кардиоритма при прослушивании классической музыки

Параметры кардиоритма	n	M <sub>1</sub>	m <sub>1</sub>	n	M <sub>2</sub>	m <sub>2</sub>
СРф_RR	14	0,7	0,03	13	0,69	0,01
СРф_ЧСС	14	86,14	3,33	13	86,46	2
СРф_Медиана	14	0,71	0,03	13	0,7	0,02
СРф_Min	14	0,44	0,05	13	0,48	0,04
СРф_Max	14	0,9	0,03	13	0,87	0,04
СРф_dX	14	0,46	0,06	13	0,37	0,06
СРф_Мода	14	0,69	0,03	13	0,65	0,02
СРф_АМо	14	31,64	2,43	13	39,46	2,59
СРф_ИН	14	70,93	14,54	13	106,08	14,57
СРф_ИВР	14	90,79	16,33	13	150,23	21,78
СРф_ПАПР	14	48,09	4,91	13	61,15	3,21
СРф_ВПР	14	4,06	0,58	13	5,36	0,58

*Примечание:* n – количество испытуемых, M<sub>1</sub> – средние значения в первой серии исследования, M<sub>2</sub> – средние значения во второй серии исследования, m<sub>1</sub> – ошибка средней в первой серии исследования, m<sub>2</sub> – ошибка средней во второй серии исследования.

Таблица 3. Параметры кардиоритма при прослушивании рок-музыки

Параметры кардиоритма	n	M <sub>1</sub>	m <sub>1</sub>	n	M <sub>2</sub>	m <sub>2</sub>
СРф_RR	14	0,67	0,03	14	0,69	0,03
СРф_ЧСС	14	93,29	5,94	14	88,64	3,39
СРф_Медиана	14	0,69	0,03	14	0,69	0,02
СРф_Min	14	0,37	0,05	14	0,46	0,04
СРф_Max	14	0,91	0,05	14	0,85	0,04
СРф_dX	14	0,54	0,06	14	0,39	0,05
СРф_Мода	14	0,68	0,04	14	0,66	0,02
СРф_АМо	14	31,64	3,8	14	37,86	3,72

СРф_ИН	14	60,29	14,28	14	125,86	42,03
СРф_ИВР	14	75,57	15,57	14	149,57	41,67
СРф_ПАПР	14	50,19	8,39	14	60,01	8,06
СРф_ВПР	14	3,4	0,48	14	5,39	1,14

*Примечание:* см. к табл. 2

Выяснилось (табл. 2), что исходно ЧСС была в среднем 86,1, а после прослушивания – 86,4. В целом можно отметить достаточно высокую ЧСС у испытуемых, несколько более благоприятные показатели фиксировались при прослушивании классической музыки – и ЧСС, и изменения индекса напряжения регуляторных систем (СРф\_ИН) – последнего на 35,15 усл. ед., в отличие от таковых же показателей при прослушивании рок-музыки (изменения индекса напряжения регуляторных систем на 65,57 условных единиц, различия почти в 2 раза), что свидетельствует о лучшей переносимости психоэмоциональной нагрузки при прослушивании классической музыки. Также более благоприятные показатели вывалены при прослушивании классической музыки – показатели мода и амплитуда моды (Мода и АМо в таблицах 2 и 3). Найдена достоверная отрицательная корреляция чувства усталости и показателя индекса напряжения регуляторных систем ( $r=-0,4$ ,  $p=0,0433$ ), что по-видимому свидетельствует о развитии процесса торможения и как следствие – парсимпатикотонии у испытуемых. Также с усталостью отрицательно коррелирует показатель адекватности процессов регуляции (СРф\_ПАПР) –  $r=-0,43$ ,  $p=0,0314$ . Хуже ПАПР был у подростков, излишне вовлеченных в просмотр ТВ-программ или «общающихся» с компьютером ( $r=-0,39$ ,  $p=0,0494$ ). Чем чаще подросток посещал филармонию – тем более благоприятные были показатели индекса напряжения ( $r=-0,55$ ,  $p=0,0048$ ), индекса вегетативного равновесия ( $r=-0,51$ ,  $p=0,0093$ ), ПАПР ( $r=-0,39$ ,  $p=0,0478$ )

Но для более корректных выводов требуется увеличение числа наблюдений.

В целом, результаты анализа показателей кардиоритма показывают принципиальную возможность влияния музыки на вегетативное обеспечение деятельности, несколько более выраженное у классической музыки.

### **Выводы.**

В целом в нашем исследовании продемонстрировано, что даже относительно краткосрочное прослушивание музыкальных произведений может оказать влияние как на психологическое состояние испытуемого, так и на вегетативное обеспечение деятельности и уровень стрессреактивности. Объективный критерий оценки вегетативного обеспечения – анализ кардиоритма – убедительно свидетельствует, что наиболее эффективным в музыкальным жанром для снижения уровня дистрессов является классическая музыка.

### **Литература**

1. Аристотель (384-322 до н. э.). Политика / Аристотель ; [пер. с древнегреческого С. А. Жебелева, М. Л. Гаспарова]. – М. : АСТ : Астрель, 2012. – 393 с.

2. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – М.: Книга по Требованию, 2014. – 295 с.
3. Березин, Ф. В. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф. В. Березин. – Л.: Наука, 1988. – 270 с.
4. Бехтерев, В. М. Избранные работы по социальной психологии / В. М. Бехтерев. – М.: Наука, 1994. – 400 с.
5. Буянов, М. И. Ребенок из неблагополучной семьи: записки детского психиатра / М. И. Буянов. – М.: Просвещение, 1988. – 207 с.
6. Добжанская, О. Э. Ритуальная музыка как сакральная духовная сущность: философско-эстетическое осмысление феномена / О. Э. Добжанская // Царскосельские чтения. – 2013. – № XVII. – С. 147-151.
7. Ибн Сина. Избранные философские произведения / Ибн Сина. – М., 1980. – 552 с.
8. Костюченко, А. А. Влияние музыки на динамику умственной работоспособности человека / А. А. Костюченко, Е. А. Николаев // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2018. – № 4 (14). – С. 849-851.
9. Лоос, В. Г. Промышленная психология / В. Г. Лоос. – 2-е изд., доп. и испр. – Киев : Техніка, 1980. – 184 с.
10. Усиление интеграционных процессов в мозге под влиянием акустического сенсорного притока / Т. Н. Маляренко, М. В. Хватова, Ю. Е. Маляренко [и др.] // Вестник российских университетов. Математика. – 1997. – № 2. – С. 202-204.
11. Пуляевская, О. В. Проблема влияния музыкального воздействия на здоровье человека / О. В. Пуляевская // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 6. – С. 98-98.
12. Тхашигугова, Д. З. Музыкотерапия как метод лечения болезней / Д. З. Тхашигугова // Студенческий научный форум -2017 : материалы IX Междунар. студ. науч. конф. – 2017. – URL : <a href="https://scienceforum.ru/2017/article/2017037095">https://scienceforum.ru/2017/article/2017037095</a> (дата обращения: 26.03.2021).
13. У Ген-Ир. Конфуцианство о роли музыки в обществе / Ген-Ир У // Вестник МГУКИ. – 2008. – № 6. – С. 261-263.
14. Calamassi, D. Music Tuned to 440 Hz Versus 432 Hz and the Health Effects : A Double-blind Cross-over Pilot Study / D. Calamassi, G. P. Pomponi // Explore (NY). – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 283-290.
15. Chan, A. S. Music training improves verbal memory / A. S. Chan, Y. C. Ho, M. C. Cheung // Nature. – 1998. – Vol. 396, № 6707. – P. 128.
16. Chanda, M. L. The neurochemistry of music / M. L. Chanda, D. J. Levitin // Trends Cogn Sci. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 179-193.
17. Dickson, G. T. Music on Prescription to Aid Sleep Quality: A Literature Review / G. T. Dickson, E. Schubert // Front. Psychol. – 2020. – № 11. – P. 1695.
18. Grossarth-Maticek, R. Prediction of cancer and coronary heart disease as a function of questionnaire administration / R. Grossarth-Maticek, H. J. Eysenck, P. Barrett // Barrett Psychol. Reports. – 1993. – Vol. 73, № 1. – P. 943-951.

19. The effects of musical training on structural brain development: a longitudinal study / K. L. Hyde, J. Lerch, A. Norton [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1169. – P. 182-186.
20. Impact of music type on motor coordination task performance among introverted and extroverted students / M. Jamshidzad, M. Maghsoudipour, S. A. Zakerian [et al.] // *Int. J. Occup Saf. Ergon.* – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 444-449.
21. Music for insomnia in adults / K. V. Jespersen, J. Koenig, P. Jennum [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 8. – CD010459.
22. An experience sampling study of emotional reactions to music: listener, music, and situation / P. N. Juslin, S. Liljestrom, D. Vastfjall [et al.] // *Emotion.* – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 668-683.
23. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress / S. Khalfa, S. D. Bella, M. Roy [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 999. – P. 374-376.
24. Effects of music listening on cortisol levels and propofol consumption during spinal anesthesia / S. Koelsch, J. Fuermetz, U. Sack [et al.] // *Front Psychol.* – 2011. – № 2. – P. 58.
25. Dopamine modulates the reward experiences elicited by music / L. Ferreri, E. Mas-Herrero, R. J. Zatorre [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2019. – Vol. 116, № 9. – P. 3793-3798.
26. Music listening as a means of stress reduction in daily life / A. Linnemann, B. Ditzen, J. Strahler [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 60. – P. 82-90.
27. Linnemann, A. The stress-reducing effect of music listening varies depending on the social context / A. Linnemann, J. Strahler, U. M. Nater // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 72. – P. 97-105.
28. Music Listening and Stress in Daily Life-a Matter of Timing / A. Linnemann, M. Wenzel, J. Grammes [et al.] // *Int. J. Behav Med.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 223-230.
29. The influence of music on mood and performance while driving / M. D. van der Zwaag, C. Dijksterhuis, D. de Waard [et al.] // *Ergonomics.* – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 12-22.
30. Musical training influences linguistic abilities in 8-year-old children: more evidence for brain plasticity / S. Moreno, C. Marques, A. Santos [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 712-723.
31. Music Therapy in the Treatment of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Moreno-Morales, R. Calero, P. Moreno-Morales [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – № 7. – P. 160.
32. Randall, W. M. Emotional outcomes of regulation strategies used during personal music listening: a mobile experience sampling study / W. M. Randall, N. S. Rickard, D. A. Vella-Brodrick // *Music. Sci.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 275-291.
33. The effects of playing music during surgery on the performance of the surgical team: A systematic review / P. Rastipisheh, A. Choobineh, M. Razeghi [et al.] // *Work.* – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 407-412.
34. The effect of music on the human stress response / M. V. Thoma, R. La Marca, R. Brönnimann [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – e70156.

35. Thoma, M. V. The psychoneuroendocrinology of music effects in health / M. V. Thoma, U. M. Nater // In: A. Costa, E. Villalba, editors. Horizons in neuroscience research Hauppauge. – New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. – P. 189-202.
36. Iyendo, T. O. Exploring the effect of sound and music on health in hospital settings : A narrative review / T. O. Iyendo // Int. J. Nurs. Stud. – 2016. – Vol. 63. – P. 82-100.
37. van Goethem, A. The functions of music for affect regulation / A. van Goethem, J. Sloboda // Music Sci. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 208-228.
38. Witusik, A. Music therapy as a complementary form of therapy for mental disorders / A. Witusik, T. Pietras // Pol. Merkur Lekarski. – 2019. – Vol. 47, № 282. – P. 240-243.
39. Musical instrument training program improves verbal memory and neural efficiency in novice older adults / X. Guo, M. Yamashita, M. Suzuki [et al.] // Hum. Brain. Mapp. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 1359-1375.
40. Kasuya-Ueba, Y. The Effect of Music Intervention on Attention in Children: Experimental Evidence / Y. Kasuya-Ueba, S. Zhao, M. Toichi // Front Neurosci. – 2020. – Vol. 14. – P. 757.

ГРИГОРЬЕВА К.А.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19  
СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ**

*Кафедра физической культуры*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.пед.н., доцент Н.А. Мелешкова

GRIGORIEVA K.A.

**REHABILITATION AND PREVENTION OF COVID-19 DISEASE BY MEANS  
OF PHYSICAL EXERCISES**

*Department of Physical Culture*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor N.A Meleshkova

**Введение.** На современном этапе, когда все люди мира страдают и борются за свою жизнь во время пандемии с вирусной инфекцией, реабилитация является важным звеном в поддержании и восстановлении здоровья, она помогает вернуться в первоначальное состояние. Своевременная реабилитация и профилактика средствами физических упражнений может предотвратить развитие осложнений, таких как: прежде всего кардиологические расстройства, респираторный тракт, нервная система, мочевыделительная система, опорно-двигательный аппарат.

В этот сложный период для людей на всех уровнях обсуждаются инновационные подходы к реабилитации заболевания COVID-19. Анализ научной литературы по данной проблеме показал, что ещё нет специфических методов лечения вирусной инфекции, а люди, которые болели нуждаются в

скорейшей реабилитации не только на этапе нахождения в ОРИТ, но и после выписки [1; 5; 6]

Мы решили обобщить физические упражнения, которые помогают в процессе восстановления заболевания и тем самым являются методом профилактики вируса. Всё это и определило выбор темы нашего исследования «Реабилитация и профилактика заболевания COVID-19 средствами физических упражнений»

**Целью** нашего исследования являлось формирование групп физических упражнения как метод профилактики против заболевания вирусной инфекцией COVID-19.

#### **Материалы и методы исследования**

В соответствии с поставленной целью были определены и задачи исследования:

1. Проанализировать научную литературу по данной проблеме.
2. Выявить и сформировать группу физических упражнения как метод профилактики против заболевания вирусной инфекции COVID-19.

Методологической основой исследования явились концепции и идеи отечественных учёных по данной проблеме.

#### **Результаты исследования**

Анализ научной литературы показал, что существуют много методик по реабилитации вирусной инфекции, мы остановились на физических упражнениях, доступных, выполняемые самостоятельно и объединили их в одну группу – дыхательная гимнастика.

Систематическое выполнение простых физических упражнений окажут благотворное воздействие как на органы дыхания, так и на сердечно-сосудистую систему, опорно-двигательный аппарат [3;4;7]

Все виды дыхательных упражнений по принципу их выполнения мы разделили на четыре группы:

1 группа – медленное дыхание с углубленным вдохом и выдохом (сочетание грудного и брюшного дыхания).

2 группа – ритмичное ускоренное дыхание (частота 100-120 циклов в мин.).

3 группа – упражнения с повышенной интенсивностью вдоха и выдоха за счет вовлечения в дыхательный акт некоторых дополнительных групп мышц.

4 группа – упражнения с предметами, основанные на изменении просвета воздухоносных путей, например, дыхание через трубочку, дыхание через одну ноздрю, с помощью надувания шарика и т. д.

Мы провели эксперимент в МБУЗ Городская клиническая больница №3 имени М.А. Подгорбунского, в терапевтическом отделении. Ввели наблюдение за больными, которое проходили реабилитацию после осложнений вирусной инфекции. Всем пациентам были прописаны те или иные процедуры, в зависимости от тяжести протекания болезни (ЛФК, барокамера, физиотерапия и т. д.).

Всех пациентов отделения мы разделили на 2 группы. Одна группа пациентов выполняла только указания врача, другая (экспериментальная) дополнительно самостоятельно 3-5 раз в день выполняла рекомендованные нами 4 дыхательных упражнений:

*Первое упражнение* – ритм дыхания по системе К.П. Бутейко (вдох, выдох в замедленном темпе), выполнять упражнение 5-6 раз.

Замедленный ритм дыхания накапливает в крови избыточное количество углекислого газа и снижению кислорода, что и способствует активизации дыхательных путей, усиливается кровоток во все органы и системы организма за счёт раскрытия резервных капилляров.

Во время такого упражнения происходит не перенасыщение крови кислородом, а наоборот, некоторое избыточное накопление углекислого газа. В процессе систематических тренировок по системе К.П. Бутейко ликвидируется «глубокое дыхание». Цель такого упражнения, научить пациентов регулировать своё дыхание, неглубоко вдыхая воздух, чтобы оставался резерв кислорода

*Второе упражнение* – серия поворотов головы по методике А. Стрельниковой:

- поворачивать голову налево-направо, одновременно с каждым поворотом головы в конечной точке – вдох (8-12 раз) или 32 вдоха подряд, – столько, сколько можно выполнить с лёгкостью. Выполнить 100-200 вдохов-движений головой;

- поворачивать головой влево-вправо, плечи неподвижны, наклоняется только голова: левое ухо – к левому плечу, правое – к правому. Выполнить по 8, 16 или 32 вдоха подряд. Всего сделать 100-200 вдохов-движений головой;

- наклоны головы вперёд-назад, вперёд-назад, вдох-вдох, вдох-вдох в конечной точке каждого движения (выполнить по 8, 16 или 32 вдоха подряд) Всего сделать 100-200 вдохов-движений головой.

Принцип этих упражнений в том, что активный вдох делается не в облегченных условиях в момент расширения грудной клетки, а в положении максимального уменьшения ее объема при активном противодействии скелетной мускулатуры.

Это заставляет весь организм, начиная с центральной нервной системы (ЦНС), приспосабливаться к новым условиям газообмена, который является жизненной важнейшей функцией организма. Такие изменения газообмена приводят к расширению кровеносных сосудов головного мозга и мышцы сердца.

*Третье упражнение* – серия наклонов:

- легко наклониться вперед, в крайней точке наклона сделать вдох носом, заканчивающийся вместе с наклоном. Слегка приподняться, не выпрямляться полностью, снова сделать наклон вперед и короткий вдох. Наклоны должны быть лёгкие, пружинистые и ритмичные. Сделать 100-200 вдохов-движений и более.

*Четвёртое упражнение* – надувание шариков в течении 5 минут [2].

Таким образом, норма одного занятия 1000-1200 вдохов. Суммарное количество вдохов за день, но не за один раз, может достигать до 4000. Такое количество вдохов являлось нормой терапевтического эффекта.

Выполняя рекомендованные нами упражнения давали успешные результаты, пациенты экспериментальной группы быстрее восстанавливались и выписывались из отделения.

Следует заметить, что в результате наблюдений за пациентами экспериментальной группы наблюдались следующие положительные сдвиги в организме:

- регуляторная функция ЦНС (баланс процессов возбуждения и торможения) приходила в норму;
- усиливался обмен веществ и увеличивался расход энергии;
- увеличивалось кровоснабжение легочной ткани и улучшалась дренажная функция бронхов;
- повышались функциональные и резервные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС);
- слабость уходила, повышалась общая выносливость организма.

#### **Выводы.**

Результат нашего исследования показал, что физические упражнения дыхательной гимнастики у пациентов снимают стресс, улучшают сон, настроение, повышают физическую работоспособность и даже снижают вес. Во время таких упражнений идёт интенсивный очистительный процесс организма, приток крови к сердцу и лёгким.

Таким образом, можно сделать вывод, что физические упражнения помогают реабилитироваться больным с коронавирусом и являются методом профилактики.

#### **Литература**

1. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «После Интенсивной Терапии» ПИТ-синдром / А. А. Белкин, А. М. Алашеев, Н. С. Давыдова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 1. – С. 37-43.
2. Самостоятельные занятия физической культурой и спортом в вузе : учебное пособие / Н. Д. Прасалов, М. В. Борисова, Л. К. Лобова. – Кемерово, 2007. – С. 87-93.
3. Simpson, R. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19. Infection / R. Simpson, L. Robinson // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 470-474.
4. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated / B. K. Patel, A. S. Pohlman, J. B. Hall [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 146, № 3. – P. 583-589.
5. Reid, C. L. Muscle wasting and energy balance in critical illness / C. L. Reid, I. T. Campbell, R. A. Little // Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 273-280.
6. Early pulmonary rehabilitation for SARS-CoV-2 pneumonia : Experience from an intensive care unit outside of the Hubei province in China / C. Zhu, Y. Wu, H. Liu [et al.] // Heart Lung. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P.449-450.
7. COVID-19 ischemic strokes as an emerging rehabilitation population: a case series / N. Diaz-Segarra, A. Edmond, P. Yonclas [et al.] // American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 876-879.

ДВОЙНИНА Е.В., САРАГАШЕВ М.В.

### **УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

DVOININA E.V., SARAGASHEV M.V.  
**BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND METHOD OF SOLUTIONS**

*Department of Microbiology, Immunology, and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Бессистемное и неправильное использование пациентами антибиотиков способствует развитию и распространению устойчивости к антибиотикам в той же мере, как и отсутствие общих стандартов у врачей по назначению антимикробных препаратов. По данным отчета ВОЗ, ежегодно от антибиотикорезистентных инфекций погибает 700 тысяч человек по всему миру, а если не принимать никаких мер, то к 2050-му году будет погибать около 10 млн. человек ежегодно [1].

**Цель исследования:** исследовать явление антибиотикорезистентности у бактерий, механизмы ее появления, наметить возможные способы решения этой проблемы.

**Материалы и методы исследования**

В исследовании использовались материалы из различных источников, таких как: Nature Reviews Genetics, American Journal of Infection Control, World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control и т.д. Эти материалы были проанализированы и трансформированы в цельную картину для удобного и лаконичного представления.

**Результаты и их обсуждение**

Механизм выработки резистентности к антибиотическим препаратам может быть разным. Выделяют природную (врожденную) резистентность, когда у бактерий отсутствуют мишени, на которые воздействуют антибиотики, и приобретенную резистентность, которая проявляется после контакта бактерий с антибиотиками, в результате чего возникает мутация, например, утрата или модификация пенициллинсвязывающего белка, что в итоге приводит к нечувствительности к пенициллинам и цефалоспорином.

Также есть генетическая и биохимическая резистентность. Генетическую антибиотикорезистентность выделяют, когда изменения в клетках происходят на уровне генов, в результате изменяется структура клеточной мембраны, выделяются специальные ферменты, так бактерии защищаются от антибиотиков. Возможна передача этих генов по наследству, если собственно мутация произошла в тех участках генов нуклеоида, которые отвечают за чувствительность к антибиотикам, – таким образом формируются целые штаммы, устойчивые к одному или нескольким антибиотикам. Возможна передача генов не по наследству, путем горизонтального переноса генов – это обмен генетическим материалом между бактериями разных видов. Горизонтальный перенос генов – широко известный механизм адаптации бактерий [2], реализующийся за счет плазмид.

Биохимическая резистентность – это несколько механизмов реализации генетической информации: выработка ферментов, изменяющих молекулу

антибиотика; нарушение проницаемости оболочек бактериальной клетки для антибиотика [3]; эффлюкс (механизм активного выброса), заключающийся в выбрасывании молекул антибиотика за пределы бактериальной клетки при помощи специальных помп, которые локализованы в цитоплазматической мембране [4].

Таким образом, механизмы выработки резистентности очень различны, и каждый штамм бактерий по-своему противостоит антибиотикам. Важным остается выяснение причины развития резистентности и учащения ее регистрации в клинической практике. К причинам развития резистентности относят необоснованное назначение антибактериальных препаратов, назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях, ошибки при выборе антибиотиков, ошибки в выборе дозирования антимикробных препаратов, неверный выбор длительности бактериальной терапии [5].

Проблематика антибиотикорезистентности обнаруживается на различных уровнях: глобальном, региональном и местном уровнях (ЛПУ, отделение). На каждом из уровней проводятся особые меры по сдерживанию мировой биологической угрозы. Собираются статистические данные об антибиотикорезистентности, проводится выявление начальных признаков резистентности тех или иных бактерий, создаются государственные программы и стратегии для лечения антимикробными препаратами. Неэффективность антибактериальных препаратов по отношению к возбудителям таких серьезных инфекционных болезней, как туберкулез и пневмония, ведет к тому, что все чаще требуется длительная госпитализация и пристальный мониторинг при терапии.

Эта проблема также проявляется и в социально-экономической сфере, так как устойчивость к антибиотикам увеличивает расходы не только ЛПУ, но и всего общества и государства за счет использования более дорогих препаратов, более длительной госпитализации, утяжеления протекания инфекций. Однако не только медицинский сектор экономики вносит свой вклад в формирование антибиотикорезистентности.

Использование антибиотиков в сельском хозяйстве для лечения животных и улучшения роста растений увеличивает риск антибиотикорезистентности и повышает риск роста устойчивости бактерий в окружающей среде. Широкое применение антибиотиков в пищевой промышленности для продления сроков годности продуктов также приводит в конечном итоге к селекции и распространению резистентных штаммов.

Все вышеперечисленные факторы могут стать причиной будущей низкой эффективности антимикробных препаратов, в таком случае мы рискуем вернуться к началу двадцатого века, когда многие бактериальные инфекции были неизлечимы и вели к смерти. Именно поэтому стоит задача: исследовать эту область и понять, как можно предотвратить рост или же побороть бактерий с устойчивостью.

Уже в 1948 году начали говорить об антибиотикорезистентности, тогда пенициллин считался волшебным зельем, при виде которого все бактерии разбегаются, но Мэри Барбер подчеркнула: «Нынешнее распространенное и зачастую неизбирательное использование пенициллина, особенно в качестве

профилактики, серьезно угрожает его будущей репутации» [6]. Так, в 1954 году Аллен Хусар и Говард Холли высказались о том, что врачи должны быть более компетентными при назначении антибиотиков и не назначать препарат по первому требованию пациента. Это высказывание стало основой для профилактики антибиотикорезистентности [7].

На 68-й сессии Всемирная ассамблея здравоохранения в мае 2015 года одобрила глобальный план по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Его цель состоит в обеспечении на как можно более длительный срок стабильности профилактики инфекционных заболеваний при помощи эффективных средств с гарантированным качеством, которые используются ответственно и которые доступны для тех, кто в них нуждается. Странам было рекомендовано разработать национальные планы действий и выполнить задачи глобального плана. К настоящему времени национальные планы имеются у 79 стран и еще 49 стран находятся в процессе их разработки [8].

Согласно ежегодному отчету Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваниями (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC), охватом 2015-2019 годов были выявлены следующие результаты: за 4 года в ЕС/ЕЭЗ почти вдвое увеличилась устойчивость к ванкомицину у *E. faecium* с 10,5% до 18,3%. В 2019 году более половины колоний *E. coli*, зарегистрированных в EARS-Net, более трети колоний *K. pneumoniae* были устойчивы по крайней мере к одной антимикробной группе препаратов; часто встречалась комбинированная устойчивость к нескольким антимикробным группам [9].

По данным годового эпидемиологического отчета за 2019 год отчета о потреблении антимикробных препаратов (в среднем по странам ЕС/ЕЭЗ за 2010-2019 год), регистрируется незначительное увеличение потребления  $\beta$ -лактамов на 0,6%, уменьшение потребления на 0,9% тетрациклина, потребление карбапенемов на 1,0%, потребление других антимикробных препаратов увеличилось на 2,6% [10]. Согласно отчетам по потреблению антимикробных препаратов за 2019 год, существенного изменения нет, кроме полимиксинов, главным образом колистина, который является одним из наиболее мощных и эффективных препаратов. В октябре 2019 года в Германии произошла вспышка заболеваемости пневмонией, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, для лечения которой начали использовать колистин. Однако он показал низкую эффективность, особенно по отношению к штамму *K. pneumoniae* ST307, который несет маркеры вирулентности, связанные с повышенной способностью вызывать заболевание и помимо этого имеет обширную устойчивость к противомикробным препаратам [11].

Для решения указанных выше проблем прежде всего нужно обратить внимание на профилактику развития антибиотикорезистентности. Министерством здравоохранения Российской Федерации была разработана стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 года. В план мероприятий по осуществлению данной стратегии входит: «осуществление мер, исключающих бесконтрольное применение противомикробных лекарственных препаратов, а также обеспечение отдельных мероприятий по предупреждению распространения антимикробной

резистентности, в том числе программно-целевым методом». Уже есть некоторые результаты данного плана. Так, были утверждены клинические рекомендации по чувствительности к антимикробным препаратам (в соответствии с Европейскими рекомендациями), создан центр сотрудничества ВОЗ по вопросам контроля антибиотикорезистентности и уже началась подготовка национальной стратегии сдерживания антибиотикорезистентности, также в интернет-пространстве был создан проект AMRmap – это онлайн-платформа, которая представляет последние данные исследования антибиотикорезистентности, полученные НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России [12] и предоставляет возможность отслеживать резистентность по всем регионам России.

Кроме профилактики роста антибиотикорезистентности необходима борьба и с уже имеющимися резистентными бактериями. Одним из возможных эффективных средств могут бактериофаги. При всех надеждах, возлагаемых на этот метод, необходимо учитывать, то, что бактериофаги имеют большое количество недостатков и ограничений, самым главным из которых является их специфичность. Из-за высокой специфичности достаточно сложно подобрать необходимый бактериофаг к конкретной бактерии, т.к. это требует ее точной идентификации вплоть до фаготипа. Такая специфичность делает применение природных бактериофагов

крайне затруднительным. Однако генно-модифицированные бактериофаги уже испытывают в виде экспериментального лечения [13]. Для лечения больной с хронической инфекцией *Mycobacterium abscessus* применили смесь из трех фагов. В течение шести месяцев после терапии бактериофагами состояние пациентки заметно улучшилось. Поэтому при решении определенных проблем в использовании, у бактериофагов есть перспективы в будущем [14].

Относительно новым оружием в борьбе против бактерий стали пептиды. До того, как появился адаптивный иммунитет, в начале эволюции 2,6 миллиардов лет назад основной защитой являлись катионные пептиды. Эти пептиды были мощной защитой против различных бактерий [15]. Человеческие антимикробные пептиды, такие как дефензины и кателицидин (LL-37), находятся в лейкоцитах, а также синтезируются эпителием кожи и слизистых оболочек. Помимо функции защиты, они служат сигнальными молекулами при воспалении и необходимы для заживления ран [16]. Первыми пептидами, проявившими антимикробное действие, стали циклопины. В 1981 году Ханс Боман и его коллеги выделили их из покоящихся куколок *Hyalophora cecropia*. Циклопин представляет собой антимикробный пептид широкого действия, подавляющий рост и развитие бактерий [17]. Описано более 2700 пептидов противомикробного действия, однако до сих пор механизм их действия на бактериальную клетку изучен не полностью. Известно только несколько механизмов – «ковер», «тонущий плот» и др. При механизме «ковер» пептиды накапливаются на мембране, а после достижения критической концентрации расщепляют их липидный слой [18]. Механизм «тонущего плота» заключается в том, что пептиды связываются с липидами биологических мембран и при проникновении создают щель в мембране [19].

Пептиды также проявляют эффект стимулирования иммунной системы, они активируют цитокины, способствуют выделению гистамина и могут являться маркерами для моноцитов. Например, человеческий кателицидин LL37, локализующийся в желудочно-кишечном, дыхательном, урогенитальном трактах, усиливает фагоцитоз [20]. Пептид апидецин локализован в гемолимфе и активирует Т-клетки посредством CD80 [21]. Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что действие пептидов достаточно эффективно. Эта область исследования перспективна; возможно, что в скором времени в качестве замены появится новая и более эффективная, чем антибиотики, группа лечебных средств.

Антибиотикорезистентность начала развиваться настолько быстро, что ученые и исследователи всего мира ищут альтернативу антибиотикам или механизм сдерживания развития размножения устойчивых бактерий. В поле зрения появилась *Vdellovibrio bacteriovorus*, которая привлекла внимание как агрессивный хищник. Ее жертвой являются в большинстве случаев грамотрицательные бактерии. Вид является многообещающим кандидатом для борьбы с антибиотикоустойчивыми бактериями и, возможно, в будущем именно эта бактерия-хищник сможет стать достойной заменой антибиотикам и помочь бороться с бактериальной инфекцией [22].

Вывод: Подводя итоги нашего исследования, мы хотели бы ответить на главный вопрос «Существуют ли на данный момент методы решения проблемы антибиотикорезистентности?», и наш ответ «Да». Неизвестно, сколько человечеству понадобится на это времени, однако, как сказал Ф. Ларошфуко «Надежда, как она ни обманчива, все же служит и тому, чтобы довести нашу жизнь до конца по приятной стезе».

### Литература

1. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations. – April 2019. – URL: [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1) (дата обращения 18.06.2021).

2. Soucy, S. M. Horizontal gene transfer: building the web of life / S. M. Soucy, J. Huang, J. P. Gogarten // *Nat. Rev. Genet.* – 2015. – Vol. 16, № 8. – № 3. – P. 472-482.

3. Супотницкий, М. В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М. В. Супотницкий // *Биопрепараты.* – 2011. – № 2. – С. 4-11.

4. Марданова, А. М. Эффлюкс системы *Serratia marcescens* / А. М. Марданова, Л. М. Богомольная, Ю.Д. Романова [и др.] // *Микробиология.* – 2014. – Т. 83. – № 1. – С. 3-3.

5. Russell, A. D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? // *Am. J. Infect. Control.* – 2002. – Vol. 30, № 8. – P. 495-498.

6. Barber, M. The present status of penicillin / M. Barber // *St. Thomas Hosp. Gaz.* – 1948. – Vol. 46, № 5. – P. 162-163.

7. Hussar, A. E. Antibiotics and antibiotic therapy / A. E. Hussar, H. L. Holley // *The Macmillan Company.* – New York : MacMillan co. 1954. – 475 p.

8. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят восьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. – 2015. – URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68-REC1/A68\\_2015\\_REC1-ru.pdf?ua=1](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf?ua=1) (дата обращения 18.06.2021)
9. Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний. Устойчивость к противомикробным препаратам в ЕС/ЕЭЗ (EARS-Net): ежегодный эпидемиологический отчет за 2019 год. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019> (дата обращения 18.06.2021).
10. Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний. Загружаемые таблицы: потребление антимикробных препаратов - годовой эпидемиологический отчет за 2019 год. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/downloadable-tables-antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2019> (дата обращения 18.06.2021).
11. Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний. Вспышка продуцирующей карбапенемазу (NDM-1 и OXA-48) и резистентной к колистину *Klebsiella pneumoniae* ST307, Северо-Восточная Германия 2019. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-Klebsiella-pneumoniae-Germany> (дата обращения 18.06.2021).
12. Кузьменков, А. Ю. AntiMicrobial Resistance Map / А. Ю. Кузьменков. – 2019. – URL: <https://amrmap.ru/> (дата обращения 18.06.2021).
13. BRED: A Simple and Powerful Tool for Constructing Mutant and Recombinant Bacteriophage Genomes / L. J. Marinelli, M. Piuri, Z. Swigonová [et al.] // 2008. – Vol. 3, № 12. – e3957.
14. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus* / R. M. Dedrick, C. A. Guerrero-Bustamante, R. A. Garlena [et al.] // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 730-733.
15. *The Innate Immune Response to Infection* / edit. Stefan H. E. Kaufmann, R. Medzhitov, S. Gordon. – Washington (DC): ASM Press, 2004.
16. Ganz, T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity / T. Ganz // *Nature reviews immunology.* – 2003. – Т. 3, № 9. – P. 710-720.
17. Boman, pioneer in peptide-mediated innate immune defence / K. Pütsep, I. Faye, G. Hans. // *Scand. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 317-326.
18. Oren, Z. Mode of action of linear amphipathic  $\alpha$ -helical antimicrobial peptides / Z. Oren, Y. Shai // *Peptide Science.* – 1998. – Т. 47, № 6. – P. 451-463.
19. Toke, O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections / O. Toke // *Peptide Science: Original Research on Biomolecules.* – 2005. – Т. 80, № 6. – P. 717-735.
20. Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages / M. Wan, A. M. van der Does, X. Tang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2014. – Vol. 95, № 6. – P. 971-981.

21. The honeybee antimicrobial peptide apidaecin differentially immunomodulates human macrophages, monocytes and dendritic cells / R. Tavano, D. Segat, M. Gobbo [et al.] // J. innate immun. – 2011. – Vol. 3, №. 6. – P. 614-622.

22. Hydrodynamic hunters / H. Jashnsaz, Juboori M. Al., C. Weistuch [et al.] // Biophysical journal. – 2017. – Vol. 112, №. 6. – P. 1282-1289.

ДЖУМАНИЯЗОВА Г.М.

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ-  
SARS-CoV-2 У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ  
В ПОЛИКЛИНИКЕ г. УРГЕНЧА**

*Кафедра педиатрии*

*Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г. Ургенч  
Республика Узбекистан*

DZHUMANIYAZOVA G. M.

**MAIN CLINICAL SYMPTOMS OF VIRAL INFECTION-SARS-CoV-2 IN  
OUTPATIENT PATIENTS IN THE POLYCLINIC OF URGENCH**

*Department of Pediatrics*

*Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan*

**Введение.** В нашей статье представлена информация об инфекции SARS-CoV-2, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, до 11 февраля 2020 г. носившим временное название 2019-nCoV. Вспышка пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань в Китае, официальные сведения о которой были впервые опубликованы 31 декабря 2019 г. китайским офисом Всемирной организации здравоохранения, привлекла внимание не только узких специалистов, но и всей мировой общественности и 30 января 2020 г. была признана чрезвычайной ситуацией в здравоохранении, имеющей международное значение [1, стр 5]. Первые случаи заболевания были зарегистрированы 12 декабря 2019 г. в Китае, а 31 января 2020 г. было сообщено о случаях выявления данной инфекции на территории России у двух граждан Китая. Возбудитель инфекции новый коронавирус SARS-CoV-2, который ранее не выявлялся, был идентифицирован китайскими исследователями 7 января 2020 г.

**Цель работы:** систематизация информации о коронавирусной инфекции COVID-2019 с начала эпидемии до начала марта 2020 г.

Представлены общие сведения о коронавирусах, хроника эпидемии COVID-2019, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и оценка глобальной эпидемической ситуации. Приведены рекомендации национальных регуляторных органов и Всемирной организации здравоохранения по лечению заболеваний и септического шока, вызванных SARS-CoV-2, в том числе целевые значения системной гемодинамики у пациентов, перечень рекомендуемых лекарственных средств, способы их применения и ограничения фармакотерапии.

Что мы знаем о коронавирусах? Коронавирусы (Coronaviridae; лат. corona венец, венки + вирусы) – семейство РНК-содержащих вирусов средней величины, имеющих на поверхности характерные бахромчатые ворсинки; некоторые виды являются возбудителями острых респираторных заболеваний

человека [2, стр 7]. Коронавирусы - это один из возбудителей обычной ОРВИ. Они распространены повсеместно. Они поражают как животных, так и людей. В зоне умеренного климата пики вспышек коронавирусной инфекции приходится на зиму, хотя могут наблюдаться весной и осенью. Вероятность заболеть летом существенно ниже. Во время и после заболевания у человека формируется иммунитет коронавирусной инфекции, но со временем иммунитет ослабевает, и возможно повторное заражение инфекцией. В данной статье, говоря о коронавирусе и коронавирусной инфекции, мы будем называть его COVID-19 [3, стр 11]. COVID-19 это бета-коронавирус того же подрода, что и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), а также нескольких коронавирусов летучих мышей. Именно поэтому, исследовательская группа по таксономии вирусов, предложила назвать этот вирус SARS-CoV-2. Сегодня считается, что COVID-19 перешел к человеку от летучих мышей. Произошло ли это напрямую, или через промежуточного хозяина, доподлинно неизвестно. Инкубационный период коронавируса: длится до 14 дней. В исследовании 1099 пациентов с подтвержденным диагнозом средний инкубационный период COVID-19 составлял четыре дня. Моделирование в исследовании 181 пациента показало, что в 2,5% случаев симптомы развиваются в течение 2,2 дней, а 97,5% случаев в течение 11,5 дней [4, стр 8]. Средний инкубационный период в этом исследовании составил 5,1 дней. Пути передачи коронавируса. На сегодняшний день нет полного представления о путях передачи инфекции. Изначально считалось, что первое инфицирование произошло на рынке морепродуктов в провинции Ухань. Но с течением времени, подтвердился путь передачи от человека к человеку. Основной путь передачи коронавируса COVID-19 - контактный (контактно-капельный) [5, стр 9]. Больной или носитель, чихая и/или кашляя, распространяет частички слизи, в которых содержится вирус. Радиус разброса от человека в пределах 2х метров. В этом радиусе может произойти непосредственное заражение. [6, стр 2]. За границами этого радиуса, заражение происходит при контакте с зараженной поверхностью. Здоровый человек, прикоснувшись к зараженной поверхности, загрязняется вирусом. А в дальнейшем, прикоснувшись к лицу руками, человек переносит вирус на свои слизистые оболочки. [7, стр 11].

SARS-CoV-2(COVID-19) не воздушно-капельная инфекция? Нет, основной путь передачи коронавируса COVID-19 – контактный, капельное заражение возможно только в ограниченном радиусе вокруг распространителя инфекции. [8, стр 5]. При этом в воздухе капли с вирусом сохраняются короткое время. Можно ли заразиться коронавирусом от человека без симптомов? Да, такая вероятность существует, хоть и более низкая, чем вероятность заражения от больного COVID-19. [9, стр 7]. На вероятность заболеть (заразиться) влияет т.н. вирусная нагрузка, т.е. то, какое количество вируса получает здоровый человек. [10, стр 3]. В инкубационном периоде человек выделяет не столь значительное количество вирусов, как будучи больным. По всей видимости, на вероятность заражения влияет время контакта. Чем короче контакт – тем ниже вероятность заразиться. [11, стр 9].

Симптомы коронавирусной инфекции. В сети встречаются публикации, в которых тот или иной симптом подается как важный или единственно верный при коронавирусной инфекции. [12, стр 6].

Нами ставилась задача проанализировать частоту основных симптомов у пациентов с подтвержденным коронавирусным заболеванием с 02.07.2020 до 02.09.2020 года при приеме амбулаторных больных на поликлинических условиях в городской поликлинике № 2 г. Ургенча Хорезмской области.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 60 пациентов. На приеме в течение 1 месяца выявлено 60 больных с подтвержденным коронавирусным заболеванием; мы наблюдали в течении месяца этих больных с разными симптомами и жалобами.

**Результаты и обсуждение.** Из всего контингента наблюдали: 1. У 59 больных – лихорадку (99%). 2. Сухой кашель – у 42 больных (70%). 3. Потеря аппетита – у 25 больных (41,6%) 4. Потеря чувства вкуса и обоняния зафиксирована у 29 больных (48%) 5. Слабость, утомляемость – у 42 больных (70%). 6. Боль в мышцах у 45% пациентов. 7. Одышка была у 22 больных (36,6%). 8. Кашель с мокротой в 27% случаев. 9. Головные боли у – 19 больных (31%). 10. Боль в горле – у 13 больных (21,6%). 11. Ринорея (слизистые выделения из носа) у 6 больных (10%). Средний возраст пациентов 48,6 лет. В дополнение к респираторным симптомам встречаются и желудочно-кишечные симптомы: тошнота и диарея у 26 больных (43,3%). Таким образом, наиболее распространенный симптом коронавирусной инфекции – лихорадка. Но уровень повышения температуры был вариабелен.

**Выводы.** Наиболее распространенный симптом коронавирусной инфекции – лихорадка. Симптоматика разнообразная и вариабельна у разных пациентов. У пожилых больных болезнь протекает тяжелее, сатурация падала до 86%. Им рекомендовано стационарное лечение.

### **Литература**

1. Al-Tawfiq, J. A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) / J. A. Al-Tawfiq, Z. A. Memish // Expert review of anti-infective therapy. – 2017. – № 3. – P. 269-275.

2. Всемирная организация здравоохранения. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 27.03.2020).

3. Давыдов, Д. Самые важные вопросы про коронавирус / Д. Давыдов, О. Кашубина // Т – Ж. – 2020. – URL: <https://journal.tinkoff.ru/news/coronavirus-questions/>(дата обращения: 27.03.2020).

4. CDC. Coronavirus (COVID-19). – URL : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html/> (дата обращения: 27.03.2020).

5. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) / J. Lei, J. Li, X. Li [et al.] // Pneumonia. Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 1. – P. 18.

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. – URL : [https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono\\_virus/punkt.php](https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php) (дата обращения: 27.03.2020).

7. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 pandemic. – URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en> (дата обращения: 27.03.2020).
8. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. – URL : <https://talk.ictvonline.org/> (дата обращения: 27.03.2020).
9. The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins. Coronavirus COVID-19 Global Cases. – URL : <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 13.04.2020).
10. Руководство по инфекционным болезням. Ч. 2. / Под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб., 2000. – 174 с.
11. The president's coronavirus guidelines for America. 15 days to slow the spread. – URL : <https://www.naco.org/sites/default/files/documents/15-Days-to-Slow-the-Spread.pdf>. (дата обращения: 27.03.2020).
12. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2 // J. Shi, Z. Wen, G. Zhong [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 368, № 6494. – P. 1016-1020.

ДУЛУШ В.Х.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ТРУДНЫХ ЖИЗНЕННЫХ СИТУАЦИЙ СТУДЕНТОВ**

*Кафедра нормальной физиологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.м.н., доцент И.Ю. Прокашко

DULUSH V.H.

## **CURRENT APPROACHES TO STUDYING DIFFICULT LIFE SITUATIONS OF STUDENTS**

*Department of Normal Physiology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: md, PhD, Associate Professor I.Y. Prokashko

**Введение.** В течение всей своей жизни человек сталкивается с множеством различных ситуаций. «Ситуация – это система объективных и субъективных элементов, объединяющихся в жизнедеятельности субъекта в определенный период времени» [1]. «Жизненная ситуация – это совокупность значимых для человека событий и связанных с ними потребностей, ценностей и представлений, влияющих на его поведение и мировоззрение в конкретный период жизненного цикла» [2]. Жизненные ситуации могут быть устоявшиеся, к которому личность привыкает, считает данные ситуации нормальными, и трудные или проблемные.

Трудная жизненная ситуация всякий раз показывает расхождение между тем, что человек хочет и что может сделать оказавшись в ситуации, где подвергается определенному дискомфорту. В таких ситуациях, как следствие, начинают возникать отрицательные эмоции, проявляющиеся за счет противоречия между суровой реальностью и выстроенных в голове ожиданий [3].

Трудная жизненная ситуация (ТЖС) – объективно нарушает нормальную жизнедеятельность человека, препятствует исполнению важных жизненных мотивов, порождает у разных возрастных групп эмоциональную нестабильность (напряжение, стресс), что в конечном счете отображается на здоровье человека как на психологическом, так и на физическом уровне [3].

Данная тема актуальна, так как в современном мире все больше порождается проблем, которые подчас требуют неотложного решения. Трудные жизненные ситуации студентов - одна из них. Информированность студентов о трудных жизненных ситуациях, о способах их преодоления – размыта и не точна, что способствует выбору менее рациональных решений. Умение преодолевать трудные жизненные ситуации нужны во многих сферах обыденной жизни.

#### **Материалы и методы исследования**

Анализ и обобщение литературных данных по клинической психологии, физиологии и социологии. Используются отечественные и зарубежные литературные источники, электронные ресурсы “Cyberleninka”, “PubMed”, “Medline”.

Среди авторов, занимавшихся изучением трудных жизненных ситуаций, можно назвать Е.В. Битюцкую, Б.С. Братусь, Л.Ф. Бурлачук, Ф.Е. Василюка, Е.Е. Данилову, К. Муздыбаева, М. Тышкову и др. Изучению проблемы эмоциональных состояний посвящены многие современные исследования С.В. Ковалева, Д. Магнуссона, А.В. Филиппова и др.

#### **Результаты и их обсуждение**

Е.В. Битюцкая [22], на основании «зависимости и независимости трудной жизненной ситуации от студента» выделила следующие типы переживания ТЖС

1. Объективные трудные жизненные ситуации – обстоятельства, на которые человек повлиять не может, ситуации, которые не зависят от индивидуальных возможностей личности (например, ограниченные возможности здоровья, инвалидность, сиротство, отсутствие материальной и финансовой поддержки);

2. Субъективные трудные жизненные ситуации – ситуации, с которыми человек может справиться самостоятельно (проблемы в семье и личной жизни, экзамены/экзаменационная сессия);

3. Объективные, возникающие по причине субъективности факторов, то есть обстоятельств жизни, возникающих в силу определенных действий/бездействий человека (неуспеваемость и проблема отчисления, неуспеваемость в учебе, проблемы в общежитии).

Второе основание типизации – факторы, оказывающие влияние на возникновение трудных жизненных ситуаций:

1. Биологический фактор – совокупность анатомических, морфологических, психических свойств человека, воздействие, которое связано непосредственно с ограниченными возможностями в плане здоровья человека (инвалидность, генетическая предрасположенность и другие проблемы со здоровьем);

2. Социальный фактор (окружающие люди, общественное мнение), связан с взаимоотношениями в обществе, как следствие вызывает дискомфорт в

результате отрыва от семьи, маргинальное состояние студенчества, как особой социально-демографической категории, неблагоприятные межличностные отношения с новым окружением;

3. Психологический фактор (особенности поведения, уровень конфликтности, особенности эмоционально-волевой и мотивационной сферы), это ситуации, которые могут вызывать проблемы в семье и личной жизни, проблемы в общежитии и неуспеваемость в учебе, неуспеваемость и проблема отчисления, экзамены/экзаменационная сессия.

Третье основание – в зависимости от индивидуальных переживаний, так как одинаковые обстоятельства жизни различными людьми могут восприниматься и переживаться по-разному в зависимости от мировоззрения.

1. Воспринимается ли ситуация как трудная. Восприятие этих ситуаций зависит от разности характера личности. Например, его/ее отношение к окружающим людям, к своей деятельности, к вещам, к самому себе.

2. Ситуация не воспринимается как трудная. Ситуации, относящиеся к данной категории, не вызывают у человека, находящихся в них отрицательных эмоций и фрустрирующих состояний. Наряду с прочими к ним относят: ограниченные возможности здоровья (инвалидность) и сиротство.

В настоящее время большое внимание исследований привлечено к вопросам социально-педагогического сопровождения студентов, находящихся в трудной жизненной ситуации [16]. В диагностическом эксперименте, проводимом Ф.О. Генадьевой [6] представлены результаты эмпирического исследования трудных жизненных ситуаций студентов. Студенты как особая социальная категория граждан оказывается наиболее уязвимой в период вхождения во взрослую самостоятельную жизнь, так как большинство студентов оказываются оторванными от дома, от непосредственной поддержки родных и близких, а значит, не могут самостоятельно выйти из возникающих трудных жизненных ситуаций, что ведет к появлению своеобразного барьера в адаптации.

И.В. Теплякова [7] представляет вопросы сопровождающие процессы адаптации студентов-первокурсников педагогического вуза и условия преодоления переживаемых ими стрессовых ситуаций в период адаптации. Психологический тренинг открывает широкие возможности для овладения студентами-первокурсниками копинг-стратегиями и приемами психической саморегуляции, что, в свою очередь, может способствовать эффективному предупреждению и успешному преодолению стрессовых состояний у студентов на начальном этапе обучения и формированию у них стрессоустойчивости.

В исследовательской работе С.Е. Федоровны [17] утверждается, что специально организованная в условиях образовательного процесса в вузе психологическая поддержка студентов с адаптивным способом выхода из трудных жизненных ситуаций является основным условием, способствующим успешной трансформации адаптивного способа в преобразующий. Программа психологической поддержки студентов с адаптивным способом выхода из трудной жизненной ситуации, разработанная и реализованная на основе принципов последовательности, системности и активной деятельности, является эффективным инструментом в формировании у испытуемых качеств, навыков, установок, в развитии способностей и умений, способствующих социальной

адаптации, актуализации собственных ресурсов и ценностных ориентаций, творческому подходу к решению нестандартных задач из различных сфер жизнедеятельности.

В статье И.В. Борисова, М.А. Нутрикова, Т.Н. Цыганкова [8] рассматриваются адаптационное поведение в трудных жизненных ситуациях. Чем выше у студентов показатели психометрического интеллекта, тем значимо чаще студенты прибегают к положительной переоценке трудной стрессовой ситуации, принимают на себя ответственность, планируют решение проблемы, т.е. демонстрируют конструктивные копинг-стратегии поведения и значимо реже дистанцируются от проблемы, т.е. не используют неконструктивную копинг-стратегию в трудных стрессовых ситуациях. Результаты исследования И.В. Борисова, М.А. Нутрикова, Т.Н. Цыганкова могут быть использованы в работе со студентами, направленной на выработку конструктивных способов совладающего поведения в трудных стрессовых ситуациях.

В исследовательской работе Е.Ф. Сердюковой [9] анализ результатов показывает, что студенческая молодежь использует преимущественно непродуктивные когнитивные, эмоциональные и поведенческие стратегии совладания с трудной жизненной ситуацией при значительном преобладании эмоциональных. Очевидно, что для улучшения качества жизнедеятельности студентам с преобладанием непродуктивных стратегий совладания с трудными жизненными ситуациями необходима специально организованная психологическая поддержка в образовательном пространстве вуза. От того, какие копинг-стратегии студенты используют в повседневной жизни, во многом зависит их психологическое благополучие, здоровье, успешность в личной жизни и профессиональной деятельности.

В исследовании В.Х. Дулуш, В.А. Курдина [10] выявлены возрастные и половые различия когнитивного оценивания трудных жизненных ситуаций студентами и школьниками.

Н.Н. Авраменко [11] утверждает, что для большинства студентов наибольшую трудность представляют ситуации одиночества и беспомощности: страх остаться без места жительства; инвалидность; потеря близкого человека; страх потери друга; смерть; страх потери имущества; участие в военных действиях; развод; алкоголизм близкого человека. Студенческая молодежь предпочитает активный вариант совладания, их действия ориентированы на достижение, на практическое изменение трудной ситуации. На копинг-стратегии студентов влияет акцентуация характера. Преобладание у студентов активных поведенческих стратегий в преодолении трудных жизненных ситуаций подчеркивается и другими исследователями [20].

В статье Н.И. Леонова, Х.Ф. Хасана [12] рассмотрено, что для иностранных студентов обучение в иноязычной среде является трудной жизненной ситуацией. Способность личности противостоять сложным жизненным ситуациям учитывает мобилизацию личностного потенциала, который, по мнению Д.А. Леонтьева, выступает как основа самодетерминации личности и может оказать влияние на разрешение возникающих проблем, выбор копинг-стратегий сложных жизненных ситуаций. С этим актуализируется проблема выявления условий, факторов, источников, потенциально обеспечивающих защищенность

личности в наиболее сложных жизненных ситуациях, и дают ей возможность посредством актуализации внутреннего резерва преодолевать трудные жизненные ситуации.

В исследовании проводимый Е.И. Периковой, В.М. Бызовой, А.Е. Ловягиновой [13] показывается, что исследование оценки в осведомленности, опыте использования и эффективности приемов саморегуляции согласуются между собой. Было показано, что выбор приемов саморегуляции связан с уровнем эмоционального интеллекта и стилями саморегуляции поведения.

В исследовательской работе Ю.Н. Владиславовича [14], на основе теоретического анализа и экспериментального подтверждения, демонстрируется результат, что в качестве ресурсов психологической защищенности студентов на фоне трудной жизненной ситуации выделяется ряд психологических характеристик: жизнестойкость (личностная основа преодоления трудных ситуаций), эмоциональный блок, когнитивный блок, поведенческий блок.

А.В. Кибальник в своем исследовании [15] доказывает, что для студентов справляться с собственными жизненными трудностями через позитивный опыт активного социально значимого поведения (волонтерское движение) ведет к оптимальному способу структурирования процесса совладания над трудностями. Моделирование рассматривается как оптимальный способ структурирования копинг-стратегий (совладания).

А.Н. Николаевна в своей исследовательской работе [18] выясняет, что высокий уровень развития рефлексивности не характерен для студентов. Большинство из студентов по всем типам рефлексии имеют показатели, соответствующие норме. Избегание проблем не характерно для студентов. С ростом уровня рефлексивности увеличивается вариативность используемых человеком копинг-стратегий. Показатели негативных типов рефлексии (интроспекция и квазирефлексия), если уровень их развития соответствует норме, не являются препятствием для реализации копинга, направленного на решение проблем, просоциальных стратегий преодоления и других.

В статье Т.Я. Решетова [19] указывается, что ситуация продолжительного неуспеха в учебной деятельности является трудной жизненной ситуацией. Переживание ситуации продолжительного неуспеха в учебной деятельности приводит к выбору конструктивных или деструктивных паттернов поведения, которые способствуют положительному или отрицательному результату выхода из данной ситуации. Внимательное отношение преподавателей вуза и сотрудников факультетов к используемым студентами паттернам поведения в трудной для них ситуации позволяет выявить их актуальную позицию и отношение к ситуации неуспеха в учебной деятельности, своевременно находить конструктивные подходы к оказанию необходимой помощи тем, кто в ней нуждается.

#### **Выводы.**

В современных условиях развития личности человека большое количество ситуаций можно отнести к трудным. Студенты как особая социальная категория оказывается наиболее уязвимой в период вхождения во взрослую самостоятельную жизнь. Разработка программ и планов социально-педагогического сопровождения студентов, находящихся в трудной жизненной

ситуации, должна быть одним из приоритетных направлений работы учебного заведения

### **Литература:**

1. Осухова, Н. Г. Психологическая помощь в трудных и экстремальных ситуациях: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Н. Г. Осухова. – 2-е изд., испр. – М.: Академия, 2007. – 288 с.
2. Кузина, И. Г. Теория социальной работы: учеб. пособие / И. Г. Кузина. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2016. – 175 с.
3. Бочарова, В. Г. Педагогика социальной работы / В. Г. Бочарова. – М.: Аргус, 1994. – 208 с.
4. Караковский, В. А. Практика школьных воспитательных систем / В. А. Караковский, Л. И. Новикова, Н. Л. Селиванова. – М.: Педагогическое общество России, 2000. – 256 с.
5. Киселёва, Т. Г. Социально-культурная деятельность / Т. Г. Киселёва, Ю. Д. Красильников. – М.: МГУКИ, 2004. – 539 с.
13. Филиппенко, О. Г. Трудные жизненные ситуации студентов, типизация, диагностика, социально педагогическое сопровождение / О. Г. Филиппенко // Научное сообщество студентов XXI столетия: сб. ст. по мат. VI междунар. студ. науч.-практ. конф. – 2019. – URL : <https://uchebnik-online.net/book/764-nauchnoe-soobshhestvo-studentov-xxi-stoletiya-gumanitarnye-nauki-materialy-vi-studencheskoj-mezhdunarodnoj-zaочноj-nauchno-prakticheskoy-konferencii/42-trudnye-zhiznennye-situacii-studentov-tipizaciya-diagnostika-socialno-pedagogicheskoe-soprovozhdenie.html> (дата обращения: 27.03.2020).
14. Теплякова, И. В. Формирование стрессоустойчивости как актуальная проблема студентов-первокурсников вуза / И. В. Теплякова // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2018. – Т. 7, № 1 (22). – С. 216-219.
15. Борисова, И. В. Взаимосвязь показателей интеллекта и стратегий копинг-поведения студентов / И. В. Борисова., М. А. Нутрикова., Т. Н. Цыганкова // Казанский педагогический журнал. – 2018. – № 1 (126). – С. 161-166.
16. Сердюкова, Е. Ф. Исследование стратегий совладания с трудной жизненной ситуацией на примере студенческой молодежи Чеченской республики // Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2015. – № 12 (209). – С. 145-151.
17. Дулуш, В. Х. Особенности когнитивного оценивания трудной жизненной ситуации школьниками и студентами медицинского университета / В. Х. Дулуш, В. А. Курдина. // Проблемы фундаментальной медицины и биологии : материалы Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (Кемерово, 18-19 дек. 2020 г.) / отв. ред. А.С. Сухих, Д. Ю. Кувшинов. – Кемерово :КемГМУ, 2020. – С. 79-81.
18. Авраменко, Н. Н. Представления студентов о трудных ситуациях и стратегиях совладающего поведения в них // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 147-152.

19. Леонов, Н. И. Копинг-ресурсы иностранных студентов в трудной жизненной ситуации / Н. И. Леонов, Х. Ф. Хасан. // Вестник Удмуртского университета. Серия: Философия. Психология. Педагогика. – 2019.– Т. 29, № 3. – С. 291-297.

20. Перикова, Е. И. Психическая саморегуляция студентов в трудных жизненных ситуациях / Е. И. Перикова, В. М. Бызова, А. Е. Ловягина // Вестник Вятского государственного университета. – 2019. – № 2. – 99-106.

21. Юдин, Н. В. Личностные ресурсы психологической защищенности студентов вуза в трудных жизненных ситуациях / Ю. Н. Владиславович // Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. – 2009. – № 98. – С. 317-320.

22. Кибальник, А. В. Модель обучения студентов конструктивным стратегиям преодоления трудных жизненных ситуаций / А. В. Кибальник // Вестник Бурятского государственного университета. Образование. Личность. Общество. – 2019.– № 2. – С. 59-65.

23. Филиппенко, О. Г. Трудные жизненные ситуации студентов: опыт эмпирического исследования, социально-педагогическое сопровождение / О. Г. Филиппенко, Е. А. Бурдуковская // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. – 2012. – № 2. – С. 43-46.

24. Сердюкова, Е. Ф. Психологическая поддержка студентов с адаптивным способом выхода из трудных жизненных ситуаций / Е. Ф. Сердюкова // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2013.– Т. 19, № 4. – с. 160-164.

25. Авраменко, Н. Н. Роль рефлексивных процессов в выборе стратегий совладания с трудными жизненными ситуациями у студентов / А. Н. Николаевна // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2016.– Т. 22, № 3. – 128-132.

26. Решетова, Т. Я. Особенности поведения студентов в ситуациях продолжительного неуспеха в учебной деятельности / Т. Я. Решетова // Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки. – 2020.– № 2 (835). – С. 204-218.

27. Формирование способов преодоления трудной жизненной ситуации в будущей профессиональной деятельности выпускников вуза средствами рефлексивных семинаров / А. Е. Каргина, И. С. Морозова, Е. А. Медовикова [и др.] // Science for Education Today. – 2020.– Т. 10, № 4. – С. 75-90.

28. Шерешкова, Е. А. Роль жизнеспособности в преодолении трудных жизненных ситуаций у будущих педагогов физической культуры / Е. А. Шерешкова, Е. А. Волгуснова, О. А. Спицына // Педагогическое образование в России. – 2019. – № 6. – С. 151-159.

29. Битюцкая, Е. В. Моделирование процесса совладания с трудной жизненной ситуацией / Е. В. Битюцкая, Е. А. Баханова, А. А. Корнеев // Национальный психологический журнал. – 2015. – № 2 (18). – С. 41-55.

ЕРЫКАЛОВА С.П., РЕПНИЦЫН Г.М.  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ НАРОДНОЙ  
МЕДИЦИНЫ ПРИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

*Кафедра фармакологии и фармации  
Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск*  
Научные руководители: д.м.н., профессор Н.А. Назаренко;  
к.м.н., доцент Е.В. Тихонова

ERYKALOVA S.P., REPNITSYN G.M.  
**EFFECTIVENESS OF TRADITIONAL MEDICINE USAGE FOR COLDS**

*Department of Pharmacology and Pharmacy  
Northern State Medical University, Arkhangelsk*  
Supervisors: MD, PhD, Professor N.A. Nazarenko;  
PhD, Associate Professor E.V. Tikhonova

**Введение.** Простудные заболевания или острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенная патология дыхательных путей. Данной инфекцией заболевали еще наши предки много веков назад и в качестве лекарства использовали различные природные средства. К таким средствам, которыми пользуются многие люди и в наши дни, относятся малина, чеснок, шиповник, клюква, лимон, этиловый спирт, мёд.

**Цель** данного исследования – объяснить терапевтический эффект и обоснованность применения данных средств народной медицины.

**Материалы и методы**

При написании литературного обзора была использована учебная, а также отечественная и иностранная научная литература за 2016-2020 годы, размещённая в научной электронной библиотеке eLibrary и поисковой системе научных публикаций Google Scholar. Также были использованы данные из Государственного реестра лекарственных средств.

**Результаты и обсуждение**

К наиболее частым возбудителям острых респираторных вирусных инфекций относятся: вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус, риновирус, аденовирус, некоторые энтеровирусы. Попадая на слизистую оболочку верхних дыхательных путей воздушно-капельным путем, возбудители адсорбируются на дыхательных эпителиоцитах, проникая в них, где происходит транскрипция вирусных нуклеиновых кислот и экспрессия вирусных белков. Вирус оказывает на дыхательные эпителиоциты цитопатическое действие, приводя к гибели клеток. Погибшие эпителиоциты поглощаются макрофагами и дендритными клетками, в которых запускается каскад реакций, активирующих через транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-8(IL-8), интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ )) и интерферона типа I (IFN I). IFN I вызывает деградацию вирусной РНК, препятствует репликации вирусов. В дендритных клетках фрагменты вирусных белков встраиваются в молекулы главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС-I) для презентации антигена CD8<sup>+</sup> - лимфоцитам и в молекулы главного

комплекса гистосовместимости II типа (MHC-II) для презентации антигена CD4<sup>+</sup> - лимфоцитам. CD8<sup>+</sup> - лимфоциты лизируют инфицированные клетки. CD4<sup>+</sup> - лимфоциты, распознавшие антиген, дифференцируются в Т лимфоциты – хелперы 1 и 2 типа (Th1- и Th2-клетки). Th1-клетки секретируют IL-2, поддерживающий дифференцировку активированных CD8<sup>+</sup> - лимфоцитов, и IFN $\gamma$ , активирующий натуральные киллеры (NK- клетки) и макрофаги. Th2-клетки синтезируют IL-4, активируя тем самым В-клетки, способствуют их дифференцировке в плазматические клетки. Последние синтезируют антитела, обладающие эффективной нейтрализующей способностью в отношении внеклеточных вирусов. Также инфицированные клетки экспрессируют на своей поверхности стрессорные белки. Их распознают клетки из субпопуляции лимфоцитов, экспрессирующих как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены (NKT- клетки), и синтезируют в ответ на это IFN $\gamma$ . IFN $\gamma$  активирует NK- клетки, осуществляющие цитоллиз клеток-мишеней. Также макрофаги продуцируют ряд медиаторов воспаления. К ним относятся гидролитические ферменты и активные формы кислорода (вызывают тканевое повреждение, повышение сосудистой проницаемости), оксид азота (II) (NO) (снижает репликацию вирусов, вызывает вазодилатацию), эйкозаноиды. Эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и простациклины) синтезируются в клетках из арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, образуется из фосфолипидов мембран клеток под влиянием фермента фосфолипазы A<sub>2</sub>. Фосфолипаза A<sub>2</sub> содержится в лизосомах и высвобождается из них при их повреждении, что происходит при вирусной инфекции. Все вышеперечисленные медиаторы воспаления действуют как в месте их выделения, так и системно, попав в кровоток. Именно они обуславливают клинику ОРВИ: боли и першение в горле (гиперальгетический и раздражающий эффект при воздействии медиаторов воспаления на нервные окончания, сдавление нервных окончаний отечными тканями), гиперемию (в связи с вазодилатацией) и отечность (в связи повышением проницаемости сосудистой стенки и гипертрансудацией плазмы в периваскулярное пространство) задней стенки глотки и зева, лихорадку (воздействие простагландинов на температурный центр), слизистые выделения из носа (гиперсекреция слизи бокаловидными клетками слизистой носа), заложенность носа (повышение проницаемости сосудистой стенки и гипертрансудация плазмы в периваскулярное пространство, его отечность) [2,3].

Вышеописанные проявления ОРВИ доставляют выраженный дискомфорт, поэтому при их появлении люди стараются их устранить. Много веков назад, еще задолго до появления науки «фармакология», наши предки эмпирическим путем обнаружили, что чеснок, шиповник, клюква, лимон, этиловый спирт, мёд значительно облегчают состояние при данном недуге. Позже этому нашлось научное объяснение.

Методом хроматографии было выявлено, что плоды малины (*Rubus idaeus*) [6] богаты полифенолами, среди которых преобладают эллаговая кислота и сангвинин-Н6. Эти вещества инактивируют транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, тем самым блокируя синтез провоспалительных цитокинов. Также в *Rubus idaeus* содержится салициловая кислота, обладающая жаропонижающим,

болеутоляющим и противовоспалительным действием. Это достигается за счет неселективного ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и, следовательно, подавления синтеза простагландинов, тромбоксанов и простаглицлинов, что приводит к снижению выраженности лихорадки и катаральных явлений. Также в 100 граммах плодов малины содержится половина суточной нормы витамина С, который, как известно, участвует в нейтрализации свободных радикалов, вызывающих повреждение тканей. Люди при простуде употребляют малину в виде варенья с горячим чаем. Противовоспалительные свойства малины в данном случае минимальны, терапевтический эффект в большей степени основан на усилении потоотделения, а, следовательно, снижении температуры тела и выведении с потом вредных веществ из организма. Противовоспалительный эффект выражен у настоя из листьев малины. Для его приготовления необходимо измельчить листья малины до размера частиц не более 5 мм, поместить в кипящую воду на 10 минут. Далее, согласно правилам, настой следует охладить в течение 40 минут и процедить через два слоя марли. Принимать внутрь. Срок годности настоя не более 2 дней при температуре +4°C. Малину не рекомендуется употреблять людям с индивидуальной непереносимостью этой ягоды, людям с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (при ингибировании ЦОГ прекращается синтез простагландина E<sub>2</sub>, обладающего гастропротективным действием), аспириновой бронхиальной астмой (при ингибировании ЦОГ усиливается синтез лейкотриенов, что приводит к бронхоконстрикции) [1,5,6].

Терапевтическое действие чеснока (*Allium sativum*) [8] обусловлено серосодержащими веществами, такими как аджоены, диаллилтрисульфиды, аллицин (образуется из аллиина при повреждении паренхимы чеснока). Эти вещества обеспечивают противовирусное действие чеснока в отношении вируса гриппа В, риновируса человека 2-го типа, вируса парагриппа 3-го типа, коронавируса за счет связывания с тиольными группами вирусных РНК-полимераз и блокирования репликации вируса. Фенольные соединения в чесноке обладают выраженной антиоксидантной способностью, активируя супероксиддисмутазу, фермент, нейтрализующий свободные радикалы, и, наоборот, ингибируя НАДФН-оксидазу, фермент, в реакциях с участием которого образуются супероксиды. Аллицин инактивирует транскрипционный фактор NF-κB, тем самым снижая экспрессию провоспалительных цитокинов. Также следует отметить антибактериальное действие аллицина, что важно для предотвращения присоединения бактериальной инфекции и развития осложнений ОРВИ. Аллицин эффективен в отношении золотистого стафилококка (в том числе его метициллинрезистентных штаммов), синегнойной палочки, микобактерий. Антибактериальная активность обусловлена взаимодействием с ферментами, содержащими тиольные группировки, например, РНК-полимеразой и алкогольдегидрогеназой. А поскольку данные ферменты есть и в клетках организма человека, то нарушения метаболизма могут происходить и в них. Аллицин образуется из аллиина только при условии повреждения паренхимы чеснока. Поэтому рекомендуется рассасывание в ротовой полости нарезанных зубчиков чеснока для местного противовоспалительного, противовирусного и антибактериального эффектов.

Настои и отвары из чеснока не применяются, поскольку основное действующее вещество аллицин разрушается при термической обработке. Поэтому лучше использовать чесночные настойки. Для этого чеснок измельчают до кашицеобразного состояния, потом заливают 40-95% этиловым спиртом, дают настояться в темном месте при комнатной температуре 7 дней (периодически флакон с настойкой следует покачивать). Несколько капель настойки употребляют внутрь после еды. Чеснок противопоказан при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатите (чеснок раздражает слизистую оболочку желудка и стимулирует секрецию соляной кислоты, усугубляя течение данных заболеваний), эпилепсии, а также людям, имеющим аллергию на чеснок. Не рекомендуется употребление чеснока лактирующим женщинам (молоко приобретает специфический привкус). Следует с осторожностью принимать чеснок людям с пониженной свертываемостью крови (компоненты чеснока повышают фибринолиз). Чесночные настойки противопоказаны тем, кто имеет алкогольную зависимость [1,8,12].

Шиповник (род *Rosa*) [11] богат полифенолами (катехин, кверцетин, галловая кислота), витаминами С, Е, а также каротиноидами ( $\beta$ -каротиноид, ликопин,  $\beta$ -криптозантин, рубизантин, лютеин). Все вышперечисленные вещества нейтрализуют свободные радикалы, предотвращая их повреждающее действие. Также в шиповнике содержатся тритерпеновая кислота, урсоловая кислота, олеаноловая кислота и бетулиновая кислота, которые ингибируют транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и активность ЦОГ, снижая выраженность симптомов воспаления. Из плодов шиповника можно изготавливать сборы путем измельчения и высушивания плодов. В последующем из сборов можно заваривать чай. Настои изготавливать не рекомендуется, т.к. витамин С, которым так богат шиповник, разрушается при кипячении. Можно изготавливать шиповниковые настойки. Противопоказанием к употреблению шиповника относят его индивидуальную непереносимость. Шиповниковые настойки противопоказаны тем, кто имеет алкогольную зависимость. Следует принимать шиповник с осторожностью людям с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аспириновой бронхиальной астмой [1,9,11].

Клюква (*Vaccinium oxycoccos*) [14]– природный источник аскорбиновой кислоты и фенольных соединений, таких как антоцианы, флавоноиды, проантоцианидины. Эти вещества обладают антиоксидантными свойствами, нейтрализуя свободные радикалы. Кверцетин, флавоноид, содержащийся в клюкве, обеспечивает противовоспалительные свойства данной ягоды за счет снижения продукции цитокинов в макрофагах, снижения экспрессии мРНК ЦОГ-2 и ингибирования TNF- $\alpha$  зависимой активации NF- $\kappa$ B. Проантоцианидины предотвращают адгезию золотистого стафилококка, что имеет важное значение в профилактике бактериальных осложнений ОРВИ. При ОРВИ рекомендуется употреблять клюкву в виде клюквенного морса. Для его приготовления необходимо вскипятить воду, подождать, когда она остынет до температуры 60°C (чтобы предотвратить разрушение аскорбиновой кислоты), и только потом добавить туда растолченную клюкву. Клюкву следует употреблять с осторожностью людям с гипотонией (т.к. ингибируется

ангиотензинпревращающий фермент), и не рекомендуется употреблять вовсе людям, имеющим индивидуальную непереносимость клюквы. Клюквенные настойки противопоказаны тем, кто имеет алкогольную зависимость [14].

Лимон (*Citrus limon*) [10] содержит флавоноиды, фенольные кислоты, аскорбиновую кислоту. Данные вещества обладают антиоксидантным эффектом. Также в лимоне содержатся лимонноиды. Лимонноиды обеспечивают противовоспалительный эффект, который обусловлен ингибированием следующих патогенетических механизмов: миграции макрофагов, продукции NO, транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Поскольку на фоне ОРВИ могут активироваться вирусы простого герпеса, и на губах могут появляться герпетические высыпания, следует отметить противовирусную активность эфирных масел лимона в отношении вируса простого герпеса. Принимать лимон можно в сыром виде и в виде лимонных настоек. Лимон не следует употреблять людям с гиперацидным гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитом, а также тем, кто имеет гиперэргическую реакцию на цитрусовые. Лимонные настойки противопоказаны тем, кто имеет алкогольную зависимость [10].

Мёд содержит 80-85% углеводов, 15-17% воды, 0,3% белков, 0,2% аминокислот, фенолов, витаминов, ферментов пчел. Фенольные соединения обеспечивают антиоксидантные свойства путем нейтрализации активных форм кислорода. Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обуславливает противовоспалительное действие. Также мёд обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа. Выявлена противомикробная активность мёда, особенно мёда Манука. Считается, что это достигается за счет высокой осмолярности мёда ввиду высокого содержания в нем углеводов, также за счет низкой pH, что препятствует выживанию бактерий. Также антимикробная активность объясняется наличием в мёде фермента, способствующего превращению глюкозы в глюконовую кислоту с образованием перекиси водорода, которая и оказывает бактерицидное действие. Следует отметить, что мёд обладает широким спектром противомикробного действия, и к нему не формируется резистентность у бактерий. Противомикробное действие важно для профилактики бактериальных осложнений ОРВИ. Мёд рекомендуется употреблять внутрь, медленно рассасывая, по 1 чайной ложке 3 раза в сутки. Мёд противопоказан больным сахарным диабетом, гиперацидным гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аспириновой бронхиальной астмой, а также людям с аллергической реакцией на него [7,13].

Терапевтические свойства этилового спирта объясняются его антисептическим действием. С целью уничтожения патогенных бактерий и вирусов, находящихся в ротовой полости, рекомендуется полоскание, орошение горла спиртом без употребления внутрь. Кроме того, обтирания этиловым спиртом за счет быстрого его испарения с поверхности кожи помогают сбросить температуру при гипертермии, даже когда нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) бессильны. Для полосканий или орошений горла следует использовать этанол в концентрации не превышающей 5%. Противопоказаниями являются гиперчувствительность и алкоголизм [1].

Резюмируя все вышесказанное, малина, чеснок, шиповник, клюква, лимон и мёд оказывают терапевтическое действие за счет нейтрализации свободных радикалов, уменьшения их повреждающего действия и подавления развития воспаления. Также имеется противовоспалительное действие, которое достигается за счет снижения миграции макрофагов, продукции ими NO, также за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и подавления синтеза простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и за счет ингибирования транскрипционного фактора NF-κB и подавления продукции провоспалительных цитокинов.

#### **Выводы.**

Таким образом, применение таких средств народной медицины как малина, чеснок, шиповник, клюква, лимон, этиловый спирт и мёд при простудных заболеваниях вполне обосновано. Лучше использовать данные продукты не по отдельности, а в комплексе. Особенно хороши данные средства в целях профилактики ОРВИ. Если заболевание уже развилось, то лечение должно быть комплексным и включать не только использование народных средств, но и в обязательном порядке прием таких групп фармакологических препаратов, как противовирусные средства, препараты интерферонов, НПВС и другие.

#### **Литература**

1. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 23.06.2021).
2. Новицкий, В. В. Патолофизиология : учебник / В. В. Новицкий, О. И. Уразова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 896 с.
3. Харкевич, Д. А. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 760 с.
4. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
5. Ponder, A. Phenolics and Carotenoid Contents in the Leaves of Different Organic and Conventional Raspberry (*Rubus idaeus* L.) / A. Ponder, E. Hallmann // *Cultivars and Their In Vitro Activity. Antioxidants (Basel)*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 458.
6. Burton-Freeman, B. M. Red Raspberries and Their Bioactive Polyphenols: Cardiometabolic and Neuronal Health Links / B. M. Burton-Freeman, A. K. Sandhu, I. Edirisinghe // *Adv. Nutr.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 44-65.
7. Ponder, A. Phenolics and Carotenoid Contents in the Leaves of Different Organic and Conventional Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Cultivars and Their In Vitro Activity / A. Ponder, E. Hallmann // *Antioxidants (Basel)*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 458.
8. Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits : A Review / D. Cianciosi, T. Y. Forbes-Hernández, S. Afrin [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, № 9. – P. 2322.
9. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.) : A Review / G. El-Saber Batiha, A. Magdy Beshbishy, L. G Wasef [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 872.
10. Therapeutic Applications of Rose Hips from Different Rosa Species / I. Mármol, C. Sánchez-de-Diego, N. Jiménez-Moreno [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 1137.

11. Klimek-Szczykutowicz, M. Citrus limon (Lemon) Phenomenon-A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies / M. Klimek-Szczykutowicz, A. Szopa, H. Ekiert Plants (Basel). – 2020. – Vol. 9. № 1. – P. 119.
12. Koczka, N. Total Polyphenol Content and Antioxidant Capacity of Rosehips of Some *Rosa* Species / N. Koczka, É. Stefanovits-Bányai, A. Ombódi // Medicines (Basel). – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 84.
13. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data / R. Rouf, S. J. Uddin, D. K. Sarker [et al.] // Trends Food Sci Technol. – 2020. – Vol. 104. – P. 219-234.
14. Honey: Single food stuff comprises many drugs / S. U. Khan, S. I. Anjum, K. Rahman [et al.] // Saudi J Biol Sci. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 320-325.
15. Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) / T. Jurikova, S. Skrovankova, J. Mlcek[et al.] // Molecules. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 24.

ИВАНОВА М.А., ИСАЕВА М.А.

**НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ,  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.м.н., доцент О.С. Малышенко

IVANOVA M.A., ISAEVA M.A.

**UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS, CURRENT STATE OF THE PROBLEM**

*Department of Propaedeutics of Internal Diseases*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.S. Malysenko

**Введение.** Термин «недифференцированный артрит» (НДА) был впервые введен Лейденской клиникой раннего артрита (Нидерланды) [1]. НДА - воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям ревматоидного артрита (РА) или какого-либо другого заболевания. НДА может выступать в качестве первичного диагноза раннего артрита или представлять нозологическую форму суставного процесса у конкретного пациента на протяжении многих лет. Диагноз НДА является диагнозом исключения, что в свою очередь приводит к позднему началу обоснованного лечения. Поэтому все случаи НДА должны рассматриваться как потенциальные случаи персистирующего воспалительного артрита, среди которых наибольшее значение имеет РА [1]. Возможны и другие неблагоприятные исходы НДА, такие как, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит и подагрический артрит. РА является самым частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных

заболеваний человека, что и определяет его медицинское и социально-экономическое значение. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2].

По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА [3]. Важно отметить, что изменить отдаленные исходы НДА возможно только при своевременной диагностике и начале лечения на ранних стадиях развития заболевания. Анализ отечественных и зарубежных источников литературы позволит обобщить современные тенденции диагностики и лечения НДА.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен анализ публикаций за период с 2011 по 2021 гг. в информационных системах: E-library, PubMed, HINARY, Cochrane.

#### **Результаты**

Этиология НДА на сегодняшний день не известна, что не позволяет отнести данное заболевание к определенной нозологической группе. На данный момент изучены основные механизмы развития НДА, которые носят аутоиммунный характер, что делает его схожим с РА, в том числе и по клинической картине, особенно на ранних стадиях заболевания. В плане дифференциальной диагностики при НДА в первую очередь необходимо исключить РА, так как его клиническая картина на ранних стадиях может отличаться от классического течения заболевания. С этой целью необходимо проводить специфические иммунологические тесты, такие как определение ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Необходимо помнить о том, что диагностические тесты на РФ и АЦЦП хотя и являются высокоспецифичными, но могут быть положительными и при ряде других заболеваний. Так Singh U. с соавт. при обследовании 33-х пациентов с НДА, 19-ти из которых в дальнейшем был верифицирован «неревматический» диагноз (гипертиреоз, гипотиреоз, туберкулезный артрит, посттравматический артрит, пневмония, варикозное расширение вен нижних конечностей, шейный спондилит) установили, что все пациенты были позитивны по АЦЦП и 62,5% по РФ [4]. Полученные данные еще раз подтверждают то, что дифференциальная диагностика НДА крайне затруднена.

Одной из проблем современной ревматологии является поиск специфичных биомаркеров, которые бы позволили диагностировать заболевание на ранних стадиях. По данным Ланиной С.В. с соавт. информативными прогностическими биомаркерами НДА являются экспрессия гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и поляризация макрофагов в синовиальной жидкости. GM-CSF – цитокин полипептидного строения, стимулирующий рост и дифференцировку гематопоэтических клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов); напрямую участвует в возникновении Th1-зависимого иммунного ответа, развитии аутоиммунных заболеваний и атопического воспаления. Макрофаги, в свою очередь, ингибируют процесс воспаления, переносят аутоантигены, фагоцитируют иммунные комплексы, активно принимают участие в заживлении ран и удалении омертвевших клеток [5]. Fuentelsaz-Romero S. с соавт., исследуя синовиальную жидкость пациентов с

НДА и РА при помощи многоцветной иммунофлуоресценции, установили, что GM-CSF высоко экспрессируется в CD90<sup>+</sup>FAP<sup>+</sup> синовиальных фибробластов, CD90<sup>+</sup> активированного эндотелия и CD163<sup>+</sup> макрофагов при различных типах артрита, но плотность поляризации макрофагов CD163<sup>+</sup> была значительно выше именно при НДА, а не при РА. Полученные результаты подтверждают, что GM-CSF и поляризация макрофагов могут рассматриваться как специфические биомаркеры и являться потенциальной терапевтической мишенью не только при РА, но также и при НДА [6].

В каком же случае врач-ревматолог может поставить диагноз НДА? В том случае, когда клиническая картина дебюта суставного синдрома (боль, припухлость, скованность, гиперемия и гипертермия в области сустава) схожа с РА или другим ревматическим заболеванием, но не соответствует критериям диагноза ACR/EULAR. Критерии ACR/EULAR, включающие в себя клинические проявления, лабораторные данные, а также длительность заболевания, оцениваются баллами, по итогам подсчёта которых, можно выставить предварительный, но не окончательный диагноз. Предложенная балльная система позволяет диагностировать раннюю форму РА (в первые 3 - 6 месяцев развития заболевания) [7,8].

Для уточнения диагноза необходимо использовать инструментальные методы диагностики, таких как рентгенография, МРТ и УЗИ суставов. Обзорные рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп необходимо проводить при первичном обследовании пациента и в динамике, с целью оценки прогрессирования заболевания. МРТ позволяет выявить до рентгенологические признаки поражения суставов и периартикулярных тканей, такие как, отёк костного мозга, синовит и теносиновит. Проведение УЗИ суставов дает возможность определить степень утолщения синовиальной оболочки, признаки теносиновита, изменения контура поверхности сустава, и самое главное, наличие выпота в суставе.

Еще одной не менее важной проблемой является лечение пациентов с НДА. Этиотропной терапии заболевания на данный момент не существует. На начальных этапах пациентам рекомендуют назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, а также базисных противовоспалительных препаратов: метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина. При отсутствии должного эффекта, рассматривают возможность назначения препаратов генно-инженерной биологической терапии, которые избирательно воздействуют на отдельные компоненты воспалительного процесса [3,8].

Немедикаментозное лечение включает постоянную физическую активность и диету. Лечебная физкультура и различные виды физической нагрузки необходимы для благоприятного течения заболевания. Регулярные упражнения поддерживают подвижность суставов, предотвращают возникновение анкилозов и мышечных атрофий. В рационе должно присутствовать достаточное количество белка, особенно животного происхождения, это связано с тем, что в организме активно протекает воспаление и нарушение структуры костной и хрящевой ткани, а на борьбу с этими процессами уходит значительная часть белков (синтез антител, гормонов, ферментов, сам белок является строительным материалом и т.д.). Жаренные,

острые и соленые блюда, усиливающие воспалительные процессы в организме, за счёт раздражения слизистых ЖКТ и нарушающие нормальное переваривание белка, рекомендуют исключить из рациона. Необходимо употреблять свежие овощи и фрукты, так как в них содержится большое количество витаминов и микронутриентов [3].

По данным различных авторов частота трансформации НДА в РА составляет от 13 до 54%, а у 20-60% пациентов заболевание заканчивается выздоровлением [9,10]. Для изучения исходов НДА Лейденской клиникой было предложено правило прогнозирования развития РА. В исследование было включено 587 пациентов с недавно установленным диагнозом НДА. В течении года оценивали девять переменных (по шкале баллов от 0 до 14): пол, возраст, длительность утренней скованности, количество болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка, наличие РФ и АЦЦП. После всех подсчетов, определяли средний балл, и если он был меньше 5, то вероятность развития РА – низкая. Если балл больше 8, то риск развития РА в течение первого года высокий и необходимо рассмотреть вопрос об инициации терапии противоревматическими препаратами у данного пациента [9].

### **Обсуждение**

Ранняя диагностика любого заболевания является ключом к оптимальному терапевтическому успеху, особенно у пациентов с хорошо изученными факторами риска неблагоприятных исходов. Больные с НДА требуют регулярного активного наблюдения. Зачастую для уточнения нозологической формы заболевания необходимо многомесячное наблюдение и многократные повторные обследования больного в динамике, поскольку верификация диагноза, по современным представлениям, является основой для грамотного обоснования патогенетической терапии. Важным моментом при НДА является определение АЦЦП, особенно у больных, серонегативных по РФ. Кроме того, обсуждается роль и других биомаркеров, таких как, экспрессия GM-CSF и поляризация макрофагов в синовиальной жидкости.

В настоящее время все национальные и международные ассоциации ревматологов в качестве «золотого стандарта» лечения РА рекомендуют назначение метотрексата. При лечении пациентов с НДА метотрексат также является препаратом первой линии, но врачи нередко избегают его назначения, что приводит к несвоевременному началу патогенетической терапии заболевания.

Обсуждая критерии прогнозирования исходов НДА, следует отметить, что ни один отдельно взятый показатель не дает возможности точно предсказать развитие РА у больных с НДА. Пациентов с признаками формирования персистирующего воспалительного заболевания суставов и тенденцией к деструктивному поражению, фактически предлагается вести как больных с ранним РА. Подобная тактика позволит достичь ремиссии заболевания, замедлить прогрессирование повреждений суставов и уменьшить вероятность инвалидизации пациентов.

### **Выводы.**

Высокий уровень заболеваемости НДА коррелирует с потребностью в квалифицированной помощи и эффективном лечении пациентов. Ранняя

диагностика заболевания позволит ускорить процесс выздоровления, а также снизить процент инвалидизации больных. А правильно подобранная терапия снизит риск развития осложнений и обеспечит более комфортную жизнь больного.

### **Литература**

1. Волкова, М. В. Недифференцированный артрит: возможности прогнозирования исходов на основе оценки сывороточной дезоксирибонуклеазной и гиалуронидазной активности / М. В. Волкова // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 52-53.
2. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10055. – P. 2023-2038.
3. Ассоциация ревматологов России. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. – 2018. – URL : [http://www.chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit\\_2018g..pdf](http://www.chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit_2018g..pdf) (дата обращения 28.06.2021).
4. IgG RF and anti-CCP2 antibody can be positive in undifferentiated arthritis due to streptococcal infection, hepatitis B virus, tuberculosis, trauma and hypothyroidism: a preliminary study / U. Singh, P. Verma, P. Bhagat [et al.] // Rheumatology International. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 2687-2690.
5. Ланина, С. В. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С. В. Ланина, И. Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-5. – С. 930-935.
6. GM-CSF Expression and Macrophage Polarization in Joints of Undifferentiated Arthritis Patients Evolving to Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis / S. Fuentelsaz-Romero, A. Cuervo, L. Estrada-Capetillo [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – № 11. – 613975P.
7. Нехайчик, Т. А. Современные аспекты диагностики, тактика ведения пациентов с недифференцированным артритом / Т. А. Нехайчик, А. С. Рудой, А. А. Бова // Eurasian Journal of Internal Medicine. – 2014. – № 1. – С. 24-28.
8. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen, R. B. M. Landewé, J. W. J. Bijlsma [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2020. – Vol. 79, № 6. – P. 685-699.
9. Validation of a Prediction Rule for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis in Patients with Recent Onset Undifferentiated Arthritis / Z. Bedrán, C. Quiroz, J. Rosa [et al.] // International Journal of Rheumatology. – 2013. – 2013. – 548502.
10. Early treatment in early undifferentiated arthritis / I. Olivieri, P. Sarzi-Puttini, S. Bugatti [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2012. – Vol. 11, № 8. – P. 589-592.

КАХЛЕРОВА Т.А., КРАВЧУК Э.С.

### **COVID-19 КАК ПРИЧИНА НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

*Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии  
Тверского государственного медицинского университета, г. Тверь*

KAKHLEROVA T.A., KRAVCHUK E.S.  
**COVID-19 AS A CAUSE OF NEPHROLOGICAL COMPLICATIONS**  
*Department of Microbiology and Virology with the Course of Immunology*  
*Tver State Medical University, Tver*

**Введение.** В настоящее время мировое сообщество столкнулось с новым инфекционным заболеванием, имеющим не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение – пандемией COVID-19. Как известно, новый штамм коронавируса вызывает у людей опасное инфекционное заболевание, наиболее часто проявляющееся интерстициальной пневмонией. Но все больше опубликованных данных указывает на то, что SARS-CoV-2 проникает и в другие части организма такие, как сердце, сосуды, печень, кишечник, почки, - и вызывает мультисистемные эффекты, последствия которых разрушительны [2].

В последнее время врачи разных стран стали отмечать, что среди зараженных резко возросло число людей с почечной недостаточностью. Так, в исследовании, опубликованном в апреле 2020г., китайскими специалистами было отмечено, что у 27% госпитализированных пациентов с COVID-19 были поражены почки 59% были изменения в анализах мочи. По данным Минздрава России, кроме больных хронической болезнью почек (ХБП), у 20-30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, развивается острая почечная недостаточность (ОПН), повышающая потребности в диализе. Однако, появление клинических признаков ОПН на фоне COVID-19 считают неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов, ведь около 50% из них погибают [1,2].

**Цель исследования** – провести анализ имеющихся научных публикаций для выявления особенностей влияния вируса SARS-CoV-2 на нефрологическую систему.

**Материалы и методы**

Проведен поиск современных зарубежных и российских источников литературы в электронной сети "Интернет" по базам данных: Cyberleninka, E-library, Medscape, PubMed, - по вопросам влияния коронавирусной инфекции на почки и рисков тяжелого течения болезни у людей с почечной недостаточностью. В работе руководствовались результатами исследований ученых из Китая, Великобритании, Италии, Австралии, США и России.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Пандемия COVID-19 продолжается на планете уже более года, но полной идентификации самого вируса SARS-CoV-2 и его влияния на организм ученые пока не достигли. Поэтому жизненно важно не только подробное и внимательное исследование вирусологами SARS-CoV-2 и его вариаций, но и понимание фундаментальных физиологических и иммунологических процессов, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19.

На данный момент неизвестно, поражает ли вирус нефрологическую систему напрямую или это побочный эффект заражения. Однако подтверждено, что люди с хроническими заболеваниями тяжелее переносят инфекцию, чем люди без сопутствующих заболеваний.

В связи с тем, что патогенез поражения почек при коронавирусной инфекции – многофакторный, существует несколько гипотез поражения.

### **1. Прямое цитопатическое поражение**

Данная гипотеза подтверждается обнаружением фрагментов коронавируса в моче у пациентов с COVID-19 методом полимеразной цепной реакции. По данным L. Peng и соавт. РНК SARS-CoV-2 присутствовала во всех типах исследованных образцов (соскобы из верхних дыхательных путей, кровь, моча, анальный соскоб), хотя не все типы образцов были положительными одновременно. Кроме того, при патологоанатомическом исследовании почки у 6 пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, выявили острый тубулярный некроз и массивную инфильтрацию лимфоцитов. По результатам световой микроскопии Su H. et al так же отметили у пациентов с COVID-19 диффузное повреждение проксимальных канальцев нефрона с признаками вакуольной дегенерации эпителиоцитов, и даже участки некроза. Последующий иммуногистохимический анализ микропрепаратов выявил накопление антигена вирусного нуклеокаспидного белка (NP) SARS-CoV-2 в почечных канальцах [5].

Иначе, имеются 2 основных предположения прямого поражения клеток почек: попадание вируса с кровью в мочу возникает при повреждении почечных канальцев вследствие "цитокинового шторма" либо вирус выделяется в мочу непосредственно из уротелия в связи с высоким числом рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек, в почечном тельце (подоцитах, мезангиальных клетках), в эндотелии капилляров сосудистого клубочка [2].

### **2. Иммуногенная**

В следствие того, что вирусная инфекция COVID-19 вызывает массивный выброс цитокинов, то происходит активации макрофагов и инфильтрации лимфоцитами паренхимы почки. У пациентов в разгар воспаления и «цитокиновой бури» происходит снижение фильтрационного давления и скорости клубочковой фильтрации, с параллельным уменьшением интенсивности почечного кровотока, что может привести к кардиоренальному синдрому 1-го типа и развитию ОПН с последующим развитием хронической болезни почек (ХБП) [5].

### **3. Сосудистая тромбэмболия**

В связи с тем, что SARS-CoV-2 связывается в человеческом организме со следующими клетками: эпителиоцитами дыхательных путей, эпителиальными альвеолоцитами, эндотелиальными клетками сосудов и альвеолярными макрофагами, - через рецептор-мишень ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2), эти клетки являются мишенью и для него. Инфицирование SARS-CoV-2 снижает экспрессию АПФ2 в этих клетках, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), оказывающей влияние на кровяное давление и водно-электролитный баланс, а также увеличивающей воспаление и проницаемость сосудов в дыхательных путях. В результате чего у инфицированных COVID-19 потенцируется образование тромбов в сосудах, что отрицательно отражается на почках, пронизанных сетью тончайших капилляров [6,8].

Однако, австралийские ученые полагают, что немалое значение имеет и -  
**4. аппаратная гипотеза** поражения почек - ведь риск развития почечной

недостаточности значительно повышают использование самих аппаратов ИВЛ у тяжелых ковид-пациентов. Также, немалую роль отводят и **5. лекарственному поражению** в связи с использованием в терапии коронавирусной инфекции нефротоксичных лекарственных препаратов (гидроксихлорохина, циклоспорина, аминогликозидов, цефалоспоринов) [7].

Поражение почек у пациентов с COVID-19 может проявляться как гематурия или протеинурия, первичный пиелонефрит, гломерулонефрит, ОПН, острое поражение почек (ОПП) с переходом в ХБП, которые предвещают более высокий риск смертности. Так, в Китае (в марте 2020 г.) были опубликованы результаты первого проспективного когортного исследования, в котором сообщалось о связи между заболеванием почек (или нарушением функции почек) и смертностью госпитализированных пациентов с COVID-19: около 13% пациентов умерших имели нарушения в нефрологической системе [6].

Результаты исследования Yang X. et al. выявили, что ОПН встречается у трети пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии. А при использовании модели случайных эффектов обнаружили, что встречаемость ОПН у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 составила 8,4%. Так же авторы отметили, что ОПН диагностировалась у таких пациентов чаще, чем заболевания сердца (23%) и печени (23%). 25% больных с ОПН на фоне коронавирусной инфекции нуждались в непрерывном гемодиализе, а 80% пациентов умерли в первую неделю поступления в стационар [7].

Независимыми факторами риска развития ОПП у больных с COVID-19 являются необходимость в механической вентиляции легких или вазопрессорной лекарственной терапии, а также пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

В исследовании Jamie S. et al. было выявлено, что у 37% ковид-инфицированных пациентов диагностировали ОПП, причем наблюдалась строгая ассоциация с дыхательной недостаточностью. Так, ОПП встречалось у 90% пациентов, находящихся на ИВЛ, тогда как среди других пациентов, только в 21,7% случаев. ОПП у пациентов с коронавирусной болезнью сопровождалось худшим прогнозом: 35% пациентов умерли на момент публикации результатов (середина мая 2020 года) [4].

Согласно исследованию Kissling S., более 40% ковид-пациентов имели признаки нарушения функции почек и у 5,1% развилось ОПП во время пребывания в стационаре. Причем, между стадиями ОПП и смертью наблюдалась связь с повышенным риском смерти в 4 раза среди пациентов с 3 стадией ОПП. Однако по результатам ретроспективного метаанализа выявили тенденцию к увеличению смертности пациентов с ОПП в 13 раз [3].

Анализ причин летальных исходов при коронавирусной инфекции, показал, что в основном это пациенты старше 60 лет, имеющие сопутствующие заболевания, которые способствуют развитию критических состояний с печальным финалом. А больные с ХБП являются группой особо высокого риска заражения COVID-19 и высокой летальности при развитии заболевания в связи с иммунодепрессией и склонностью к тяжелым инфекционным заболеваниям. Это связано с тем, что причиной ХБП являются основные популяционные болезни

(сахарный диабет, гипертензия, ожирение, атеросклероз), а также пожилой возраст. Эти группы больных отличаются.

Так, по данным Shahid Z. et al. смертность пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний составляла 1,4%, тогда как на фоне ХБП – 13,2%, что было сопоставимо с группой пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Тогда как Oyelade T. et al., зафиксировали смертельные случаи почти у каждого второго пациента с COVID-19 и ХБП. По мнению Zhou F. et al. появление клинических признаков ХБП на фоне болезни является плохим прогнозом выживаемости пациента [8].

#### **Выводы.**

Клинические проявления COVID-19 преимущественно представлены симптомами поражения дыхательной системы, но урогенитальным проявлениям и осложнениям следует уделять особое внимание. Мультисистемный подход к лечению имеет доказанное прогностическое значение и помогает правильно оценить тяжесть больного.

В настоящее время известно, что нефрологические поражения являются значительными факторами риска при инфицировании коронавирусной инфекцией и существует 5 основных гипотез развития поражения почек. Мониторинг функций нефрологической системы у пациентов с симптомами разной степени тяжести COVID-19 имеет большое значение, а экстренные меры для защиты функции почек и купирования "цитокинового шторма", может иметь решающее значение для улучшения состояния и благоприятного исхода болезни.

#### **Литература**

1. Коронавирус может поражать не только легкие, но и почки // BBC News. Русская служба. – 2020. – URL : <https://www.bbc.com/russian/news-52436380> (дата обращения: 11.03.2021)

2. Муркамилов, И. Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-цереброваскулярная система / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // The Scientific Heritage. – 2020. – № 46-3 (46). – С. 42-49.

3. Остерманн, М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема / М. Остерманн // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 82-95.

4. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 209-218.

5. SARS-CoV-2 Can Be Detected in Urine, Blood, Anal Swabs, and Oropharyngeal Swabs Specimens / L. Peng, J. Liu, W. Xu [et al.] // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 9, № 92. – P. 1676-1680.

6. Walls, A. C. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein / A. C. Walls // Cell. – 2020. – Vol. 6, № 183. – P. 1735.

7. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J/ Xu [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481.

8. Zhao, Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov / Y. Zhao // Am. J. Respirat. Critical Care Med. – 2020. – № 10. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1.full> (дата обращения: 16.03.2021).

КАДАШНИКОВА К.В., МИГУЛЬКО Д.А., КИРЮШИН П.С.  
**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
СУРФАКТАНТА В ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ  
ПРИ COVID-19**

*Кафедра патологической физиологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.м.н., доцент О.Л. Тарасова

KADASHNIKOVA K.V, MIGULKO D.A., KIRYUSHIN P.S.  
**PATHOPHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE INFLUENCE OF  
SURFACTANT ON PULMONARY TREATMENT IN COVID-19**

*Department of Pathological Physiology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.L. Tarasova

**Введение.** COVID-19 – новое эпидемическое инфекционное заболевание, характеризующееся сравнительно высокой контагиозностью и вероятностью развития жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной и полиорганной недостаточности. Эпидемия COVID-19 быстро распространилась по всему миру и в настоящее время охватывает 213 стран, в которых зарегистрировано более 1,6 млн заболевших, из которых на данный момент умерло более 90 000 человек. Специфическая этиотропная терапия COVID-19 отсутствует. Большие надежды возлагаются на инновационные способы лечения, в частности на использование природного ингаляционного сурфактанта, который, возможно, позволит снизить частоту перевода больных на ИВЛ и статистически значимо сократить летальность при тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

**Цель работы.** По данным научной литературы и клинических наблюдений изучить и проанализировать роль сурфактанта в патогенезе лёгочных нарушений при COVID-19, а также оценить перспективы использования препаратов на основе сурфактанта при лечении данного заболевания.

**Материалы и методы:** был проведён анализ медицинских статей, клинических рекомендаций и методических пособий за 2019-2021 г.г. по лечению SARS-CoV-2 и поиск информации о применении в лечении данного заболевания сурфактанта.

**Результаты и обсуждение:** Проникновение вируса в клетку определяется наличием в клетке специфических тропных рецепторов. Для SARS-CoV-2 это рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ 2) и трансмембранный гликопротеин CD147, которые экспрессируются в различных тканях, в том числе, в альвеоцитах. Как известно, существуют альвеоциты I и II типа, одной их функций последних является синтез сурфактанта. Кроме этого, они синтезируют лизоцим, интерфероны, участвуют в нейтрализации оксидантов, обеспечивают транспорт воды и ионов, определяют баланс воздушности и гидратации легочной ткани.

Так как альвеолоциты-II являются наиболее метаболически активными клетками, то вирус преимущественно репродуцируется в них. Альвеолоциты

являются наиболее уязвимыми в процессе инфекционного воспаления с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС) [5]. При этом пытаются противостоять вирусному вторжению, зараженный организм синтезирует эндогенный сурфактант, отмечается гиперплазия альвеолоцитов-II с последующим ателектазированием альвеол. Снижается дыхательная способность лёгких. Так же при COVID-19 возможно развитие атипичной формы ОРДС, когда при сохранении механических свойств лёгких развивается гипоксия. Такое состояние характерно для новорожденных с дефицитом сурфактанта [2].

Начальным этапом ОРДС является активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов, куда входит группа интерлейкинов, в том числе IL 6,8, TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа), группа хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий. Этому перемещению способствует системная воспалительная реакция и повышение сосудистой проницаемости [6].

Специфическая этиотропная терапия COVID-19 находится в процессе активной разработки; один из методов, показавших свою эффективность в ограниченных клинических испытаниях – инфузия плазмы реконвалесцентов с высоким титром нейтрализующих антител. Большие надежды возлагаются на инновационные способы лечения, такие как создание рекомбинантных нейтрализующих агентов и терапия с помощью мезенхимальных стволовых или НК-клеток, терапия с использованием природного ингаляционного сурфактанта [11].

По словам главного пульмонолога ФМБА, профессора Аверьянова, существует два варианта течения коронавирусной инфекции. Иммунная система около 80% пациентов после внедрения вируса в организм и его репликации преодолевает инфекцию естественным образом, и человек выздоравливает. «Эта категория пациентов выздоравливает без всякого нашего вмешательства или несмотря на него», – отметил врач. У примерно 20% больных развивается непропорциональный иммунный ответ – «цитокиновый шторм», который приводит к диффузным альвеолярным повреждениям легких и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [7]. Около 5% пациентов из этой группы умирают. Как рассказал пульмонолог, ни один из препаратов этиотропной терапии (гидроксихлорохин, мефлохин, лопинавир/ритонавир, азитромицин, ремдесивир, плазма выздоровевших от COVID-19), испробованных врачами ФМБА, а также фавипиравир, применявшийся в Центральной клинической больнице Управделами президента, практически не меняет уровень смертности больных с тяжелыми осложнениями.

Пандемия COVID-19, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения и реанимационную службу в большинстве регионов, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения этих пациентов. Среди них наиболее часто обсуждается применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов, моноклональные антитела к ключевым факторам

«цитокинового шторма», противовирусные агенты (ремдесивир, фавипиравир), плазмообменные технологии.

Менее известно о потенциальном эффекте препаратов сурфактанта, которые в течение многих лет пытались использовать в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в том числе при вирусных повреждениях легких. Несмотря на почти 30-летнюю историю применения сурфактантов при ОРДС взрослых, в целом отношение к данному направлению среди зарубежных экспертов в области интенсивной терапии остается довольно сдержанным. Это связано с тем, что не было выявлено влияния препарата на выживаемость при ОРДС и остром повреждении легких (ОПЛ) у взрослых пациентов, хотя и отмечено улучшение оксигенирующей функции легких. Однако следует отметить, что в большинстве исследований применялся синтетический сурфактант, а клинические причины ОРДС были весьма разнородными.

Ингаляционная сурфактант-терапия позволяет снизить частоту перевода больных на ИВЛ и статистически значимо снизить летальность при тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [4,8].

Сурфактант – смесь поверхностно-активных веществ, выстилающая лёгочные альвеолы изнутри. Сурфактант снижает поверхностное натяжение в альвеолах, предупреждает их спадение в конце фазы выдоха, обеспечивает адекватный газообмен, выполняет противоотечную функцию, участвует в антибактериальной защите альвеол, повышает активность альвеолярных макрофагов, улучшает функцию мукоцилиарной системы, ингибирует ряд медиаторов воспаления при синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) и остром дистресс-синдроме (ОРДС) взрослых [9].

Более 20 лет назад в России был разработан природный сурфактант (Сурфактант-БЛ) на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к легочному сурфактанту человека. Сейчас же используются препараты экзогенного сурфактанта, полученные из легких человека, животных (быка, теленка, свиньи) или синтетическим путем.

Важно отметить, что препарат сурфактант-БЛ является единственным в мировой практике препаратом ЛС, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых. Этот препарат содержит около 2% сурфактант-ассоциированных белков В и С. Полагают, что этот препарат устойчив к ингибированию его фибриногеном, проникающим в альвеолярное пространство совместно с другими белками плазмы крови через поврежденную альвеолокапиллярную мембрану при ОРДС на фоне вирусных пневмоний [10].

Основным патогенетическим основанием для применения сурфактанта при COVID-19 является его профилактический эффект против распространения вируса в дыхательных путях путем предотвращения адгезии к эпителиоцитам, предотвращением дальнейшего повреждения альвеолоцитов второго типа с последующим ателектазированием альвеол, прямое и опосредованное противовирусное действие [1]. При этом снижаются гиперпроницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и образование гиалиновых мембран. Так же, экзогенный сурфактант уменьшает степень воспалительных изменений за

счет активации функции макрофагов и сорбции на своей поверхности бактерий и вирусов.

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность [3,4].

Ученые из ФМБА использовали природный сурфактант из легких крупного рогатого скота. В исследование были включены 39 человек с подтвержденным коронавирусом и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения, осложненной ОРДС, находящиеся на высокопоточной кислородотерапии. Их разделили на две группы. Из 19 человек, получавших ингаляции сурфактантом, на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) были переведены четыре человека (21%), умерли двое. Из 20 человек контрольной группы, которых лечили стандартно, на ИВЛ были переведены 14 (70%), умерли десять.

Наиболее важным, на наш взгляд, является тот факт, что у пациентов, получивших лечение сурфактантом, перевод на ИВЛ потребовался у 21% пациентов, а летальность составила 10,5%, тогда как в контрольной группе эти показатели были существенно выше – 70% и 50% соответственно. Однако эти результаты, кажущиеся революционными, вероятно, нельзя отнести только на счет эффектов сурфактанта. Данное исследование не было заранее спланированным, поэтому группа пациентов на высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ), которые не получали сурфактант, проходила лечение в начальный период работы клиники, когда еще не была доступна гипериммунная антиковидная плазма реконвалесцентов COVID-19 (АКП), а возможности введения моноклональных антител (МКА) к ИЛ-6 были ограничены. В результате больные на ВПКТ без сурфактанта получили такую терапию в 15% случаев, а пациенты на сурфактанте в 68%. Для того чтобы исключить влияние МКА и АКП, была проведена оценка частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма. Оказалось, что 2 таких больных (33,3%) были переведены на ИВЛ, из них 1 умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни МКА, ни плазму, эти показатели составили, соответственно, 82,3% и 58,8%. Несмотря на то, что малый объем выборки не позволяет говорить о статистически достоверных различиях между группами, тенденция по снижению риска перевода на ИВЛ и повышению выживаемости у больных, получавших терапию сурфактантом, вполне очевидна. Возникает закономерный вопрос: неужели данные методы лечения (МКА и АКП) не влияют на течение болезни и исходы у больных COVID-19? Результаты первых рандомизированных исследований свидетельствуют именно об этом.

По данным Аверьянова (главного пульмонолога ФМБА, профессора), похожие исследования легочного сурфактанта параллельно прошли в Сеченовском университете и НМИЦ имени В.А. Алмазова, и «цифры совпали» с точностью до 1%.

Основной успех сурфактант-терапии во многом зависит от сроков её проведения. Максимальная эффективность наблюдается при раннем начале терапии. При введении Сурфактанта-БЛ в течение от 24 до 36 часов от начала появления первых признаков дыхательной недостаточности отмечается отчетливая динамика изменений показателей газообмена, оксигенации и уменьшения потребности в ИВЛ [8].

Как отметила Марина Владимировна Швечкова – анестезиолог-реаниматолог Перинатального центра г. Тюмени, накоплен значительный опыт использования экзогенных сурфактантов при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) у пациентов акушерского профиля. В Перинатальном центре г. Тюмени за период с 2006 по 2020 г. терапия отечественным препаратом Сурфактант-БЛ применялась в комплексном лечении более 60 пациентов с ОРДС, развившемся на фоне пневмонии, острых респираторных вирусных инфекций и гриппа (34,1%), массивной кровопотери и синдрома массивных гемотрансфузий (24,4%), тяжелой преэклампсии/эклампсии (24,4%), сепсиса (7,3%), аспирационного пневмонита (4,9%).

Критериями назначения терапии Сурфактантом-БЛ были некупируемые расстройства газообмена, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ >10 см вод. ст.) и необходимостью применения фракции O<sub>2</sub> в дыхательной смеси выше 50%. При самостоятельном дыхании Сурфактант-БЛ вводили ингаляционно с помощью небулайзера, когда уже имелись признаки дыхательной недостаточности, но была возможность избежать ИВЛ (одышка более 25 в минуту, снижение индекса оксигенации ≤ 300 мм рт. ст., снижение сатурации <95%). Через пять суток лечения в обеих группах отмечались уменьшение одышки, повышение уровня сатурации крови, уменьшение уровня С-реактивного белка и лактата. У большинства пациенток обеих групп отсутствовало прогрессирование дыхательной недостаточности. Включение Сурфактанта-БЛ в комплексное лечение позволило 37 пациенткам избежать перевода на инвазивную ИВЛ. Лишь в одном случае имел место подобный перевод. У всех пациенток отсутствовала вторичная инфекция. Через десять дней контрольная компьютерная томография (КТ) показала наличие положительной динамики в виде уменьшения площади поражения у 22 пациенток, отсутствие динамики – у десяти и отрицательную динамику – у шести пациенток. Отрицательная динамика по КТ, вероятно, произошла еще до начала ингаляционной терапии или на первых ее этапах [8].

**Вывод:** изучив медицинскую литературу можно сказать о том, что применение сурфактанта оказывает благотворный терапевтический эффект на состояния легочной ткани, поражённой вирусом COVID-19. Однако данные о применении препаратов сурфактанта крайне немногочисленны; для получения достоверных убедительных результатов необходимо увеличение числа клинических наблюдений, а также разработка и реализация программ экспериментальных исследований.

### **Литература**

1. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа / А. В. Аверьянов, Т.

В. Клыпа, О. И. Балионис [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 75-80.

2. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. / А. М. Алексеев, А. А. Яковлев, М.В. Швечкова [и др.] // Забайкальский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 23-27.

3. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности гипериммунной плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19 / В. П. Баклаушев, А. В. Аверьянов, А. Г. Сотникова [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 38-50.

4. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии / А. Е. Баутин, С. Н. Авдеев, А. А. Сейлиев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6-12.

5. Галкин, А. А. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) / А. А. Галкин, В. С. Демидова // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 4. – С. 377-394.

6. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф. Г. Забозлаев, Э. В. Кравченко, А. Р. Галлямова [и др.] // Клиническая практика // 2020. – Т. 11, № 2. – С. 21-37.

7. Аверьянов, А. В. Ингаляционный сурфактант снизил перевод на ИВЛ и смертность у кислородозависимых больных с COVID-19 / А. В. Аверьянов // COVID-19: ситуация сегодня и нерешенные проблемы : Всерос. конф., г. Москва, 29 октября. – 2020. – URL : <https://rusfond.ru/news/884> (дата обращения 28.06.2021).

8. Швечкова, М. В. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в акушерстве. Форум анестезиологов и реаниматологов России – 2020. Сателлитный симпозиум компании «Натива» / М. В. Швечкова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 28. – URL : [https://umedp.ru/articles/opyt\\_primeneniya\\_surfaktantabl\\_pri\\_pnevmonii\\_assotsirovannoy\\_s\\_covid19\\_v\\_akusherstve\\_forum\\_anestezi.html](https://umedp.ru/articles/opyt_primeneniya_surfaktantabl_pri_pnevmonii_assotsirovannoy_s_covid19_v_akusherstve_forum_anestezi.html) (дата обращения 28.06.2021).

9. Справочник лекарств. Легочные сурфактанты. – URL : <https://bz.medvestnik.ru/classify/atc/4998.html> (дата обращения 28.06.2021).

10. Mirastschijski, U. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia / U. Mirastschijski, R. Dembinski, K. Maedler // Front Med (Lausanne). – 2020. – № 7. – P. 254.

11. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models / M. Numata, J. R. Mitchell, J. L. Tipper [et al.] // J Biol Chem. – 2020. – Vol. 295, № 6. – С. 1704-1715.

12. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // J. Virol. – 2020. – Vol. 94, № 7. – e00127-20.

КОЖЕНКОВА А.С.  
**СНИЖЕНИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ  
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИМИ  
УПРАЖНЕНИЯМИ**

*Кафедра физической культуры  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – ст. преподаватель В.Б. Вальков

KOZHENKOVA A.S.  
**REDUCING THE NEGATIVE IMPACT OF PSYCHOEMOTIONAL  
OVEREXERTION BY PHYSICAL EXERCISE**

*Department of Physical Culture  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: Senior Lecturer V.B. Valkov

**Введение.** Влияние нервной системы на физиологические системы организма человека колоссально. Важно усиливать стрессоустойчивость, так как это открывает возможность избежать развитие заболеваний. Исследование проводится с целью популяризовать здоровый образ жизни и внедрить физические упражнения в график дня студентов, как способ снижения психоэмоционального перенапряжения.

**Цель исследования** – изучение процессов психоэмоционального перенапряжения и способов их снижения путем введения комплексов физических упражнений, пропаганда здорового образа жизни для улучшения общественного здоровья.

**Материалы и методы исследования**

Для достижения поставленной цели использовался анализ научно-методической литературы, применялись общенаучные методы исследования, выявлялись причинно-следственные связи, обследование 60 студентов КемГМУ (38 девушек и 22 юноши), обучающихся на 2 курсе лечебного факультета по разработанной нами анкете оценки уровня психоэмоционального напряжения в процессе обучения в высшем учебном заведении.

**Результаты и их обсуждение**

Современный человек каждый день должен уметь справляться с многообразием задач, начиная с пробуждения. Он может столкнуться с неожиданными событиями, которые всегда сопровождаются стрессом. Стресс трактуется как совокупность неспецифических адаптационных (нормальных) реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров (физических или психологических), нарушающее его гомеостаз.

Выделяют два вида стресса:

1. Эустресс – сопровождается выделением небольшой дозы адреналина, не наносит вреда здоровью, дает чувство удовлетворения.

2. Дистресс – сопровождается большим выбросом адреналина в кровь, возникает при очень сильном эмоциональном или физическом напряжении. Эволюционно такая реакция обуславливает быструю подготовку к бегству и борьбе [1].

Стрессовое состояние помогает организму активировать системы для «борьбы» с раздражителем. К сожалению, такая стратегия может нести за собой физическое и психологическое истощение, вызывающее многие заболевания, такие как язвенная болезнь желудка, артериальная гипертония, сахарный диабет, астма, расстройство пищевого поведения, снижение либидо и развитие депрессии.

Причинами стресса могут быть экстраординарные жизненные ситуации, беременность и рождение ребенка, хронические заболевания, дефицит сна, сопровождающийся постоянной усталостью и ряд других [2].

Однако разработано множество практик, в числе которых одна из самых эффективных – релаксационные физические упражнения, направленных на коррекцию дистрессов.

Во время стресса адреналин организм человека не может использовать эффективно, что влечет за собой развитие и усиление утомления. Занятия спортом помогают справиться со стрессом, с гиперактивацией симпатической нервной системы, энергия направляется на физическую активность, что сопровождается выделением биологически активных веществ – эндорфина и серотонина. Эндорфин (иначе «гормон радости») вырабатывается при любой физической нагрузке. Именно он помогает в борьбе с депрессивным состоянием организма – подавленным настроением, отсутствием мотивации и упадком сил. Серотонин интенсивно вырабатывается в результате биохимических реакций под действием прямых солнечных лучей, поэтому рекомендуется проводить физические активности на свежем воздухе.

Важно отметить, что занятия физической активностью имеют свои ограничения, любая программа должна подбираться индивидуально, основываясь на состоянии здоровья каждого человека во избежание провоцирования дистрессов, связанных с физическими перенапряжениями [3].

Физические упражнения влияют на такие психоэмоциональные аспекты, как:

1. Организация каждодневной активности,
2. Упорядочивание мыслей,
3. Дисциплина,
4. Повышение самооценки и уверенности в себе,
5. Мотивация,
6. Отвлечение от окружающего негатива,
7. Повышение жизненного тонуса,
8. Формирование стрессоустойчивости.

Расслабляющее действие физических упражнений связано с расслаблением мышц после нагрузки, что вызывает кратковременное снижение тревожности.

Регулярность выполнения комплексов физических упражнений обуславливает долговременное повышение стрессоустойчивости. Нельзя не отметить улучшение функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной систем, эффективности метаболизма, превращения жировой ткани в мышечную и нормализацию артериального давления. Все это формирует стрессоустойчивость для борьбы со стрессами высокого уровня. [4]

Специалистами в сфере физического здоровья населения и психологии были сформированы 14 комплексов и упражнений, с помощью которых можно оптимизировать состояние человека, не позволяя перенапрягать нервную систему. Прилагаю один из них:

Комплекс выполняется при необходимости снять излишнее нервное возбуждение.

1. Положение сидя. Глаза полуприкрыты, мышцы расслаблены.

2. Диафрагмальное дыхание. Вдох на 4 сек, при этом передняя стенка живота выпячивается вперед. Выдох на 4 сек. с втягиванием передней стенки живота. Затем задержка дыхания на 8 сек. Повторить 8 раз [5].

Студенты особенно остро подвержены влиянию стресса. По результатам проведенного опроса выявлено, что 90% студентов часто сталкиваются со стрессовыми ситуациями. Для опрошенных был подготовлен список негативных последствий стресса с множественным выбором, в котором 32% отметили проблемы с пунктуальностью, 16% – нарушение концентрации, 75% – проблемы со сном, 10% – ухудшение запоминания. Экзаменационный стресс отметили 100% опрошенных, что доказывает важность умения снижать отрицательное влияние стресса. Данный тип стресса опасен своим пролонгированным действием и возможностью перерасти в больший стресс в случае получения неудовлетворительного результата студентом. Также данный тип стресса проявляется по-разному у людей с низкой и адекватной самооценкой – отмечена необходимость в психологической помощи для первой категории личностей, так как они больше подвержены к гиперактивации симпатической нервной системы (учащение сердцебиения и частоты дыхания, повышение кровяного давления), что может пагубно повлиять на состояния организма в недалеком будущем.

Отмечено увеличение взаимосвязь дистресса студентов со склонностью к развитию таких абиологических привычек как алкогольная и табачная зависимости.

### **Выводы.**

В результате исследования выявлено, что студенты часто сталкиваются со стрессовыми ситуациями. Наиболее значимый стресс – экзаменационный.

Рекомендуется проводить психологическую работу со студентами в предэкзаменационный и экзаменационные периоды.

При правильном питании, занятиях физической культурой, регулярной зарядке или использовании специально разработанных комплексов для купирования отрицательного влияния стрессов на организм риск развития неинфекционных заболеваний, расстройства пищевого поведения, понижения либидо и развития депрессии снижается.

### **Литература**

1. Апалькова, А. М. Занятия спортом (физической культурой) как средство профилактики стресса / А. М. Апалькова, В. В. Польшинский, Н. А. Герасимова // Юный ученый. – 2018. – № 2 (16). – С. 140-144.

2. Бильданова, В. Р. Психология стресса и методы его профилактики: учебно-методическое пособие / В. Р. Бильданова, Г. К. Бисерова, Г. Р. Шагивалеева. – Елабуга : Издательство ЕИ КФУ, 2015. – 142 с.

3. Вознесенская, Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т. Г. Вознесенская // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 135-138.
4. Коган, Б. М. Стресс и адаптация / Б. М. Коган. – М.: Знание, 1980.
5. Рогов, Е. И. Эмоции и воля / Е. И. Рогов. – М.: Владос, 2001.

КОНЬШЕВА А.А.

### **COVID 19: ИММУННЫЙ ОТВЕТ И РЕИНФЕКЦИЯ**

*Кафедра эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.м.н., доцент О.И. Пивовар

KONYSHEVA A.A.

### **COVID 19: IMMUNE RESPONSE AND REINFECTION**

*Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology  
Kemerovo Medical State University, Kemerovo*  
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor O.I. Pivovarov

**Введение.** В новом тысячелетии человечество столкнулось с инфекционными болезнями, о которых никто не знал. На смену чуме и тифу пришли опасные вирусы. Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения и другие факторы провоцируют их появление, а высокая миграционная активность населения способствует распространению по всему миру. Поистине, инфекции не знают границ.

Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Еще предстоит изучение особенностей этой эпидемии, извлечь уроки, проанализировать недостатки обеспечения биологической безопасности населения. Ясно одно, что новые вирусы будут появляться и это неотъемлемая часть нашего мира. Человечество должно научиться противостоять этим угрозам.

**Цель** – изучить и оценить реализацию механизмов иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции и возможность реинфекции.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. В настоящее время среди населения круглогодично циркулируют четыре сезонных коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, а также два высокопатогенных коронавируса – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

По данным литературы в период с 2002 по 2004 гг. коронавирус SARS-CoV из рода Betacoronavirus (резервуар – летучие мыши, промежуточный резервуар – циветты) впервые стал причиной развития эпидемии, так называемой атипичной пневмонии (ТОРС) и подтвержденной причиной смерти 774 человек в 37

странах мира. Очередная эпидемия, вызванная коронавирусом MERS-CoV (резервуар – одногорбые верблюды), также из рода Betacoronavirus – ближневосточный коронавирусный синдром, началась в 2012 г. на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии). До 2020 года зарегистрировано 866 летальных исходов от MERS. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [3].

SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [1]. Генетический анализ свыше 200 тысяч геномов SARS-CoV-2, полученных в результате секвенирования, позволяет выделить отдельные генетические группы возбудителя, часто связанные с его циркуляцией в определенных географических областях мира.

Появление мутаций является типичным для РНК-содержащих вирусов. Анализ различных линий циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 в начале мая 2020 года показал, что их разнообразие внутри отдельных стран постепенно снижается, вероятно, из-за исчезновения некоторых вирусных линий и быстрого распространения других (доминирующих) линий. Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, был отнесен к генетическому клайду L и является референсным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей. В начале января 2020 года несколько изменившийся штамм SARS-CoV-2 был отнесен к клайду S, а затем также выделили клайд O [1].

Первоначальное разделение вирусов SARS-CoV-2 на клайды базировалось на минорных мутациях в структуре генома, которые не имели значения для практического здравоохранения, поскольку не изменяли биологические свойства вируса (вирулентность, контагиозность, чувствительность к противовирусным препаратам). В дальнейшем, циркулирующие штаммы SARS-CoV-2 также продолжали накапливать отдельные точечные мутации в геноме, которые привели к выделению следующих двух клайдов: клайда V в середине января 2020 года (с мутациями в белках NSP6 и ORF3) и клайда G с характерной мутацией D614G. Данный клайд также разделился впоследствии (примерно с февраля 2020 года) на два подклайда GR и GH, самые распространенные в мире. Большинство выделенных в России вирусов также относятся к клайду G (GR и GH) [3].

В ходе исследований, в декабре 2020 года в Великобритании выявлен новый вариант возбудителя – VUI 202012/01 (вариант в стадии расследования, 2020 год, месяц 12, вариант 01). Исследования свойств VUI 202012/01 продолжаются. Однако к настоящему времени не сообщалось о более тяжелом течении или более высокой летальности при инфекции, вызванной новым вариантом. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеют функционального значения. В настоящее время нет данных о связи мутаций в геноме SARS-CoV-2 с тяжестью и прогнозом течения COVID-19, а также их влияния на чувствительность и специфичность диагностических наборов реагентов и эффективность вакцин [2].

Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности [1]. Вирион коронавируса состоит из структурных белков: спайкового (S), оболочки (E), мембранного (M), нуклеокапсидного (N). Поверхность вирусной частицы покрыта шипами, состоящими из спайковых белков, содержащих рецептор-связывающий домен (RBD), домен слияния и трансмембранный домен. Спайковые белки коронавируса (S-белки) представляют собой гомотримерные слитые гликопротеины класса I, разделенные на две функционально различные части (S1 и S2). Находящийся на поверхности белок S1 содержит рецептор-связывающий домен (RBD), который специфически взаимодействует с рецептором клетки-хозяина, тем самым определяя тропизм и патогенность вирусной клетки. Трансмембранный домен S2 содержит области гептадных повторов и пептид, обеспечивающий слияние вирусной и клеточной мембран. Спайковые белки разных коронавирусов могут связываться с разными рецепторными белками клеток, но спайковый белок SARS-CoV-2 аналогично спайковым белкам SARS-CoV и вызывающего «простудные заболевания» HCoV-NL63 связывается с рецептором ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2).

Также SARS-CoV-2 реплицирует ряд неструктурных белков (например, nsp12, nsp8 и nsp7), которые способствуют работе РНК-зависимой РНК-полимеразы. Открытые рамки считывания ORF1a и ORF1b коронавирусов кодируют 15-16 неструктурных белков (nsp), из которых 15 составляют вирусный комплекс репликации и транскрипции (RTC). Последний среди прочего включает ферменты, обрабатывающие и модифицирующие РНК, а также функцию проверки РНК, необходимую для поддержания целостности генома коронавируса размером >30 т.п.н. Экспрессия гена репликазы контролируется с помощью сигнала, свидетельствующего о рибосомальном смещении рамок считывания, и химотрипсиноподобной протеазы, которой помогают одна или несколько папаиноподобных протеаз. Вспомогательные белки коронавируса представляют собой очень вариабельные наборы вирус-специфических белков, которые обладают вариабельностью даже в пределах одного вида. Считается, что они вносят вклад в модуляцию ответов хозяина на инфекцию и являются детерминантами вирусной патогенности, однако молекулярные функции многих из этих белков остаются в значительной степени неизвестными из-за отсутствия гомологии со вспомогательными белками других коронавирусов или с другими известными белками [11].

SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, в первую очередь поражают пневмоциты I и II типов и альвеолярные макрофаги. Уровень репликации SARS-CoV-2 в пневмоцитах был сопоставим с MERS-CoV и оказался выше, чем у SARS-CoV. Но в отличие от SARS-CoV SARS-CoV-2 активно реплицируется в верхних дыхательных путях, а не в нижних, что способствует более эффективной передаче вируса. SARS-CoV-2 также может реплицироваться в энтероцитах, клетках слизистой оболочки конъюнктивы, подоцитах и эпителиальных клетках канальцев почек. По сравнению с SARS-CoV SARS-CoV-2 более эффективно инфицирует ткани легких человека и реплицируется в них. В течение 48-часового интервала SARS-CoV-2 генерировал в 3,2 раза больше инфекционных

вирусных частиц, чем SARS-CoV, в инфицированных тканях легких [10]. Под воздействием SARS-CoV-2 изменяются такие клеточные процессы, как трансляция, сплайсинг, энергообмен клетки, белковый гомеостаз (протеостаз) и метаболизм нуклеиновых кислот. Низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на эти пути, предотвращают репликацию вируса в клетках. SARS-CoV-2 использует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) для репликации своего генома и транскрипции своих генов, а RdRp является мишенью для нуклеозидных аналоговых ингибиторов. Согласно транскриптомному анализу, в дополнение к каноническим геномным и 9 субгеномным РНК SARS-CoV-2 продуцирует транскрипты, кодирующие ранее неизвестные открытые рамки считывания со слиянием, делецией и/или сдвигом рамки считывания. Было выявлено более 40 сайтов модификации РНК на вирусных транскриптах [11].

Предполагается, что SARS-CoV-2 может проникать в клетку несколькими путями. Основным путем инфицирования SARS-CoV-2 клетки считается проникновение вируса через мембранный рецептор ACE2, аналогично SARS-CoV. Тем не менее, высказывались предположения о возможности проникновения SARS-CoV-2 через рецепторы GRP78 и CD147 [5].

Расположенный на поверхности вируса SARS-CoV-2 спайковый белок связывается с рецептором ACE2 человека через свой RBD и протеолитически активируется человеческими протеазами (в первую очередь трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) и фурином). Спайковый белок содержит специальный участок расщепления фурином, что способствует большей контагиозности вируса. Предварительная активация спайкового белка TMPRSS2 и другими протеазами индуцирует слияние и эндоцитоз при его расщеплении. Было установлено, что хотя сродство всего спайкового белка к рецептору ACE2 меньше, рецептор-связывающий домен SARS-CoV-2 имеет большее сродство с рецептором ACE2, чем этот домен у SARS-CoV, из-за чего новый коронавирус проще проникает в клетку [14, 5]. На границе субъединиц S1 и S2 был обнаружен особый сайт связывания у SARS-CoV-2, отсутствующий у SARS-CoV и других коронавирусов. Расщепление этого сайта играет важную роль в проникновении вируса в клетку. После проникновения в клетку вирус начинает реплицироваться. В процессе внутриклеточного жизненного цикла коронавирусы экспрессируют и реплицируют свою геномную РНК для производства полноразмерных копий, которые встраиваются во вновь образованные вирусные частицы.

Общий процесс цикла жизнедеятельности вируса в клетке выглядит следующим образом: частицы коронавируса связываются с рецепторами, а специфические взаимодействия преактивированного фурином S-белка с клеточным рецептором ACE2 и трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 на поверхности клетки способствуют захвату и слиянию вируса клеточной мембраны. После проникновения вируса в клетку и снятия оболочки геномной РНК SARS-CoV-2 запускаются трансляции двух больших открытых рамок считывания – ORF1a и ORF1b. Полученные полипротеины pp1a и pp1ab ко-трансляционно и посттрансляционно процессируются в отдельные неструктурные белки (nsps), которые образуют комплекс репликации и транскрипции вируса. В соответствии с экспрессией неструктурных белков

биоге́нез вирусных органелл репликации, состоящих из характерных перинуклеарных двойных мембранных везикул (DMV), извитых мембран (CM) и маленьких открытых двойных мембран (DMS), создает защитное микроокружение для репликации вирусной геномной РНК и транскрипции субгеномных мРНК, содержащих характерный вложенный набор мРНК коронавируса. Транслируемые структурные белки транслоцируются в мембраны эндоплазматического ретикулума и проходят через промежуточный компартмент в аппарат Гольджи, где взаимодействие с N-белком, вновь продуцируемым геномной РНК, приводит к выходу вирионов из аппарата Гольджи. Затем вирионы секретируются из инфицированной клетки путем экзоцитоза [5].

Важно отметить, что несмотря на более эффективную репликацию вируса, SARS-CoV-2 не стимулировал интенсивную выработку интерферонов I, II или III типа в инфицированных тканях легких человека, а также повышал экспрессию меньшего количества цитокинов и хемокинов, чем SARS-CoV. По результатам транскриптомного анализа было показано, что профили воспалительных цитокинов хозяина к инфекции SARS-CoV-2 у пациентов подчеркивают связь между патогенезом COVID-19 и чрезмерным высвобождением цитокинов, таких как CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-1A и CCL4/MIP1B. Кроме того, индуцированная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути p53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении пациентов [3].

На сегодняшний день патогенез COVID-19 пока до конца не изучен. Основной путь передачи инфекции от человека к человеку преимущественно воздушно-капельный, реже контактный. Инкубационный период от 2 до 14 дней. В этот период вирус легко передается от инфицированного лица здоровому. При аэрозольном попадании SARS-CoV-2 происходит инфицирование клеток-мишеней, экспрессирующих ACE2 – альвеолоцитов 2 типа. Возможно, вирус блокирует или снижает продукцию интерферонов (IFN) на этапе неконтролируемой вирусной репликации. Но на фоне выраженного притока к очагу поражения нейтрофильных гранулоцитов и клеток моноцитарно-макрофагальной фагоцитирующей системы происходит высвобождение значительного количества провоспалительных цитокинов. Развивающийся «цитокиновый шторм» влечет формирование иммунопатологических реакций в паренхиме легких. При этом в 80% случаев инфекция может протекать бессимптомно или в виде легких форм. Возможно, в процесс активации воспалительного ответа вовлечены Th1/Th17 клетки, а активация В-клеток и выработка ими специфических антител к SARS-CoV-2, может способствовать нейтрализации вируса [1, 2].

Реализация механизмов врожденного иммунитета позволяет распознавать посредством патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMP- pathogen-associated molecular patterns) широкий круг патогенов. Особенностью реакции системы врожденной защиты при SARS-CoV-2 является формирование чрезмерного воспалительного ответа, регистрируемого на фоне низкого уровня интерферонов (IFN) I и III типов и резкого нарастания хемокинов и IL-6 [12]. Механизм секреции провоспалительных цитокинов связывают с активацией

Toll-подобного рецептора-7 (TLR-7) посредством которого запускается сразу ряд сигнальных путей и факторов транскрипции, приводящих к повышению секреции провоспалительных цитокинов [5].

Ответные механизмы врожденного иммунитета при COVID-19, вероятно, обусловленные продукцией IL-8 эпителиоцитами легких и альвеолярными макрофагами, способствуют притоку в очаг воспаления нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Именно с нейтрофилами, а конкретно, с их способностью образовывать внеклеточные ловушки (NET-neutrophil extracellular traps) связывают массивное повреждение тканей и высокую смертность при COVID-19 [12]. Не исключается роль IL17 в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов при респираторных вирусных инфекциях, подтверждаемая регистрацией у больных COVID-19 с тяжелой формой заболевания резкого увеличения клеток Th17, секретирующих IL-17 [15]. Все эти механизмы организма направлены на формирование воспалительной среды для уничтожения SARS-CoV2, но чрезмерный характер ответной реакции обуславливает и ряд необратимых поражений тканей. Поэтому в основе поиска возможных терапевтических воздействий на SARS-CoV-2 лежит регуляция aberrантных врожденных иммунных реакций.

Иными словами, врожденные механизмы вирусного распознавания запускают сигнальный каскад, ведущий к фактор-NF-κB-опосредованной индукции провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, ФНО-α) и IRF3 и IRF7-опосредованной индукции IFN I. Транскриптомное профилирование различных типов клеток показало, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает очень низкую выработку IFN-I, индуцируя при этом гены хемокина и провоспалительных цитокинов. В дополнение к вирусному подавлению ответа IFN на профили цитокинов влияет возраст хозяина. Вероятно, дисбаланс между провоспалительным и ИФН-ответом при старении может иметь важные последствия для патогенеза заболевания COVID-19 [12].

Наряду с вышеперечисленными событиями происходит презентация антигена Т-клеткам, и включаются механизмы адаптивного иммунитета примерно к 7-14 дню болезни [16]. По аналогии с SARS-CoV, иммунный ответ при COVID-19 должен носить преимущественно Th1 доминирующий характер. Адаптивный ответ обусловлен Т-хелперами, а элиминация вируса связана с активностью цитотоксических Т-клеток (Thcyt).

При анализе общего количества В-клеток, Т-клеток и НК-клеток в крови пациентов с COVID-19 установлена тенденция к их резкому уменьшению. У всех больных количество Т-клеток почти в два раза ниже нормы, особенно при тяжелой форме течения инфекции. При этом функция CD4+, CD8+ Т-клеток и НК-клеток остается в пределах нормы независимо от тяжести состояния пациентов [8]. Аналогичным образом изменяется и субпопуляционное распределение Т-клеток, за счет снижения, как Т-клеток хелперов, так и Т-клеток супрессоров. Поэтому иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у обследованных больных COVID-19 остается в пределах нормы. До 44,5% (у здоровых доноров 35%, P=0,035) увеличивается доля наивных Т-клеток (CD3+CD4+CD45RA+), а вот доля Т-хелперов памяти (CD3+CD4+CD45RO+), напротив снижается до 55,5% (у здоровых доноров 65%, P=0,035) [9]. Особенно

характерным такое снижение бывает при тяжелом течении заболевания. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов супрессоров (CD3+CD8+CD28+) в тяжелых случаях снижается до 54,5% (у здоровых доноров 67%, P=0,035). При этом существенного субпопуляционного различия среди активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+) и Т-клеток супрессоров (CD3+CD8+HLA-DR+) исследователи не выявили. У больных COVID-19 регистрировали снижение и регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+CD127low+), особенно в тяжелых случаях до 3,7% (у здоровых доноров 4,5%, P=0,04). Эта тенденция распространялась как на наивные (CD45RA+CD3+CD4+CD25+CD127low+), так и индуцированные клетки (CD45RO+CD3+CD4+CD25+CD127low+) [9].

Именно ослабление иммунного ответа у лиц с хронической сопутствующей патологией обуславливает устойчивую репликацию вируса и более тяжелое течение COVID-19 [7].

Анализируя выше описанные дисрегуляторные изменения клеточного иммунитета у больных COVID-19 можно предположить, что SARS-CoV-2 повреждает лимфоциты, особенно Т-клетки. Дифференциация наивных CD4+ Т-лимфоцитов в эффекторные и активация клеток памяти – это один из фундаментальных аспектов иммунитета. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти имеющий решающее значение для формирования эффективного клеточного иммунного ответа, явно нарушен у больных COVID-19 [13].

Для долгосрочной защиты от SARS-CoV-2 необходимы специфичные для иммунодоминантных эпитопов вируса Т-клетки памяти, к такому выводу исследователи приходят на основании картирования детерминант иммунной защиты от этой инфекции [10]. Уже установлено, что SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки острой фазы обладают высокоактивированным цитотоксическим фенотипом, который коррелирует с рядом клинических маркеров тяжести заболевания. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки реконвалесцентной фазы – полифункциональны и чаще имеют фенотип клеток памяти. Ранее, на примере SARS-CoV, было установлено, что В-клетки памяти сохраняются кратковременно, в отличие от Т-клеток памяти, сохраняющихся до нескольких лет [10].

Сам факт обнаружения SARS-CoV-2 специфичных Т-клеток у переболевших COVID19 обнадеживает и служит обоснованием формирования защиты от повторного заражения, однако, не защищает от возможности заражения другим штаммом [11].

У лиц в фазе выздоровления (через 1 месяц после болезни) при бессимптомном или легком течении COVID-19 отмечали устойчивые ответы Т-клеток памяти (фенотип CCR7+CD127+CD45RA-/+TCF-1+), регистрируемые даже при отсутствии специфических антител. При этом отличительной чертой острой фазы болезни была активации Т-клеток экспрессирующих CD38, хотя активация Т-клеток носила циклический характер и не исключала нарастание экспрессии HLA-DR и Ki-67 [16]. Результатом изучения Т-клеточного ответа на структурные (нуклеокапсид) и неструктурные белки (NSP-7, NSP13, ORF1) SARS-CoV-2 у пациентов, перенесших COVID-19, стало доказательство наличия

CD4 и CD8 Т-клеток, распознающих множественные области белка нуклеокапсида [10].

Интересен и факт обнаружения у переболевших COVID-19 IFN-гаммасекретирующих Т-клеток, специфичных по отношению к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, а также наличие корреляционной связи между нуклеокапсид-специфическими Т-клетками и титром вирус-нейтрализующих антител [11].

Таким образом, по целому ряду исследований, реакцией на заражение бетакоронавирусами, включая SARS-CoV-2, характерным можно считать формирование выраженного и длительного Т-клеточного ответа к структурному белку патогенна – нуклеокапсиду [14, 5, 13]. Дальнейшие исследования профиля Т-клеток у больных COVID-19 и наблюдения за появлением и сохранением Т-клеток памяти у этих пациентов позволят с большей достоверностью судить о длительности специфического клеточного иммунитета.

Значение гуморального иммунного ответа при COVID-19 по аналогии с SARS возрастает на более поздней стадии инфекционного процесса и обусловлено продукцией вируснейтрализующих антител (NAb), во многом, предотвращающих повторное заражение. Титр NAb в отношении SARS-CoV-2 коррелирующий с защитой от инфекции пока неизвестен [11], что определяет сложность оценки эффективности разрабатываемых вакцин против этой инфекции.

В сравнительном аспекте сероконверсия при COVID-19 и других коронавирусных инфекциях формируется к 2-3 неделе болезни, так на SARS-CoV – сероконверсию регистрировали даже на 4-й день манифестации заболевания, но у большинства больных это был 14-й день болезни, при этом сохранение специфических антител у переболевших отмечали до 2-х лет [10]. На MERS-CoV – сероконверсию регистрировали на 2-3 неделе заболевания. По мнению ряда авторов [5, 11, 14], для SARS и MERS была характерна задержка формирования антительного ответа, сопряженная с тяжестью течения заболевания.

На SARS-CoV-2 – пик специфических IgM выявляли на 9-й день болезни, а IgG – после 2-ой недели заболевания. Отмечена перекрестная реакция антительного ответа на SARS-CoV и SARS-CoV-2, подтверждаемая *in vitro* по способности сыворотки переболевших лиц нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 [16]. К настоящему времени нет достаточных данных о корреляционной связи динамики антителогенеза с тяжестью заболевания COVID-19 [5], но более высокие титры антител IgG и IgM против SARS-CoV-2 все же характерны для тяжелых больных [12].

При анализе антительного ответа у 285 пациентов с COVID-19 и контактных лиц, среди которых были 39 больных с тяжелым или критическим течением заболевания, установлено, что у пациентов с характерной клиникой заболевания титры специфических антител (IgM и IgG) увеличиваются постепенно в течение нескольких дней после появления первых симптомов болезни. Сероконверсия по IgM в 94,1% случаев приходится на 20-22 день от начала заболевания, хотя и отмечается некоторое снижение уровня IgM после 3-ей недели болезни [16].

Общий уровень сероконверсии у обследованных пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 составляет 96,8%, но описан случай (дочь и мать) когда вообще не было выявлено специфических антител, несмотря на тяжелое течение болезни (отрицательный IgG и IgM статус) [12]. Развернутый анализ антительного ответа больных COVID-19 в течение 20 дней, проведенный китайскими исследователями на 27 добровольцах, позволил выделить несколько вариантов формирования серопозитивности у таких пациентов: синхронная серопозитивность – одновременное выявление IgG и IgM (10 случаев); IgM раньше, чем у IgG (7 случаев); IgM позже, чем у IgG (10 случаев) [10].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, сероконверсия или 4-кратное увеличение титра IgG в сыворотке, забираемой на первой неделе заболевания и у выздоравливающего, использовали для подтверждения инфекции, обусловленной MERS-CoV. Насколько этот постулат можно применить к COVID-19? Анализ данных по 41 пациенту с COVID-19 выявил: у 43,9% – сероконверсию в конце первой недели болезни; у 26,8% – титры IgG увеличивались, но не достигали 4-х кратного превышения исходного уровня на 1-ой неделе, а сероконверсию регистрировали позднее; у 29,3% пациентов – за время госпитализации титры антител IgG так и не достигли уровня сероконверсии, хотя выявлялись регулярно [11]. В тоже время, в ряде публикаций указывается на перспективность скрининга и идентификации сероконвертеров COVID-19 с использованием плазмы/сыворотки человека уже через 3 дня после появления симптомов заболевания [11, 13, 14].

В целом, инфицирование SARS-CoV-2 происходит по шкале сероконверсии, аналогично другим вирусным инфекциям. Суммарные антитела и антитела изотипа IgM обнаруживают в 100% случаев приблизительно через месяц после появления симптомов заболевания. Серопозитивные лица на 12-ый день болезни составляли 50%, а на 39-й день – уже 100% [11]. Более высокий титр антител регистрируют у тяжелых больных, что позволяет высказать предположение, о связи высоких титров общих антител к SARS-CoV-2 с риском развития критических состояний, в отличие от ранее установленных факторов риска: возраст, пол и соматический статус [9].

Для определения кинетики появления различных антител, вырабатываемых против нового коронавируса SARS-CoV-2 и оценки потенциала тестирования антител для диагностики COVID-19 был проведен анализ образцов плазмы подтвержденных и вероятных 7 случаев заболевания, что позволило установить средний срок обнаружения антител IgM и IgA через 5 дней (интервал 3-6 дней) и IgG через 14 дней (интервал 10-18 дней) после появления симптомов болезни. В подтвержденных и вероятных случаях положительные показатели антител IgM составляли 75,6% и 93,1% соответственно [10].

По последним данным антительный ответ развивается уже через 6-10 дней после заражения SARS-CoV-2. По-видимому, пик IgM достигает максимума приблизительно через 12 дней после заражения SARS-CoV-2 и сохраняется в течение 35 дней, после чего их количество быстро снижается. А пик специфических IgG приходится на 17-й день после заражения SARS-CoV-2 и эти антитела сохраняются в течение не менее 49 дней [9]. Поэтому определение специфических IgM и IgG и сероконверсии информативно для выявления

текущей и ретроспективной инфекции SARS-CoV-2 и бессимптомных носителей.

Особого внимания заслуживает работа китайских ученых, которые выяснили немаловажные сведения о возможной реинфекции. Исходя из того, что антитела к SARS-CoV-2 являются специфическими к определенному штамму, нельзя исключить возможность повторного заражения. С 29 января по 30 апреля 2020 года Пекинская больница города Дитань зафиксировала 273 случая заболевания COVID-19, в том числе 152 случая, возникшие в Китае, которые были диагностированы с 20 января по 30 апреля 2020 года, с 29 марта по 17 апреля 121 случай, возникшие за границей Китая (101 из Европы и 15 из Северной Америки) [15]. Больные были госпитализированы, пролечены и выписаны, но оставались под наблюдением больницы. 1 марта 2020 года у 28 пациентов были дважды выявлены положительные ПЦР на SARS-CoV-2. Важно отметить, что временной интервал между инфицированиями составлял от 19 до 57 дней, что указывает на то, что повторное заражение может произойти намного раньше, чем предполагалось ранее.

Чтобы определить, какие из случаев являются истинными реинфекциями, ученые использовали стратегию секвенирования MINERVA на парных клинических образцах, полученных в двух эпизодах у этих 28 пациентов. В конечном итоге получили парные полные вирусные геномы от семи пациентов [8]. Филогеномный анализ этих полных вирусных геномов показал, что один из парных геномов принадлежит к одному и тому же штамму, в то время как остальные шесть парных геномов были отнесены к штамму D614G. Реинфекция наблюдалась у сезонных бета-коронавирусов, таких как HKU1 и OC4316. Различные штаммы в первом и втором эпизодах инфекции, особенно с отрицательными результатами ПЦР между эпизодами, являются убедительным доказательством истинной реинфекции, а не ложноположительного результата или рецидива первичной инфекции. Что еще более важно, пять из этих шести пар, отобранных во втором эпизоде инфекции, оказались мутантами D614G. Этот вариант почти полностью отсутствовал в Китае до марта 2020 года и был идентифицирован как преобладающий вариант в Европе, постепенно становясь распространенным во всем мире. Кроме того, каждый из секвенированных вирусных геномов содержал различный набор SNP в различных положениях. Помимо этого, дополнительно провели анализ митохондриальной ДНК хозяина, чтобы исключить возможность перекреста образцов.

Также подтверждают гипотезу о том, что реинфекция возможна, следующие данные:

- 1) пациенты дали положительный результат на РНК SARS-CoV-2 в течение 3–26 дней;
- 2) наименьшее значение Ct РНК SARS-CoV-2 для каждого пациента в этот период составляло 24-37;
- 3) симптомы, связанные с COVID-19, снова появились вместе с новыми воспалительными поражениями легких;
- 4) анализы микронеутрализации выявили вторичные гуморальные иммунные ответы.

Взяты вместе, эти данные дают надежные молекулярные доказательства реинфекции у 6 пациентов из 273 [15].

### **Заключение.**

Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, что пандемия новой коронавирусной инфекции в очередной раз показала врачам и всем жителям планеты, что человечество крайне уязвимо перед вирусами. Ученым еще предстоит более детальное изучение этиологии, патогенеза и формирования иммунного ответа для дальнейшей борьбы с COVID-19. Склонность вируса к мутации, недолгосрочность сохранения антител к SARS-CoV-2 и открытие новых штаммов оставляет вопрос о повторном заражении открытым.

### **Литература**

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021). – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные\\_МР\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf) (дата обращения 29.06.2021)
2. Бугоркова, С. А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19 / С. А. Бугоркова. – 2020. – URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/21> (дата обращения 29.06.2021)
3. К вопросу о COVID-19, вирусе и болезни / А. А. Коренькова, Е. М. Майорова, В. В. Бахметьев [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 15-31.
4. К вопросу о применении интерферонов I типа для лечения COVID-19 / Е. В. Мелехина, С. В. Николаева, Д. В. Усенко [и др.] – 2020. – URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/139>
5. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv / F. Amanat, D. Stadlbauer, S. Strohmeier [et al.] // Preprint. March. – 2020. – 2020.03.17.20037713.
6. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W.-C. Liu [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 1036-1045.
7. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses / S. Y. Fung, K. S. Yuen, Z. W. Ye [et al.] // Emerg. Microbes. Infect. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 558-570.
8. COVID-19 reinfection in the presence of neutralizing antibodies / Ju Zhang, Nan Ding, Lili Ren, [et al.] // National Science Review. – 2021. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/348444469\\_COVID-19\\_reinfection\\_in\\_the\\_presence\\_of\\_neutralizing\\_antibodies](https://www.researchgate.net/publication/348444469_COVID-19_reinfection_in_the_presence_of_neutralizing_antibodies) (дата обращения 29.06.2021).
9. COVID-19 and Postinfection Immunity Limited Evidence, Many Remaining Questions / R. D. Kirkcaldy, B. A. King, J. T. Brooks // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 22. – P. 2245-2246.
10. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls / N. Le Bert, A. T. Tan, K. Kunasegaran [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 584, № 7821. – P. 457-462.

11. Protective Adaptive Immunity Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and Implications for Vaccines / A. Muacevic, J. R. Adler, Ch. Manners [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – e8399.
12. Nathan, C. Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots / C. Nathan // *J. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 217, № 9. – e20201439.
13. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – pii: ciaa248.
14. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease / J. Zhao, Q. Yuan, H. Wang [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – ciaa344.
15. Dynamic Inflammatory Response in a Critically Ill COVID-19 Patient Treated With Corticosteroids / S. Zhagn, D. Li, H. Chen [et al.] // *Case Reports*. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 220-226.
16. Yazdanpanah, F. The immune system and COVID-19: Friend or foe? / F. Yazdanpanah, M. R. Hamblin, N. Rezaei // *Life Sciences*. – 2020. – Vol. 256, № 1. – 117900.

КУРАЖКОВСКАЯ Е.А., СПИРИН И.А.  
**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ФАНТОМНЫХ БОЛЕЙ**

<sup>1</sup>*Кафедра патологической физиологии*

<sup>2</sup>*Институт семейной медицины*

*Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск*

Научные руководители: к.м.н., доцент Е.А. Лебединцева<sup>1</sup>;

к.м.н., доцент Н.А. Артемова<sup>2</sup>

KURAZHKOVSKAYA E.A., SPIRIN I.A.  
**NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF FORMATION  
OF PHANTOM PAIN**

<sup>1</sup>*Department of Pathological Physiology*

<sup>2</sup>*Institute of Family Medicine*

*Northern State Medical University, Arkhangelsk*

Supervisors: MD, PhD, Associate Professor E.A. Lebedintseva<sup>1</sup>;

MD, PhD, Associate Professor N.A. Artemova<sup>2</sup>

**Введение.** Ампутация является серьезной операцией, приводящей к тяжёлым физическим и психологическим проблемам. Последствия данной операции очень велики, как для самого человека, приводя его к инвалидности [16], так и для тех, кто его окружает. Послеоперационная реабилитация может длиться годы или не наступить совсем.

На территории России выполняются свыше 15 тысяч ампутаций в год [14]. К ампутации могут привести различные причины, включая тяжелые травмы, опухоли, сосудистые заболевания и инфекции. Боль после ампутации конечности является распространенным симптомом и делится на два типа боли: остаточную и ФБ в конечностях [7]. В среднем от 60% до 90% пациентов с ампутированной конечностью жалуются на проявления фантомно-болевого

синдрома [2]. Клинически ФБ определяется как ощущения от дискомфорта до боли разной интенсивности в отсутствующей части тела [7].

Впервые ФБ были задокументированы французским военным хирургом Ambroise Paré в 16 веке [8,13]. Но данный термин возник ещё до гражданской войны в США, когда он был описан Silas Weir Mitchell военным хирургом, который позже стал неврологом [3].

ФБ чаще всего проявляются как патологические последствия у пациентов с ампутированными конечностями [7], а также некоторые авторы [5] отмечают, что стресс или различного рода психологические потрясения могут вызывать приступы ФБ.

### **Материалы и методы**

Систематический обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, на изучаемую тему, с использованием таких баз данных: eLibrary.Ru, PubMed, MEDLINE, Cochrane Library и Google Scholar.

### **Результаты и их обсуждение**

В основе развития ФБ лежит формирование новой патодинамической организации – патологической алгической системы (ПС), вследствие пластических перестроек в организме и объединения гиперактивных ноцицептивных структур (НЦС). Развитие ПС сопровождается реализацией центральных (включают корковый и таламический уровни), спинальных и периферических механизмов. Корковые механизмы оказывают доминирующее влияние на второстепенные – спинальные и периферические. Первоначально происходит дегенеративное изменение периферических структур нервной системы, которое характеризуется потерей значительного участка рецепторного поля (ампутация конечности), что приводит к её дезафферентации, так как нарушается проведение болевых стимулов [4,11,17].

На следующих этапах происходит регенерация повреждённых нервных структур, и образуется неврома, которая в свою очередь под действием раздражений приводит к возникновению болевых ощущений. В периферических структурах (неврома и дорсальные ганглии, связанные с повреждёнными нервными волокнами) развивается аномальная эктопическая активность, из-за этого в различных структурах НЦС (от повреждённых аксонов до нейронов задних рогов спинного мозга (СМ) и других выше лежащих структур) повышается возбудимость и реактивность (параллельно ослабляются нисходящие антиноцицептивные тормозные влияния). Происходит облегчение межнейронных синаптических связей, активируются молчащие синапсы, что сопровождается усилением возбудимости NMDA-рецепторов, и происходит объединение сенсibilизированных нейронов в общую систему – генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), формирующий поток афферентных импульсов и дезинтегрирующий действие НЦС, вовлекая их в патологические реакции. Работа ГПУВ поддерживается самостоятельно путём активации близлежащих нейронов, следовательно, он не нуждается в стимулах извне [10,17].

Первоначально со стороны СМ происходит нарушение афферентных влияний на таламус и его ассоциативные ядра, далее – на ретикулярную формацию, а также двигательные центры экстрапирамидной системы – 5 и 7

поля теменной области коры больших полушарий. Далее чувствительная информация от периферических структур поступает в центральные отделы соответствующих анализаторов (вестибулярный, зрительный и др.), что сопровождается формированием интегративной системы «схема тела». В системе с представленной отсутствующей конечностью существует большое количество лабильных гипноидных фаз, что обуславливает многообразие фантомных явлений. На основании этого можно сделать вывод, что ФБ являются проявлением сенсомоторной памяти. Система всегда связана с центральной болевой доминантой, поэтому роль периферического фактора существенно снижается, а именно происходит «централизация» болей, что обуславливает малоэффективность лечебных мероприятий, направленных на периферические структуры [4,10,11,17].

Анализируя различные базы данных (MEDLINE, EMBASE, British Nursing Index и др.) Richardson C и Kulkarni J обнаружили 38 методов лечения ФБ [12], их все можно разделить на две большие группы способов лечения: фармакологические и нефармакологические. Противосудорожные препараты, снижающие частоту и интенсивность нейропатической боли, вместе с опиоидами и опиатами являются основными фармакологическими препаратами купирующими ФБ. Из нефармакологических методов следует отметить лечение с применением виртуальной реальности, использовании протезов и зеркальной терапии [3].

До сих пор ученые разрабатывают новые лекарства и методы терапии данного патологического процесса. Например, в исследовании Ишиновой [15] сообщается, что курс эмпатотехники снижает интенсивность ФБ. Kikkert S и др. [9] отмечают, что один сеанс неинвазивной стимуляции мозга значительно уменьшил ФБ с эффектом продолжительностью не менее 1 недели. В новых исследованиях оцениваются альтернативные препараты, такие как кетамин и местные анестетики [11]. Некоторые исследования [1], подтверждают, что регулярная комбинированная тренировка прогрессивной мышечной релаксации уменьшает ФБ.

Не только соматические симптомы, такие как боль, негативно влияют на пациентов после ампутации, но также социальная дисфункция, бессонница и беспокойство. Данные физиологические и эмоциональные проблемы, как отмечают авторы [6], также способствуют развитию ФБ. Следовательно, их устранение способствует улучшению состояния пациента.

### **Заключение**

На протяжении многих тысячелетий люди страдали от ФБ, но до сих пор нет эффективного универсального лечения. Учитывая, что полное понимание патологических процессов, вовлеченных в ФБ, в настоящее время не в полной мере достигнуто, а реакция на лечение, по крайней мере, частично индивидуализирована, самым безопасным подходом к лечению ФБ является комбинация фармакологических и нефармакологических методов. Поэтому дальнейшее изучение механизма возникновения, развития и проявления ФБ очень важно для исследователей, так как это позволит усовершенствовать методы лечения и облегчить жизнь людям с различным проявлениями фантомно-болевого синдрома.

## Литература

1. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial / S. Brunelli, G. Morone, M. Iosa [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2015. – Vol. 96, № 2. – P. 181-187.
2. Campo-Prieto, P. Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: A literature review / P. Campo-Prieto, G. Rodríguez-Fuentes // *Neurologia.* – 2018. – S0213-4853(18)30201-9.
3. A review of current theories and treatments for phantom limb pain / K. L. Collins, H. G. Russell, P. J. Schumacher et al. // *J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 128, № 6. – P. 2168-2176.
4. Clinical updates on phantom limb pain / J. Erlenwein, M. Diers, J. Ernst, [et al.] // *Pain Rep.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. e888.
5. Flor, H. *Chronic Pain: An Integrated Biobehavioral Approach* Seattle: IASP Press / H. Flor, D. C. Turk // *Cognitive and Behavioral Practice.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 117-118.
6. Analysis of selected factors determining quality of life in patients after lower limb amputation- a review article / A. Grzebień, M. Chabowski, M. Malinowski [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2017. – Vol. 89, № 2. – P. 57-61.
7. Hanyu-Deutmeyer, A. A. Phantom Limb Pain. 2021 Jan 16 / A. A. Hanyu-Deutmeyer, M. Cascella, M. Varacallo. – 2021. Jul 4. // In: *StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
8. Kaur, A. Phantom limb pain: A literature review / A. Kaur, Y. Guan // *Chin. J. Traumatol.* – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 366-368.
9. Neural basis of induced phantom limb pain relief / S. Kikkert, M. Mezue, J. O'Shea, et al. // *Ann Neurol.* – 2019. – Vol. 85, № 1. – P. 59-73.
10. Makin, T. R. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain / T. R. Makin, H. Flor // *Neuroimage.* – 2020. – Vol. 218. – P. 116943.
11. Management of Post-Amputation Pain / J. M. Modest, J. E. Raducha, E. J. Testa [et al.] // *R I Med J.* (2013). – 2020. – Vol. 103, № 4. – P. 19-22.
12. Richardson, C. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions / C. Richardson, J. Kulkarni // *J. Pain. Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1861-1870.
13. Бугаевский, К. А. Амбруаз Паре: история жизни и служение медицине в отражении средств коллекционирования / К. А. Бугаевский, Н. А. Бугаевская // *Вестник СМУС74.* – 2017. – № 4 (19). – С. 22-26.
14. Высокие ампутации нижних конечностей у детей и взрослых : сб. науч. трудов. – М., 2019. – 212 с.
15. Ишинова, В. А. О применении Эмпатотехники при лечении пациентов с фантомной и психогенной болью / В. А. Ишинова // *Российский журнал боли.* – 2019. – Т. 17, № S1. – С. 153-154.
16. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»: утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. N 610. – URL : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72921006/>

17. Фантомно-болевого синдром: патогенез, лечение, профилактика (обзор литературы) / О. К. Чегуров, С. В. Колесников, Э.С. Колесникова [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 1. – С. 89-93.

**ЛИВАДНЫЙ Е.С., КОТРЕЙЧУК Е.С.**

**ОРИГИНАЛ ИЛИ ДЖЕНЕРИК**

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и  
эндокринологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.м.н., доцент В.Ю. Павлова

**LIVADNYI E.S., KOTREICHUK E.S.**

**ORIGINAL OR GENERIC**

*Department of Ophthalmology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor V.Y.Pavlova

**Введение.** По данным ВОЗ, в 2008 году глобальные расходы на здравоохранение составили 5,7 триллионов долларов ([www.who.int](http://www.who.int)). В РФ в 2020 г. из-за дополнительных трат в связи с пандемией коронавируса совокупные госрасходы на медицину выросли с 3,5 до 4,1% от валового внутреннего продукта (ВВП). По данному показателю Россия занимает 65-е место в мире, уступая многим странам. Например, в 2018 г. расходы на медицину в США составляли 14,3% ВВП, в Германии – 9,5%, в Польше – 4,5% по мнению экспертов ВОЗ ни в одной стране мира в настоящее время нет достаточных средств на здравоохранение. Один из факторов - рост цен на медицинские услуги и лекарственные средства (ЛС) [1].

В настоящее время объем продаж воспроизведенных лекарственных препаратов составляет: в США – около 25%, Германии – 35%, Великобритании – 55%, Венгрии – 55%, Польше – 61%, Словакии – 66%. В России из 13 тыс. зарегистрированных препаратов более 78% – воспроизведенные лекарственные препараты – дженерики [2]. Дженерики - это лекарственные препараты, которые в своей основе имеют то же количество и качество активного вещества (международное непатентованное название), что и в оригинальных средствах, должны выпускаться в той же лекарственной форме, что и эталоны. Обязательными требованиями к дженерическим препаратам являются несколько условий- они должны быть эквивалентны оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакотерапевтическим свойствам [3]. Оригинальный препарат – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок. Требования для производства дженериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам GMP (GoodManufacturePractice) – это

требования ВОЗ к производству лекарственных препаратов, регламентирующие жесткие стандарты по производственным помещениям, оборудованию, сырью, персоналу, методам контроля, что гарантирует качество продукции. Новые или инновационные препараты дороги, поскольку при разработке оригинального лекарственного препарата фирма-разработчик проводит полномасштабные доклинические, клинические, фармакокинетические исследования. В среднем на создание нового лекарственного препарата (ЛП) – от этапа разработки до регистрации – необходимо от 12 до 15 лет [4]. Изучаются как физико-химические, так и биологические свойства веществ (токсичность, мутагенность, канцерогенность), затем тестирование препарата на добровольцах, отслеживание побочных эффектов [5]. В клинических исследованиях выделяют 4 основных фазы.

Фаза I обычно длится от нескольких недель до 1 года. В исследованиях участвуют от 20 до 100 здоровых добровольцев. Цель клинических исследований фазы I – установить переносимость, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а иногда и дать предварительную оценку безопасности. В ходе фазы I исследуются такие показатели, как абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, а также предпочтительная форма применения и безопасный уровень дозирования. Иногда высокая токсичность препарата (например, для лечения онкологических заболеваний и СПИДа) делает проведение таких исследований у здоровых добровольцев неэтичным и тогда они проводятся с участием пациентов, страдающим соответствующим заболеванием. Исследования фазы I проводятся в специализированных учреждениях, где есть необходимое оборудование и специально обученный персонал. По дизайну они могут быть открытыми, в них также может использоваться такой метод контроля, как контроль исходного состояния.

Фаза II это первое исследование на больном человеке. Цель исследований фазы II – определить уровень дозирования и схему приема препарата. Дозы препарата, которые получают пациенты в исследованиях фазы II, обычно (хотя и не всегда) ниже, чем самые высокие дозы, которые вводились участникам в ходе фазы I. Дополнительной задачей в ходе исследований фазы II является оценка возможных конечных точек, терапевтической схемы приема и определение целевой группы. Дизайн исследований фазы II может быть различным, включая контролируемые исследования и исследования с контролем исходного состояния. Последующие исследования обычно проводятся как рандомизированные контролируемые, чтобы оценить безопасность и эффективность препарата по определенному показанию. Исследования фазы II обычно проводятся на небольшой гомогенной популяции пациентов, отобранной по жестким критериям (100-500 человек). Фаза II делится на фазу IIA и фазу IIB.

Фаза IIA – это пробные исследования, спланированные для определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с определенным заболеванием или синдромом. В задачи исследования может входить определение чувствительности пациентов к различным дозам препарата в зависимости от характеристик группы пациентов, частоты приема.

Фаза IIB – это четко регулируемые исследования, спланированные для определения эффективности и безопасности воздействия препарата на пациентов

с конкретным заболеванием. Основной задачей этой фазы является определение оптимального уровня дозирования.

Фазы III – это рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большой популяции пациентов (300-3000 или больше, в зависимости от заболевания). Эти исследования спланированы таким образом, чтобы подтвердить предварительно оцененные безопасность и эффективность препарата для определенного показания в определенной популяции. В исследованиях фазы III также может изучаться зависимость эффекта от дозы препарата или препарат при применении у более широкой популяции, у пациентов с заболеваниями разной степени тяжести или в комбинации с другими препаратами. Если исследования III фазы продолжаются, когда документы на регистрацию в соответствующий регуляторный орган уже поданы. В таком случае пациенты продолжают получать жизненно важный препарат, пока он не будет зарегистрирован и не поступит в продажу. Для продолжения исследований могут быть и другие причины – например, желание компании-спонсора расширить показания к применению препарата. Исследования подобного рода классифицируются иногда как фаза IIIb.

Подтвердив эффективность и безопасность препарата в ходе исследований фазы III, компания формирует так называемое регистрационное досье препарата, в котором описываются методология и результаты доклинических и клинических исследований препарата, особенности производства, его состав, срок годности. Совокупность этой информации представляет собой так называемое «регистрационное досье», которое представляется в уполномоченный орган здравоохранения, осуществляющий регистрацию.

Фаза IV также известна как пострегистрационные исследования т.е. исследования, проводимые после регистрации препарата в соответствии с утвержденными показаниями. Это исследования, которые не требовались для регистрации препарата, однако необходимы для оптимизации его применения. Требование об их проведении может исходить как от регуляторных органов, так и от компании-спонсора. Их целью может быть завоевание новых рынков для препарата (например, в случае, если препарат не изучался на предмет взаимодействия с другими препаратами). Важная задача фазы IV – сбор дополнительной информации по безопасности на большой популяции в течение длительного времени.

В числе целей фазы IV может быть оценка таких параметров лечения, как сроки лечения, взаимодействие с другими препаратами или продуктами питания, сравнительный анализ стандартных курсов лечения, анализ применения у больных различных возрастных групп, экономические показатели лечения и отдаленные результаты лечения (снижение или повышения уровня смертности среди пациентов, длительно принимающих данный препарат) [6].

После изобретения лекарства, компания получает патент на оригинальную молекулу действующего вещества. Исключительные права на производство и продажу сохраняются за компанией в течение 20 лет. После окончания патента фирма разработчик передает права на формулу активного вещества, но механизм и способ доставки остается только у разработчика оригинального препарата. Невысокая цена аналога объясняется тем, что компания не тратила деньги на его

изобретение, проверку безопасности и эффективности – один из наиболее дорогих этапов производства лекарства [7]. Для сравнения оригинальных препаратов и дженериков чаще всего используют такой параметр как эквивалентность. Существуют несколько подходов к определению эквивалентности лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность - ЛП должны быть в одинаковой лекарственной форме, содержать одинаковые активные ингредиенты, предназначены для одного способа введения и быть идентичны по силе воздействия или концентрации активных веществ

Фармакокинетическая эквивалентность – ЛП должны обладать одинаковым временем достижения и уровнем максимальной концентрации в крови, характером распределения в тканях и жидкостях организма, типом и скоростью экскреции.

Терапевтическая эквивалентность – препарат дженерик в сравнение с оригиналом должен содержать ту же активную субстанцию, обладать такой же клинической эффективностью и безопасностью [8]. Для доказательства последней требуется проведение клинических исследований лекарства дженерика на больных, проведение сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества в производстве предназначены для придания таблеточной массе необходимых технологических свойств, обеспечивающих: точность дозирования, механическую прочность, распадаемость, стабильность в процессе хранения, а также фармакокинетических свойств, обеспечивающих: доставку препарата к органам мишеням, создание максимальных концентраций в строго определенный временной промежуток, характер распределения в тканях и жидкостях. По своему функциональному назначению вспомогательные вещества делятся на шесть групп: наполнители, связывающие вещества, разрыхляющие вещества, антифрикционные вещества, корригирующие вещества, красители. В фармакологии при испытаниях дженерика вспомогательные компоненты могут не проявить своего негативного действия, все эффекты препарата будут сохранены. Но позже при использовании лекарства на практике именно вспомогательные вещества могут вызвать побочные эффекты или оказать влияние на терапевтическую эффективность, вследствие изменения его фармакокинетических свойств.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен поиск и обзор научных публикаций, анализ статистических данных, полученных результатов лечения. Рассмотрена целесообразность применения дженериков в клинической практике.

#### **Результаты**

В рандомизированном исследовании, проведенном В.И. Петровым и С.В. Недогодой исследована клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертонией 5 препаратов эналаприла (Ренитек, Энап, Эднит, Инворил и Энам). Указанные дженерики были фармакокинетически эквивалентны оригинальному препарату Ренитек фирмы

MSD. Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут., Энапа – 15 мг/сут., Эднита – 15,6 мг/сут., Инворила – 20,6 мг/сут., Энама – 36,6 мг/сут.

Особое значение эквивалентность дженериков имеет для антимикробных препаратов, так как низкая антимикробная активность может приводить к снижению клинической эффективности лечения и быстрому распространению резистентных форм микробов. Исследование микологической активности оригинального флуконазола (Дифлюкан, Pfizer) и генерических препаратов Медофлюкон, Микосист, Флюкостат, Форкам показало, что активность дженериков против различных видов грибов рода *Candida* в 2 раза меньше, чем у Дифлюкана [2]. В одной из научных публикаций проф. Nightingale (США) приводит данные сравнительного анализа качества оригинального кларитромицина производства компании Abbott и 40 его дженериков из 13 стран Азии и Латинской Америки. Результаты оказались малоутешительными: в целом, 9% (6 из 65) всех протестированных таблеток-дженериков не содержали от 95% до 105% кларитромицина, указанного на этикетке, что не соответствовало утвержденным зарегистрированным техническим характеристикам новаторского продукта. У 12 из 65 был превышен рекомендованный компанией Abbott 3%-ный лимит посторонних примесей [9].

### **Обсуждение**

На основании полученных результатов можно утверждать о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов и об экономической нецелесообразности применения дженериков, так как затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального препарата. Лишь наличие полной информации о соблюдении требований GMP при производстве дженерика, фармакокинетическая и терапевтическая его эквивалентность при сравнении с оригинальным препаратом делают обоснованным поиск фармакоэкономических преимуществ дженерика. В противном случае формально выгодные ценовые показатели могут обернуться огромными дополнительными расходами, например, на лечение нежелательных побочных явлений или продление листов нетрудоспособности.

### **Выводы.**

Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США не рекомендует в качестве замены отпускать лекарственные препараты, которым оно присвоило код «В». К категории препаратов с кодом «В» относятся лекарственные средства, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения [10].

Таким образом применение дженерика нежелательно, так как несет риск развития осложнений и побочных эффектов, которые могут быть выявлены только в ходе клинических испытаний, при невозможности лечения оригинальными препаратами, использование дженерика возможно только при наличии документального подтверждения идентичности по трем видам эквивалентности с оригинальным лекарственным средством.

### **Литература**

1. Лопина, О. Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия : пособие для врачей / О. Д. Лопина, С. Ю. Сереброва. – 2016. – С. 21-33.
2. Белоусов, Ю. Б. Дженерики – мифы и реалии / Ю. Б. Белоусов // Ремедиум. – 2013. – С. 4-9.
3. Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. The products in this list have been approved under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. This volume is current through December 31, 2020. – 2021. – URL: <https://www.fda.gov/media/71474/download> (дата обращения 30.06.2021)/
4. Соколов, А. В. Оригинальные препараты и дженерики: качество, возможные пути решения проблемы / А. В. Соколов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – Vol. 3, № 9. – P. 52-56.
5. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России / А. Л. Хохлов, Е. Г. Лилеева, О. А. Синицина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – P. 37-43.
6. Планирование и проведение клинических исследований / под ред. Ю. Б. Белоусова. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 584 с.
7. Марцевич, С. Ю. Оригинальные лекарственные препараты и их копии: проблема выбора / С. Ю. Марцевич, С. Н. Толпыгина // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 209-213.
8. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union. – 2018. – URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018\\_annex2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf) (дата обращения 30.06.2021).
9. Nightingale, C. H. Clin. Drug. Investig / C. H. Nightingale. – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 135-152.
10. FDA. Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. – 41st Edition. – 2021.

ЛИПОВЦЕВА Е.И.<sup>1</sup>, ШУЛЬГА М.А.<sup>2</sup>

**НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ  
МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ**

*Кафедра организации сестринского дела*

<sup>1</sup>*Воронежского государственного медицинского университета  
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж*

<sup>2</sup>*Областная детская клиническая больница №1, г. Воронеж*  
Научный руководитель – к.м.н. О.А. Панина

LIPOVTSEVA E.I.<sup>1</sup>, SHULGA M.A.<sup>2</sup>

**SCIENTIFIC BASES OF REHABILITATION ACTIVITIES IN CHILDREN'S  
MENINGITIS**

*Department of Nursing*

<sup>1</sup>*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh*

<sup>2</sup>*Regional Children's Clinical Hospital №1, Voronezh*

Supervisor: MD, PhD O.A. Panina

**Введение.** Изучение изменений иммунологического статуса серозного менингита делает лечение и реабилитацию более эффективными и улучшает качество жизни пациентов. Патология нервной системы является одной из важных проблем неврологии и реабилитологии [1,2,3]. На территории Воронежской области в последние годы наблюдается повышение количества регистрируемых случаев энтеровирусного менингита среди детского населения [4,5].

Начиная с 2017 года в Воронежской области заболеваемость энтеровирусной инфекцией отмечается круглогодично и при этом отмечается ярко выраженная летне-осенняя сезонность с пиком подъема в сентябре-октябре (до 60% всех случаев заболеваний). В 2019 году выявлено 150 случаев заболевания энтеровирусной инфекцией, показатель заболеваемости был 6,42 на 100 тыс. населения (2015 г. – 127 и 5,45; 2016 г. – 112 и 4,81; 2017 г. – 214 и 9,18; 2018 г. – 457 и 19,58), это ниже среднего уровня заболеваемости в течение многих лет на 34,5% (227 случаев или 9,8 на 100 тыс. населения). В структуре клинических форм энтеровирусной инфекции доля серозных менингитов равна 20% (2015 г. - 25,2%, 2016 г. – 26,8%, 2017 г. – 47,2%, 2018 г. – 10,1%). Уровень заболеваемости серозным менингитом уменьшился в 2019 году на 34,84% - с 46 случаев (1,97 на 100 тыс. населения) в 2018 году до 30 случаев (1,28) в прошлом году.

Среди медицинских аспектов серозных менингитов определяющая роль по-прежнему отводится дальнейшему совершенствованию реабилитационных и лечебных мероприятий [6,7,8].

**Цель исследования.** Для решения вопроса повышения качества лечения серозных менингитов энтеровирусной этиологии, проведено исследование иммунограммы, цитокинового статуса и местного иммунитета и анализ результативности интерферонотерапии при вирусных менингитах.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находилось 112 детей в возрасте от 3 до 16 лет с диагнозом энтеровирусный менингит. Диагноз был поставлен на основании клиники заболевания и данных вирусологического, ликворологического, серологического обследований.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Эпидемиологический анализ показал, что все случаи заболевания регистрировалось с июня по октябрь, максимальное количество заболевших приходилось на сентябрь месяц.

Мальчики болели чаще и составили 59%.

В возрастной структуре наибольшее количество детей школьного возраста, средний возраст детей  $8,7 \pm 0,3$  лет.

У 1/3 больных наряду с серозным менингитом были другие проявления энтеровирусной инфекции: эпидмиалгия (9,7%), герпетическая ангина (23,5%) и экзантема (9,6%).

Проведенные исследования показали повышение уровня ИФН- $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в крови, что указывает на активацию системы цитокинов, в то время как аналогичные исследования этих маркеров в сыворотке крови у больных нейротоксикозом, у которых отсутствуют воспалительные изменения в мозговых оболочках, были выше ( $122,3 \pm 8,4$  и  $116,6 \pm 7,9$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Это

создало в организме состояние, предотвращающее проникновение вируса через гематоэнцефалический барьер. и является адекватной реакцией цитокиновой системы.

Рассмотрение иммунологического статуса в остром периоде серозного менингита показал достоверное повышение количества общих лейкоцитов за счет нейтрофильной группы: сегментоядерных ( $5,69 \pm 0,17$ ) и палочкоядерных ( $0,41 \pm 0,04$ ), уменьшение содержания общих лимфоцитов ( $2,07 \pm 0,08$ ), количества Т-лимфоцитов ( $1,27 \pm 0,07$ ), Т-хелперов ( $1,04 \pm 0,07$ ), Т-цитотоксических ( $0,24 \pm 0,03$ ), В-клеток ( $0,26 \pm 0,02$ ) и О-лимфоцитов ( $0,57 \pm 0,03$ ), повышение IgM ( $1,69 \pm 0,14$ ), ИФН- $\alpha$  ( $86,2 \pm 12,7$ ), ФНО- $\alpha$  ( $89,9 \pm 10,2$ ). В острой фазе серозного менингита по данным частотного анализа формируется недостаток лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, В-клеток, IgA. Патологический процесс изменил гематологические, иммунологические и цитокинические параметры.

Исследование состояния местного иммунитета слюны у детей выявило достоверное снижение sIgA и IgG. Все это свидетельствует об иммунодепрессивной направленности выявленных изменений.

Определение изменений показало, что введение Виферона значительно изменило параметры гемограммы, Т-лимфоцитов, О-клеток, ФНФ- $\alpha$ , что привело к нормализации значений лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, Т-клеток, вспомогательных Т-клеток, О-клеток, IgM. Изменения были положительными: они стимулировали сниженные параметры и подавляли повышенные. Влияние оказывалось и на показатели местного иммунитета: нормализовалось количество IgG и IgM в спинномозговой жидкости, уменьшилось содержание цитокинов в центральной нервной системе. Это особенно важно в отношении TNF- $\alpha$ , поскольку известно, что этот цитокин может вызвать гибель нервных клеток от апоптоза.

**Выводы.** Выявленные нарушения указывают на иммунопатогенетические аспекты энтеровирусного менингита, которые определяют тяжесть клинического течения данной патологии на современном этапе и определяют необходимость применения иммунокорректирующих средств в комплексном лечении данной патологии. Так, добавление комплексного лечения Вифероном при серозном менингите дает положительный эффект, который оказывает нормализующее действие на изменения в целом и местный гомеостаз, предотвращает повреждение нервных клеток. Применение иммунотерапии сократит продолжительность болезни, ускорит реабилитационные мероприятия и улучшит качество жизни пациентов.

#### **Литература:**

1. Вертей, В. С. Фармакотерапия инфекционной патологии нервной системы / В. С. Вертей, О. А. Панина, И. А. Бавыкина // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: материалы 7-й Междунар. науч.-метод. конф. «Фармообразование-2018». – Воронеж, 2018. – С. 409-411.

2. Куприна, Н. П. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности острых нейроинфекций у детей в современных условиях / Н. П.

Куприна, С. С. Афанасьев, О. А. Панина // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 23.

3. Панина, О. А. Способ этиотропного лечения серозных менингитов энтеровирусной этиологии / О. А. Панина, Н. П. Куприна // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2005. – № 21. – С. 4-6.

4. Панина, О. А. Актуальные вопросы терапии серозных менингитов / О. А. Панина, М. А. Шульга, Е. И. Погорелова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 231-234

5. Панина, О. А. Способ дифференциальной диагностики острых менингитов у детей / О. А. Панина, Н. П. Куприна, Т. А. Филонова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2005. – № 21. – С. 1-3.

6. Современная комплексная терапия вирусных нейроинфекций у детей / О. А. Панина, А. В. Почивалов, Е. И. Погорелова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24-1 (195). – С. 37-39.

7. Шульга, М. А. Особенности иммунопатогенеза энтеровирусной инфекции / М. А. Шульга, О. А. Панина, С. А. Кособуцкая // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: тез. VI Всерос. междисциплин. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2019. – С. 256.

8. Панина, О. А. Значение реабилитационных мероприятий при нейроинфекциях / О. А. Панина // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: тез. VI Всерос. междисциплин. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2019. – С. 156-157.

МАРФИН В.Д.

**ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ  
КИСЛОТ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ**

*Кафедра фармацевтической и общей химии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – д-р. с.-х. н., профессор Л.Г. Пинчук

MARFIN V.D.

**POLYMERASE-CHAIN REACTION OF NUCLEIC ACID SYNTHESIS:  
APPLICATION IN MEDICINE**

*Department of Pharmaceutical Chemistry*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: PhD, Professor L.G. Pinchuk

**Введение.** Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – экспериментальный метод молекулярной биологии, который представляет собой специфическую амплификацию нуклеиновых кислот, индуцируемую синтетическими олигонуклеотидными праймерами *in vitro*.

Идея разработки метода ПЦР принадлежит американскому исследователю Kary Mullis, который в 1983 г. создал метод, позволивший амплифицировать ДНК в ходе циклических удвоений с помощью фермента ДНК-полимеразы в искусственных условиях. Через несколько лет после опубликования этой идеи, в

1993 г., К. Mullis получил за нее Нобелевскую премию. В начале использования метода после каждого цикла нагревания-охлаждения приходилось добавлять в реакционную смесь ДНК-полимеразу, так как она быстро инактивировалась при высокой температуре. Процедура была очень неэффективной, требовала много времени и фермента. В 1986 г. ее существенно модифицировали за счет использования ДНК-полимеразы из термофильных бактерий. Эти ферменты способны выдерживать множество циклов реакции, что позволяет автоматизировать проведение ПЦР. Одна из наиболее часто использовавшихся термостабильных ДНК-полимераз была выделена из бактерий *Thermus aquaticus* и названа *Taq*-ДНК-полимеразой [4, 9].

Метод основан на многократном избирательном копировании определенного участка ДНК при помощи фермента *Taq*-ДНК-полимеразы. Полимеразная цепная реакция позволяет получить амплификаты длиной до нескольких тысяч пар нуклеотидов. Для увеличения длины ПЦР-продукта до 20-40 тыс. пар нуклеотидов применяют смесь различных полимераз, но все равно это значительно меньше длины хромосомной ДНК клетки эукариот [3, 19].

**Материалы и методы.** В связи с выше изложенным была поставлена цель – на основании литературного поиска проанализировать данные по сути полимеразной цепной реакции и аспектов её применения в медицине на современном уровне научных исследований.

**Результаты и обсуждение.** Полимеразная цепная реакция (ПЦР), с точки зрения химии, заключается в том, что фермент ДНК-полимераза присоединяет к 3' концу молекулы ДНК, которая содержит гидроксильную группу, непосредственно, каждый нуклеотид. И присоединение нуклеотида ферментом осуществляется к 3' концу атому углевода дезоксирибозы, предыдущего нуклеотида, и присоединяется дезоксинуклеотид трифосфат, фосфатной группой, антипараллельно, к 5' концу атома углерода последующего нуклеотида. Таким образом, фермент ДНК-полимераза присоединяет один нуклеотид к другому и, таким образом, происходит наращение цепи путем образования 3', 5' – фосфодиэфирной связи [3, 21].

Чтобы наращивалась полинуклеотидная цепь, необходимо провести реакцию гибридизации. Изначально берется олигонуклеотидный параимер, т.е. какая-то последовательность, состоящая от 10 - 30 нуклеотидов, комплементарная молекуле ДНК и отжигается на ней, как на матрице, при достижении температура 40 - 70<sup>0</sup>С.

Для каждой ДНК необходима определенная температура отжига, потому что состав праймеров и состав нуклеотидов отличается. Например, пары аденин и тимин соединяются между собой двумя водородными связями, и, следовательно, температура отжига им необходима ниже, чем парам гуанин и цитозин, образующим три водородные связи. Поэтому при подборе температуры для отжига праймеров исходят из нуклеотидного состава синтезируемой молекулы ДНК. Также необходимо учитывать, чтобы праймеры содержали не более 60 % пар гуанин и цитозин, для того, чтобы произошла реакция гибридизации [3, 4].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществляется в три стадии: денатурация, отжиг, элонгация. Денатурация протекает при температуре 94<sup>0</sup>С. В

результате разрываются водородные связи между соседними нуклеотидами противоположных цепей и происходит раскручивание ДНК с образованием двух цепей-матриц.

В процессе отжига на цепь-матрицу «сажаются» олигонуклеотидные праймеры. Температура понижается. Происходит отжиг праймеров, т.е. комплементарное связывание с матрицей, и полимераза присоединяет каждый нуклеотид, с образованием 3', 5' фосфодиэфирных связей (реакция фосфорилирования).

В процессе элонгации происходит синтез дочерней цепи ДНК на матрице материнской. Образуются длинные и короткие цепи. В дальнейшем из одной копии молекулы ДНК, в геометрической прогрессии, образуются миллион и свыше копий молекул ДНК. Температура процесса зависит от вида полимеразы, и в среднем составляет 72 °С [6].

Рассмотрим некоторые аспекты применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в медицине.

Описаны синтезы с помощью ПЦР производных трифосфата дезоксиуридина с характерными для белков функциональными группами, связанными с азотистыми основаниями через трансалкеновые линкеры различной длины одноцепочечной ДНК с высокой степенью модификации путем включения модифицированных нуклеотидов в ДНК полимеразы [12, 23].

Сканирование мутаций методом анализа плавления ДНК (DMA) основано на асимметричной ПЦР с последующим плавлением дуплексов, образованных одноцепочечными ампликонами с зондами TaqMan. Метод оптимально подходит для клинического генетического тестирования. Он прост в исполнении, быстродействующий и чувствительный. Предел обнаружения мутантных аллелей методом DMA составляет около 3%, что значительно выше чувствительности секвенирования по Сэнгеру. Кроме того, метод DMA реализуется в закрытом пробирном формате, в то время как двухчасовой анализ проводится в одной пробирке без каких-либо промежуточных или дополнительных процедур, что сводит к минимуму риск перекрестного загрязнения образцов.

Валидация метода DMA проводилась путем сканирования на наличие мутаций клинически значимых определенных генов 324 образцов ДНК опухолей пациентов с меланомой, колоректальным раком и раком легких. ДНК выделяли либо непосредственно из опухолевых тканей, либо из фиксированных формалином парафиновых встраиваемых опухолевых тканей. Обнаруженные мутации были проверены секвенированием Sanger. Спектры мутаций, выявленных в каждом типе опухоли, соответствуют литературным данным и, таким образом, обосновывают применение DMA [2].

Предложен синтез нового генетического маркера предрасположенности человека к тяжелым формам клещевого энцефалита. Возможная регуляторная роль которого заключается в функционировании близлежащих генов и механизм его влияния на формирование предрасположенности к тяжелым формам клещевого энцефалита требующих дальнейшего изучения [1, 13].

Ультразвуковая фрагментация является простым и удобным методом механической деградации ДНК, широко используется в современных

исследованиях генома, в качестве одного из этапов подготовки образцов. Установлено, что разрывы ДНК чаще происходят в областях, содержащих 5'-CG-3' - динуклеотиды. В результате изучения влияния динуклеотидов 5'-CG-3' на эффективность амплификации гена 28S рРНК при ПЦР с сонцированной ДНК богомола религиозного, показало, что скорость амплификации зависит от длины шаблона и количества 5'-CG-3' динуклеотидов. Амплификация участков ДНК с более высокой плотностью 5'-CG-3' менее эффективна из-за их более высокой чувствительности к ультразвуку. Количество амплифицированных матриц ДНК обратно пропорционально числу 5'-CG-3' [18].

Один из способов обнаружения специфических фрагментов нуклеиновых кислот - амплификация с помощью полимеразной цепной реакции с системой сближенных праймеров. Есть результаты изучения особенностей протекания полимеразной цепной реакции при использовании праймеров "встык", т.е. таких, концы которых отжигаются на смежных нуклеотидах комплементарных цепей матрицы. Показано, что подобное расположение праймеров обеспечивает получение требуемых продуктов при большей чувствительности и меньшей продолжительности реакции [17].

Метод ПЦР находит применение в различных областях диагностики. Его применяют для выявления в клинических образцах вирусов, бактерий, простейших, а также для обнаружения приобретенных и врожденных генетических нарушений, а также при идентификации личности [5, 20].

Благодаря ПЦР незначительное количество генетического материала (возбудителя инфекционных заболеваний) для исследования, содержащего ДНК, обеспечивает увеличение его количества и облегчает идентификацию. Для идентификации используют метод электрофореза или меченые «затравки». При использовании электрофореза полученные нити ДНК разделяются по размерам, и наличие фрагментов ДНК разной длины свидетельствует о положительном результате анализа (то есть о наличии того или иного вируса, бактерии и т.д.). При использовании меченых «затравок», к конечному продукту реакции добавляют хромоген (краситель), вследствие чего ферментативная реакция сопровождается образованием окраски. Развитие окраски свидетельствует, что вирус или другой выявляемый агент присутствуют в исходной пробе [8].

Использование меченой «затравки», а также соответствующее программное обеспечение, позволяет производить сразу и «чтение» результатов ПЦР, так называемая real-time ПЦР [11].

Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту, позволил выделить участки гена, которые вносят вклад в невосприимчивость к ишемическому инсульту независимо друг от друга [10].

ПЦР диагностика характеризуется высокой чувствительностью, например, чувствительность метода ПЦР для выявления вируса гепатита С составляет 97-98%, для выявления уреоплазмы – 99-100%. Также ПЦР-анализ имеет непревзойденную аналитическую специфичность, что важно при идентификации близкородственных по природе микроорганизмов.

ПЦР является базовым методом, позволяющим эффективно выявлять виды возбудителей воспалительных инфекций репродуктивного тракта. За счет его применения получены оригинальные данные о распространении и особенностях

циркуляции микроорганизмов, заключающиеся в высокой частоте выявления, значительном количестве ассоциаций инфекционных агентов и достаточно стабильном поддержании распределения возбудителей по частоте выявления [16].

С использованием ПЦР в различных регионах России выявлены новые патогенные изоляты вируса болезни Марека (ВБМ) типа I. Проанализирована нуклеотидная последовательность самого варибельного по результатам межтипového сравнения участка гена гликопротеина В (gB) 13 охарактеризованных штаммов и изолятов ВБМ [14].

Точность и надежность современных методов диагностики инфекционных и онкологических заболеваний можно значительно повысить, если нуклеиновые кислоты размножать не в жидкости, а в слое геля, где они образуют молекулярные колонии [25].

На основе ПЦР проводится сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической полинейропатией и без диабетической полинейропатии [15].

ПЦР находит применение при клонировании полной кодирующей последовательности кДНК гена Csk-тирозинкиназы лимфоцитов человека. кДНК длиной 1624 п.н. кодирует белок, который на 99% гомологичен Csk-тирозинкиназе человека, играющего важную роль в регуляции клеточного роста и дифференциации нормальных клеток. В качестве онкобелков они могут участвовать в процессе канцерогенеза. Полноразмерную ДНК-копию РНК лимфоцитов человека можно использовать для анализа структуры гена csk в нормальных и патологически измененных клетках человека [7].

Описан метод конструирования положительной контрольной пробы для гнездовой ПЦР. Проба позволяет контролировать качество проведения реакций как с внутренними, так и с внешними праймерами, разработанными для диагностической амплификации продуктов. К преимуществам использования новой пробы по сравнению с традиционным клонированием собственно диагностического продукта относятся, во-первых, возможность визуально выявить загрязнение образца плазмидой и избежать ложноположительных результатов, связанных с таким загрязнением. Во-вторых, можно сконструировать положительную контрольную пробу даже в тех случаях, когда целевой материал присутствует в незначительном количестве и выявить его достаточно сложно при клонировании положительной контрольной последовательности. В-третьих, предлагаемую пробу можно использовать для отработки процедуры ПЦР и определения ее чувствительности до проведения диагностики. В описании конструирования положительной контрольной пробы предложен способ использования в ПЦР больших олигонуклеотидных праймеров без их неспецифического связывания [25].

**Выводы.** Данные последних лет исследования указывают на важность температурного режима отдельных этапов процесса ПЦР в зависимости от нуклеотидной последовательности ДНК. А также свидетельствуют о расширении аспектов применения данной реакции в медицине, в частности, сканирование мутаций методом анализа плавления ДНК; ультразвуковая

фрагментация - метод механической деградации ДНК, используемый в исследованиях генома; ПЦР диагностика – позволяющая получать достаточное количество биологического материала и облегчающая его идентификацию, благодаря высокой чувствительности и специфичности; клонирование ДНК с целью дальнейшего изучения.

### Литература

1. Арсентьева, Е. В. Современный взгляд на использование клеточных технологий для стимуляции репаративного нейрогенеза / Е. В. Арсентьева, Д. И. Полякова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 2. – С. 16-24.
2. Сканирование мутаций KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA методом плавления ДНК с помощью зондов TaqMan / И. В. Ботезату, И. О. Панчук, А. М. Строганова [и др.] // Молекулярная биология. – URL : <http://molecbio.ru/?view=article&id=3824> (дата обращения: 10.04.2021).
3. Вартапетян, А. Б. Полимеразная цепная реакция / А. Б. Вартапетян // Молекулярная биология. – Т. 25, № 1991. – № 4. – С. 926-936.
4. Глик, Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. – М.: Мир, 2005. – 589 с.
5. Грачев, М. А. Метод выделения высокоочищенной ДНК для использования в полимеразной цепной реакции / М. А. Грачев, С. Ю. Кузнецова, Т. А. Щербакова // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40, № 1. – С. 180-183.
6. Иммунология : практикум : учеб. пособие / под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Клонирование кодирующей последовательности кДНК тирозинкиназы семейства Csk из лимфоцитов крови человека Homo sapiens / В. П. Емельянова, Л. А. Баранова, Е. В. Жирник [и др.] // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 654-658.
8. Количественное определение малых концентраций кДНК с использованием полимеразной цепной реакции и ампликона в качестве внутреннего стандарта / Л. П. Савочкина, Н. А. Скрыпина, А. В. Тимофеева [и др.] // Молекулярная биология. – 1996. – Т. 30, № 4. – С. 786-800.
9. Колотова, А. А. Полимеразная цепная реакция как метод исследования в молекулярно-генетической диагностике / А. А. Колотова, О. Ю. Васильева, П. В. Горошко // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5-2. – URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=2165> (дата обращения: 10.04.2021).
10. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских / М. Г. Парфенов, Б. В. Титов, М. А. Судомоина [и др.] // Молекулярная биология. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 937-945.
11. Кухтевич, Е. В. Микробиологические методы исследования при инфекциях / Е. В. Кухтевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – URL : <https://www.rosmedlib.ru/ru/book/970410004V0011.html>.
12. Мясникович, А. А. Патогенетическое значение нарушений механизмов регуляции метаболизма пуринов / А. А. Мясникович, Е. В. Тишковец // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 2. – С. 40-45.

13. Новый генетический маркер предрасположенности человека к тяжелым формам клещевого энцефалита / А. В. Бархаш, И. В. Козлова, Л. Л. Позднякова [и др.] // Молекулярная биология. – 2019). – Т. 53, № 3. – С. 388-392.
14. Обнаружение и типирование генома вируса болезни Марека методом полимеразной цепной реакции / А. Г. Аминев, С. В. Полехин, В. Г. Андреев [и др.] // Молекулярная биология. – 1998. – Т. 32, № 5. – С. 916-922.
15. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 / Е. В. Зотова, К. В. Савостьянов, Д. А. Чистяков [и др.] // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 244-249.
16. Потатуркина-Нестерова, Н. И. Использование ПЦР в диагностике возбудителей воспалительных заболеваний репродуктивного тракта / Н. И. Потатуркина-Нестерова, И. С. Немова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2.– URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8475> (дата обращения: 10.04.2021).
17. ПЦР-амплификация ДНК с помощью праймеров "встык" / Р. Р. Гарафутдинов, А. А. Галимова, А. Р. Сахабутдинова [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 49, № 4. – С. 628-637.
18. ПЦР-анализ специфичной к последовательности ультразвуковой фрагментации ДНК / Р. Р. Гарафутдинов, А. А. Галимова, А. Р. Сахабутдинова, [и др.] // Молекулярная биология. 2016. – Т. 50, № 2. – С. 272-278.
19. Регуляция синтеза рибосомных белков у прокариота / А. О. Михайлина, Е. Ю. Никонова, О. Костарева [и др.] // Молекулярная биология. – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 16-36.
20. Саженова, Е. А. Эволюционные аспекты геномного импринтинга / Е. А. Саженова, И. Н. Лебедев // Молекулярная биология. – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 1-15.
21. Спирин, А. С. РНК-полимераза как молекулярная машина / А. С. Спирин // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 208-215.
22. Федоров, Н. А. Генодиагностика инфекции методом ПЦР / Н. А. Федоров // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 69-70.
23. Ферментативный синтез ДНК с высокой степенью модификации / А. В. Чудинов, Я. Ю. Киселева, В. Е. Кузнецова [и др.] // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 534-544.
24. Четверин, А. Б. Точная диагностика с помощью молекулярных колоний / А. Б. Четверин, Г. В. Четверина // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 320-327.
25. Munro, J. Разработка синтетической положительной контрольной пробы, выявляющей загрязнение плазмидой в диагностической полимеразной цепной реакции / J. Munro, R. Layton, L. Owens // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39, № 6. – С. 1042-1045.

МАТРОШИЛОВА А.А.  
**ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ.  
СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА.  
КЛИНИКА. ЛЕЧЕНИЕ**

*Кафедра офтальмологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово.*

Научный руководитель – к.м.н., доцент Г.Г. Басова

MATROSHILOVA A.A.  
**TOXIC-ALLERGIC SYNDROMES WITH EYE DAMAGE. STEVENS-  
JOHNSON SYNDROME. LYELL'S SYNDROME. COURSE. TREATMENT**

*Department of Ophthalmology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor G.G. Basova

**Введение.** Синдром Стивенса-Джонсона впервые описан в 1922 г. американскими педиатрами А.М. Stevens и F.C. Johnson. Большинство авторов отождествляют данный синдром с токсическим эпидермальным некролизом (синдром Лайелла), многоформной эритемой. Многие исследователи рассматривают этот симптомокомплекс как тяжелый вариант течения многоформной эритемы с распространенным поражением слизистых оболочек и кожи, в основе которого лежит аллергическая реакция замедленного типа.

Благодаря тщательному анализу клинических случаев было установлено, что многоформная экссудативная эритема не трансформируется в синдром Стивенса-Джонсона. С 1993г. синдром Стивенса – Джонсона был впервые выделен из спектра «многоформной экссудативной эритемы» и объединен с «токсическим эпидермальным некролизом». Данные синдромы представлены как разные варианты течения единого патологического процесса на основе схожести клинических проявлений, прежде всего плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи багрово-синюшных пятен, а так же причинных факторов и патогенеза. [4]

**Материалы и методы**

Настоящее исследование проведено с помощью анализа литературных данных, посвященных проблеме лечения и диагностики токсико-аллергических синдромов с поражением глаз. Синдром Стивенса-Джонсона. Синдром Лайелла. Поиск литературных источников проводился в научных электронных библиотеках Elibrary.ru, базе данных медицинских публикаций PubMed, а также East View Information Services.

**Результаты**

Обобщив международный опыт, группа экспертов-дерматологов из Канады, Франции, Германии, Италии и США предложила в 1993 г. согласованное определение и классификацию многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Первоначально за основу были взяты 4 дифференциально-диагностических критерия (размер, площадь, отслоение эпидермиса, характер мишеневидных элементов сыпи на коже, наличие эрозий слизистых оболочек и

данные биопсии кожи). Однако, исследование и анализ более чем 200 фотографий этих синдромов, подтвердили диагностическую ценность только первых двух критериев. Специалисты пришли к консенсусу в вопросе о том, что буллезная форма многоформной экссудативной эритемы и синдром Стивенса-Джонсона являются самостоятельными заболеваниями, различающимися характером мишеневидных элементов сыпи (по внешнему виду напоминают мишень для стрельбы). [5]

По предложенной клинической классификации, общепринятой в настоящее время, выделяют три формы болезни:

1. Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) («малая форма токсического эпидермального некролиза - ТЭН»). Площадь отслоения эпидермиса менее 10% поверхности тела, распространенные багрово-синюшные или эритематозные пятна, или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи.

2. Промежуточная, или переходная форма ССД – ТЭН (over lap SJS – TEN). Площадь отслоения эпидермиса 10-30% поверхности тела, распространенные багрово-синюшные или плоские атипичные мишеневидные элементы.

3. Токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла. Выделяют ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен. При ТЭН с пятнами площадь отслоения эпидермиса более 30% поверхности тела и распространенные багрово-синюшные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы сыпи. При ТЭН без пятен - площадь отслоения эпидермиса более 10% поверхности тела (эпидермис отслаивается крупными пластами) и отсутствие на коже пятен и мишеневидных элементов.

### **Обсуждение**

Проанализированы клинические признаки трех форм и возможности лечения.

Синдром Стивенса-Джонсона («малая форма» ТЭН). Выделяют 3 периода (фазы) клинического течения синдрома Стивенса-Джонсона:

- 1) продромальный период;
- 2) период разгара болезни (острая фаза);
- 3) период выздоровления.

Симптомы поражения глаз в период разгара ССД наблюдаются почти у всех (98 %) пациентов . В патологический процесс вовлекаются конъюнктивы века глазного яблока, кожа и ресничные края век, роговица, реже – радужная оболочка.

В большинстве случаев поражение соединительнотканной оболочки глаз протекает в форме катарального, реже - гнойного конъюнктивита. Заболевание характеризуется жжением, слезотечением, прозрачным или слизисто-гнойным отделяемым из глаз. Конъюнктивы резко гиперемированы, набухают, теряют прозрачность, нарушается рисунок мейбомиевых желез. Выражена конъюнктивальная инъекция сосудов, которая уменьшается по направлению к роговице. Веки резко отечны, склеены обильным гнойно-кровянистым экссудатом. Края век утолщены, у основания ресниц появляются гнойные корочки (блефароконъюнктивит). В тяжелых случаях развивается мембранозный или псевдомембранозный конъюнктивит. При осмотре в нижних конъюнктивальных сводах выявляются обильные отложения в виде пленок

светло-желтого или серовато-белого цвета. При вывороте верхнего века обнаруживаются пленки, адгезированные с конъюнктивой. Мембранозный конъюнктивит при ССД сопровождается очаговым некрозом конъюнктивы с последующим развитием фиброза. Патологические изменения конъюнктивы сочетаются с буллезным поражением кожи и слизистой оболочки полости рта, протекающим с образованием на губах массивных геморрагических корок. Мембранозный конъюнктивит характеризуется длительным течением (5-6 недель и более). В последующем он приводит, как правило, к формированию симблефарона, что может явиться причиной обструкции добавочных слезных желез и формирования ретенционных слезных кист (Т.Нагг - 2010). Выраженное воспаление конъюнктивы с вовлечением в патологический процесс ресничных краев век, деструкцией и рубцовыми изменениями обуславливают нарушение архитектоники, проявляющееся заворотом век и неправильным ростом ресниц (трихиаз, дистихиаз) [1].

Псевдомембранозная пленка при конъюнктивитах состоит из фибринозного налета, свободно прилежащего к поверхности конъюнктивы и легко снимающегося ватой. Наложения некротических масс требуют ежедневного гигиенического ухода за глазами, регулярного промывания их изотоническим раствором хлорида натрия и применения топических антибактериальных средств, для предотвращения прогрессирования бактериальных осложнений. Наряду с конъюнктивой век и глазного яблока в период разгара ССД в процесс часто вовлекается роговая оболочка (кератоконъюнктивит). Клиническая картина дополняется корнеальным синдромом: светобоязнью, блефароспазмом, ощущением дискомфорта, болью, усилением слезотечения. Наблюдается выраженная перикорнеальная инъеция, роговица утрачивает блеск и зеркальность, изменяется ее прозрачность. Свежий инфильтрат имеет сероватую или желтоватую окраску, нечеткие контуры, шероховатую поверхность с новообразованными сосудами. Исход инфильтрата – бельмо с васкуляризацией, являющееся причиной стойкого понижения центрального зрения. Воспаление роговицы в острую фазу ССД нередко сопровождается поверхностным или глубоким изъязвлением роговой оболочки с последующим рубцеванием. Возможна перфорация язвы роговицы. При подозрении на деструктивные изменения роговицы осмотр с помощью щелевой лампы производят после предварительного окрашивания флуоресцеином. Метод позволяет выявить даже незначительные дефекты роговой оболочки. Образование некротических наложений в острую фазу ССД служит показанием для активного лечения конъюнктивита и кератита, позволяющего снизить риск тяжелых осложнений. При значительном эпителиальном дефекте роговицы, распространяющемся за пределы лимба, полностью поражается лимбальный эпителий, содержащий стволовые клетки. Лимбальная недостаточность сопровождается формированием персистирующей эрозии роговицы с явлениями хронического стромального воспаления, васкуляризацией роговицы и нарастанием на нее конъюнктивального эпителия (Hawk, R.J., 1985). Распространение воспалительного инфильтрата на средние и глубокие слои роговицы обуславливает вовлечение в патологический процесс сосудистого тракта. Наиболее характерно развитие переднего увеита (ирит, иридоциклит).

Воспаление радужной оболочки и ресничного тела проявляется преципитатами на задней поверхности роговицы, помутнением влаги передней камеры, изменением цвета и нечеткостью рельефа радужки. Возникает опасность формирования задних синехий [2].

Промежуточная, или переходная форма ССД – ТЭН (overlap SJS – TEN).

По данным J. Gueudry et al. (2009), осложнения со стороны глаз развиваются примерно у 30 % выживших детей и почти у 74 % взрослых. Патологические изменения органа зрения в период разгара ССД – ТЭН и поздние осложнения тяжелого поражения различных структур глаза представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии. В результате выраженного воспаления конъюнктивы и краев век, деструктивных изменений соединительнотканной оболочки и последующего рубцевания формируются энтропион, реже – эктропион, симблефарон, анкилоблефарон, нарушается нормальный рост ресниц (трихиаз, дистихиаз), развивается ксероз. При выраженном энтропионе ресницы постоянно раздражают роговицу и могут вызвать ее повреждения (царапины, изъязвления), сопровождающиеся сильной болью. Нарушение целостности роговицы часто осложняется бактериальной инфекцией. Исходом являются дистрофические процессы, язва роговицы и формирование бельма. Выворот века сопровождается обильным слезотечением, подсыханием и утолщением конъюнктивы. Процесс часто осложняется бактериальной инфекцией и развитием кератита. Лечение эктропиона хирургическое. Симблефарон – рубцовое сращение конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока. Наиболее частой причиной сращений при ССД – ТЭН является мембранозный конъюнктивит. Выраженный симблефарон может привести к развитию трихиаза и рубцового заворота век. Лагофтальм – неполное смыкание век, сопровождающееся высыханием роговицы и конъюнктивы с развитием в них воспалительного и дистрофического процессов. Причиной лагофтальма является выраженная рубцовая деформация в результате деструктивных изменений кожи век в период разгара ССД – ТЭН. Трихиаз – неправильный рост ресниц в сторону глазного яблока. В результате ресницы постоянно раздражают и царапают роговицу, что обуславливает выраженный дискомфорт и боль. Возможно образование язвы роговицы. Дистихиаз – наличие второго ряда ресниц у заднего ребра края века. Патология является причиной сильного глазного дискомфорта. Заращение слезных точек – следствие субконъюнктивального фиброза. Паренхиматозный ксероз роговицы и конъюнктивы – одно из наиболее тяжелых поздних осложнений со стороны глаз при ССД – ТЭН у взрослых и детей. В связи с дисфункцией основной и добавочных слезных желез, мейбомиевых желез и бокаловидных клеток конъюнктивы нарушается не только качество, но и стабильность прекорнеальной слезной пленки. Одной из причин нарушения стабильности слезной пленки может быть также повреждение роговицы в разгар ССД – ТЭН, протекающие с нарушением целостности эпителия.

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)

Выделяют 3 периода клинического течения ТЭН:

1) продромальный период;

2) период разгара (острая фаза);

3) период выздоровления.

Симптомы поражения глаз наблюдаются при ТЭН примерно в 40– 85% случаев. Нередко они являются причиной тяжелых осложнений, приводящих к инвалидности. Острое воспаление обычно персистирует в течение 2–6 недель. Вовлечение в патологический процесс конъюнктивы век и глазного яблока обуславливает формирование рубцов и спаек, ограничивающих подвижность глазного яблока и приводящих к сужению глазной щели. Исходом глубоких язв роговицы является полная или частичная потеря зрения. Нарушение стабильности слезной пленки в результате патологических изменений конъюнктивы и роговицы приводит к ксерозу. Поражение конъюнктивы в период разгара ТЭН варьирует от умеренно выраженного воспаления до язвенно-некротического конъюнктивита. Геморрагический конъюнктивит может быть одним из самых ранних признаков болезни. При персистирующем воспалении конъюнктивы в составе клеточного инфильтрата преобладают Т-хелперы, что подтверждает участие иммунных механизмов в патогенезе поражения соединительно тканной оболочки глаз. В острой фазе ТЭН наблюдаются застойная синюшная инъекция, отек конъюнктивы и кожи век с образованием пузырей и эрозий, покрытых кровянистыми корками [1]. Слизистая оболочка рыхлая, с мелкими кровоизлияниями, в области переходных складок и склеры ярко гиперемирована. Пациента беспокоят жжение и светобоязнь. Остатки покрышек пузырей могут прикрывать эрозии, создавая впечатление, что поврежденная поверхность покрыта серовато-белым налетом. В тяжелых случаях развивается мембранозный конъюнктивит с образованием ложных светло-желтых пленок, распространяющихся на роговицу. Пленки сохраняются в течение 5-6 нед, оставляя после себя рубцовые изменения конъюнктивы. Нередко возникают конъюнктивальные синехии. Рубцовые изменения конъюнктивы и ресничных краев век могут приводить к их деформации и трихиазу. Наряду с конъюнктивой, в период разгара ТЭН, в процесс часто вовлекается роговица (кератоконъюнктивит, кератоувеит). Возможно развитие язв роговицы, в отдельных случаях – с угрозой перфорации и опасностью эндофтальмита. В большинстве случаев формируются грубые васкуляризованные бельма. Они плохо поддаются консервативному лечению и, как правило, требуют кератопластики или кератопротезирования [1].

Лечение ТЭН направлено на уменьшение активности воспаления конъюнктивы и роговицы, сопровождающегося деструктивными изменениями, профилактику бактериальных осложнений и предотвращение сращения конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока.

Гигиенический уход включает бережное очищение глаз от гнойного отделяемого, фибринозных наложений и геморрагических корочек. При образовании синехий их разделяют тупым инструментом.

Основой лечения конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов при ССД – ТЭН являются растворы антибиотиков для местного применения и противовоспалительные средства, прежде всего глюкокортикостероиды, а также циклоспорин.

В острую фазу глазные капли (растворы антибиотиков, глюкокортикостероидов) рекомендуется инстиллировать в конъюнктивальный мешок по 2 капли каждые 1-2 ч. Предпочтение следует отдавать современным антибактериальным средствам с широким спектром действия (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды). Для достижения максимального эффекта считают целесообразным сочетание двух антибиотиков различных групп, например, офлоксацина и тобрамицина. По мере стихания воспалительных явлений кратность инстилляций уменьшают до 4-6 раз в сутки [2].

Основную роль в предотвращении прогрессирования деструктивных изменений роговицы и конъюнктивы играют системные глюкокортикостероиды в сверх высоких дозах (пульс-терапия) и/или внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах. По наблюдениям Y. Araki et al. (2009), сочетание пульс-терапии с системными глюкокортикостероидами и частой инстилляцией кортикостероидов в конъюнктивальный мешок в течение первых 4 суток с момента манифестации клинических проявлений ССД-ТЭН, позволяет существенно уменьшить риск тяжелых повреждений глаз.

Наиболее эффективным методом лечения паренхиматозного кератита роговицы и конъюнктивы признано хирургическое вмешательство. Оно заключается в пересадке стенового протока в конъюнктивальную полость с целью орошения ее секретом слюнной железы. Операция позволяет улучшить состояние роговицы и конъюнктивы, повысить остроту зрения и предотвратить прогрессирование кератита. Предварительно проведенные операции с использованием биоматериала аллоплант устраняют симблефарон, трихиаз и заворот век и создают благоприятные условия для пересадки стенового протока в конъюнктивальную полость.

Перспективным направлением лечения осложнений, обусловленных апоптозом клеток роговицы, является аутолимбальная трансплантация – пересадка участка лимба, взятого с контрлатерального глаза при одностороннем поражении.

Тотальная деструкция лимбальных стволовых клеток, сопровождающая поражение глаз при ССД – ТЭН, ставит под сомнение успех традиционной сквозной и послойной кератопластики.

Трансплантация амниотической мембраны является крупным достижением реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока. Амниотическая базальная мембрана представляет собой один из слоев амниотической оболочки, выстилающей полость плодного мешка изнутри. В настоящее время доказана эффективность трансплантации амниотической мембраны в лечении кератитов и глубоких язв роговицы, кератоконъюнктивитов, при реконструкции конъюнктивального эпителия. Деструкция соединительнотканной оболочки с отторжением некротических масс при мембранозном конъюнктивите и поражении краев век является показанием для неотложной трансплантации амниотической мембраны. В настоящее время трансплантация амниотической мембраны активно применяется в реконструктивных операциях роговичной поверхности совместно с лимбальной аллотрансплантацией, в том числе при ССД – ТЭН. В послеоперационном периоде продолжают инстилляции в конъюнктивальный мешок топических антибактериальных средств 4 раза в

сутки, топических глюкокортикостероидов и циклоспорина – 2 раза в сутки [2,3].

### **Выводы.**

Синдром Стивенса-Джонсона похож на токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла). Эксперты считают, что они относятся к одному спектру заболеваний, причем синдром Стивенса-Джонсона является менее тяжелой формой, чем токсический эпидермальный некролиз. Если симптомы поражают менее 10% поверхности тела, то у человека имеется синдром Стивенса-Джонсона, а если кожные элементы затрагивают более 30% поверхности тела – это токсический эпидермальный некролиз. В тех случаях, когда симптомы затрагивают 10-30% поверхности тела, специалисты считают это наложением синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла.

Люди с синдромом Стивенса-Джонсона нуждаются в госпитализации из-за угрожающих жизни осложнений. К ним относятся сепсис, рубцевание слизистых оболочек (таких как глаза и область половых органов), полиорганная недостаточность и риск серьезных нарушений температуры тела, состояния гидратации и других функций организма. Профилактика рецидивов синдрома Стивенса-Джонсона

заключается в исключении препаратов, вызвавших данное заболевание. Рекомендуется носить опознавательный браслет с указанием препаратов, вызвавших синдром Стивенса-Джонсона.

Диагностика синдрома Лайелла включает объективное обследование пациента, постоянный мониторинг данных коагулограммы, клинических и биохимических анализов крови и мочи. Лечение синдрома Лайелла включает проведение неотложных мероприятий, методы экстракорпорального очищения крови, инфузионную терапию, введение больших доз преднизолона, антибиотикотерапию, коррекцию водно-солевых нарушений и др. Быстрое развитие обезвоживания, токсическое поражение почек и других внутренних органов, присоединение инфекционного процесса при синдроме Лайелла часто приводят к летальному исходу заболевания.

### **Литература**

1. Верткин, А. Л. Синдром Стивенса–Джонсона / А. Л. Верткин, А. В. Дадыкина // Лечащий врач. – 2006. – № 04-06. – С. 23-29.
2. Дюбкова, Т. П. Синдром Стивенса - Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей / Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек. – Минск, 2013. – 205 с.
3. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии (клинические случаи) / С. А. Тезяева, Р. А. Млинник, С. Ф. Дегтярева [и др.] // МедиАл. – 2015. – № 2 (16). – С. 42-45.
4. Курдина, М. И. Синдром Лайелла / М. И. Курдина, Л. А. Макаренко, А. Ю. Денисов // Вестник семейной медицины. – 2008. – № 4-5. – С. 46-50.
5. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis / N. Levi, S. Bastuji-Garin, M. Mockenhaupt [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 297-304.

6. Мельникова, И. Ю. Токсико-аллергический дерматит у детей / И. Ю. Мельникова, В. М. Шайтор // *Вопр. соврем. педиатр.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 68-74.

7. Соболенко, Т. М. Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом / Т. М. Соболенко, Л. Р. Выхристенко, О.В.Т. М. Захарова [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2011. – № 4. – С. 33-38.

МАСЛАКОВА Д.А.

**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

*Кафедра офтальмологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.м.н., доцент Г.Г. Басова

MASLAKOVA D.A.

**OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE NEW  
CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

*Department of Ophthalmology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor G.G. Basova

**Введение.** Заболевание, вызванное новым коронавирусом, впервые диагностировали в декабре 2019 года в Китае. На момент написания статьи можно говорить о том, что данная инфекция распространилась по всему миру, поразив более 111 млн. его жителей, жертвами которой стали более 2 млн. человек. Новый, ранее не известный вирус, являющийся причиной заболевания, относится к семейству *Coronaviridae*, возбудителю тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и имеет такие же рецептор-связывающие домены, как и SARS-CoV-1, вызывает похожие системные патологические проявления в организме и имеет сходные эпидемиологические особенности (To KF et al, 2004) [1].

Следует отметить, что в настоящее время в силу малоизученности самого нового вируса, незначительно и количество тех публикаций, которое бы давало представление о возможности заражения организма вирусом SARS-CoV-2 через глаза и глазные проявления COVID-19, а также недостаточно изучены негативные последствия данного заболевания,

**Материалы и методы**

Настоящее исследование проведено с помощью анализа литературных данных, посвящённых проблеме влияния новой коронавирусной инфекции на орган зрения. Поиск и анализ литературных источников проводился в научных электронных библиотеках eLIBRARY.RU и «East View Information Services», а также в базе данных медицинских публикаций PubMed с использованием ключевых слов: «офтальмологические проявления при коронавирусной инфекции», «новая коронавирусная инфекция и конъюнктивит», «офтальмологические последствия новой коронавирусной инфекции». Всего по

данному запросу было выявлено около 230 статей, из них 46 публикаций оказались значимыми для этого обзора.

Основными источниками для исследования данной темы явились работы китайских учёных и врачей, итальянских врачей-офтальмологов.

### **Результаты**

Возможность передачи SARS-CoV-2 через слизистую оболочку поверхности глаза заинтересовала не только врачей-офтальмологов, но, в первую очередь, эпидемиологов. Все имеющиеся в литературе сообщения о случаях заражения через глаза COVID-19, с одной стороны, говорят о серьезности проблемы, с другой, они недостаточны для серьезных выводов, с точки зрения доказательной медицины, в связи с немногочисленностью и противоречивостью данных.

Вирус SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители семейства. SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом и способен через ангиотензин-конвертирующий фермент – enzyme-2 (ACE2) воздействовать на особые рецепторы в эпителиальных клетках бронхов и клетках 2 типа пневмоцитов (LiW., 2003 г., WangX. W., 2005, Yeо C). Белки, имеющие отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (RAAS) и играющие ключевую роль при заражении SARS-CoV-2, широко распространены в тканях глаза: в пигментном эпителии, сетчатке [6-10] и водянистой влаге [11]. Учитывая богатое кровоснабжение конъюнктивы и доказанный факт экспрессии ACE2 на поверхности эндотелиальных клеток (Тао L., 2016), авторы говорят о том, что клинические проявления поражения глаз SARS-CoV-2 в первую очередь могут характеризоваться локальным васкулитом сосудов конъюнктивы (Jiang G., 2007). Кроме того, высказываются предположения, о том, что широкая распространенность белка RAAS в тканях глаза и его экспрессия под действием SARS-CoV-2 может приводить к поражению всего органа зрения, характеризующемуся возникновением таких патологических состояний, как придоциклит, увеит, витриитиретинальный васкулит [2-5, 6, 7].

Некоторые авторы в своих публикациях приводят данные о результатах лабораторных экспериментов, которые доказывают способность коронавирусов вызывать в среднем через 6-7 недель после заражения тяжелое поражение сетчатки, особенно ретинального пигментного эпителия, внутреннего ядерного слоя и фоторецепторов с последующей их атрофией. Однако в литературе пока присутствуют единичные публикации с данными о результатах клинических наблюдений, которые бы продемонстрировали поражение тканей глаза вирусом COVID-19.

### **Обсуждение**

О возможности развития коронавирусного конъюнктивита у людей было известно еще с 2004 года. Отмечается, что возбудитель SARS-CoV и HCoV-NL63 способны вызывать конъюнктивит, что даёт возможность предполагать, что аналогичные патологические состояния вызывают и другие представители коронавирусов [8].

Однако пути проникновения SARS-CoV в слезную жидкость до конца не выяснены (Li W., 2003 г.). Авторы в своих работах рассматривают несколько возможных путей проникновения возбудителя в конъюнктивальную полость.

Возможны воздушно-капельный, восходящий (из верхних дыхательных путей через носослезный проток) и гематогенный (из слезной железы) пути. При этом, по мнению авторов, проводить скрининг на наличие коронавируса по исследованию слезной жидкости или мазков из конъюнктивы нецелесообразно (Jiang G., 2007) по причине высокого риска получения ложноотрицательного результата. Предполагается, что вирус и его генетический материал выявляются в слезе только в течение короткого периода болезни или вирус в слезе отсутствует вовсе.

Первые работы о возможности проникновения SARS-CoV-2 через поверхность глаза были опубликованы в феврале и марте 2020 г. [9, 10]. На данный момент наблюдается рост числа публикаций, в которых авторы приводят данные, подтверждающие возможность проникновения коронавируса нового типа через глаза.

Так Lu C.W. с соавторами в опубликованной статье приводит клинический случай, когда у одного из врачей в китайском Ухане, занимавшегося лечением пациентов с новой короновирусной инфекцией в январе 2020 г., положительный результат теста на SARS-CoV-2 был выявлен после появления лишь только симптомов конъюнктивита. На основании чего и был сделан вывод о возможном альтернативном пути передачи вируса через глаза [11].

Parish R.K. в своей статье, опубликованной в марте 2020 года, приводит клинический случай, касающийся заболевания врача-офтальмолога Ли Венлианга из Уханя, который занимался лечением ещё в декабре 2019 года пациентов с глаукомой, у которых также в этот период была выявлена новая короновирусная инфекция.

Результаты исследования Xia J. показали неоднозначные результаты по вопросу пути передачи нового вируса через конъюнктиву. Так, только в 2 образцах (3,3%) мазков с конъюнктивы у пациентов с COVID-19 и признаками конъюнктивита ПЦР-исследование дало положительный результат, при этом 55 (91,7%) образцов слюны дали положительные результаты [9].

Guan W.J. с соавторами приводит данные, полученные после обследования образцов слезной жидкости, собранных одновременно с мазками из носоглотки у 64 пациентов с COVID-19 через 3 и 20 дней после появления начальных симптомов. По результатам ПЦР-диагностики SARS-CoV-2 не было выявлено в слезной жидкости у 17 пациентов [12]. Клиническая симптоматика в виде покраснения конъюнктивы и хемоза наблюдались только у одного обследуемого. Авторы исследования допускают, что отрицательный результат как раз может быть связан с отсутствием активного конъюнктивита во время сбора образцов. Ни в одном образце слезной жидкости, полученной через 20 дней после дебюта заболевания, вируса идентифицировано не было, что объяснялось ослаблением вирусной нагрузки.

Choudhary R. провёл обследование уже большего количества пациентов. Однако из 1099 пациентов с проявлениями COVID-19 были выявлены клинические признаки конъюнктивита только у 9 (0,8%), в том числе у 5 (0,5%) с умеренным и 4 (0,3%) с тяжелым течением заболевания [13].

Таким образом, во всех приведенных исследованиях говорится о достаточно низкой доле тех пациентов, у которых клинически или лабораторно

выявлялось поражение глаз. D.M. Dockery с соавт. пытается в своей статье, опубликованной в 2020 году, объяснить результаты коллег тем, что врачи скорой помощи и стационаров, как правило, не обращают внимание и не фиксируют глазные симптомы, которые на фоне общего состояния пациента кажутся незначительными или вообще остаются незамеченными в силу своей маловыраженности [14]. Тем самым происходит занижение данных о поражении глаз при COVID-19.

Такое высказывание могут подтвердить и ряд других публикаций. Так Zhou Y. приводит данные о том, что положительный тест на вирус мазков с конъюнктивы обнаружен в 4,5% случаев у пациентов из Уханя, при этом никаких проявлений со стороны глаз не было, а у 1,5% пациентов первым проявлением заболевания был конъюнктивит, при этом мазок из конъюнктивы оказался отрицательным [15]. В Шанхае проводилось аналогичное исследование, которое показало похожие результаты. У 2 пациентов из 72 с лабораторно подтвержденным COVID-19 были явления конъюнктивита, а у 2 пациентов при положительных ПЦР-мазках с конъюнктивы клинические проявления не отмечались вовсе [16].

Chen L. приводит в своей работе описание достаточно яркого клинического случая заболевания пациента с клиникой двустороннего покраснения глаз, ощущением инородного тела, слезотечением через две недели после появления системных симптомов COVID-19. При биомикроскопии наблюдались все признаки острого вирусного конъюнктивита (двусторонняя умеренная конъюнктивальная инъекция, водянистое отделяемое, наличие фолликулов нижней складки). При этом результаты ПЦР на SARS-CoV-2 мазков с конъюнктивы на 13, 14 и 17-й день были положительными, но в более низкой концентрации, чем образцы из полости носа. Симптомы острого вирусного конъюнктивита разрешились к 19 дню болезни [17].

Похожие клинические случаи описываются и европейскими специалистами. Так, Colavita F. с соавторами приводят данные итальянского пациента с подтвержденным COVID-19, у которого наблюдался двусторонний конъюнктивит. Мазки с конъюнктивы на SARS-CoV-2 были положительные с 3 дня заболевания. Симптомы конъюнктивита разрешились на 20-й день, однако вирусная РНК обнаруживалась до 27 дня (хотя носоглоточный мазок показывал стабильные отрицательные результаты уже несколько дней). Тем самым авторы высказывают мысль о том, что слеза самостоятельно может быть потенциальным источником инфекции на ранних стадиях заболевания, и конъюнктивита может поддерживать вирусную репликацию в течение длительного периода времени [18].

Рассматривая клинические проявления вирусного конъюнктивита при COVID-19, авторы говорят о развитии типичного фолликулярного конъюнктивита. Так, L. Chen и соавторы, обследовав 534 пациента с COVID-19, выявили конъюнктивальную гиперемия в 4,7%, у 12% из них это был ранний клинический признак. Гиперемия сохранялась в среднем 5 дней и с интервалом от 2 до 10 дней ассоциировалась с симптомами «сухого глаза» в 21% случаев, затуманиванием зрения в 13% и ощущением инородного тела в 12%. [19].

Все приведённые выше исследования говорят о том, что офтальмологическая симптоматика новой коронавирусной инфекции в основном характеризуется развитием фолликулярного конъюнктивита [20, 21, 22]. Однако по мере накопления опыта, более глубокого изучения клинических проявлений заболевания, появляется все больше публикаций, речь в которых ведётся и о других патологических состояниях органа зрения при заражении данным вирусом. В настоящее время представлены данные о возможности повреждения заднего отрезка глазного яблока. Insausti-García A., например, в своей статье приводит клинический случай развития окклюзии центральной вены сетчатки. Автор убеждён, что основной причиной развития возникновения данной патологии стала гиперкоагуляция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, которая была идентифицирована у пациента [23]. Ряд исследователей также приводят данные о случаях появления ватообразных инфильтратов, геморрагий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [24, 25].

Casagrande M. в своей статье говорит о том, что при анализе биопсии сетчатки у 3 из 14 умерших пациентов с COVID-19 было доказано наличие в ней РНК SARS-CoV-2 [26].

Илларионова А.Р. с соавт. опубликовала работу, в которой приводит данные о частоте возникновения ретинальных изменений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Всего в исследование был включен 31 пациент (62 глаза), 16 мужчин и 15 женщин в возрасте от 28 до 79 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19. При проведении ОКТ у 27 (87%) пациентов отмечено наличие выявленных de-novo изменений в ретинальном нейроэпителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки. Монокулярное поражение встречалось у 18 пациентов, что составило 67% от всех пациентов с изменениями в ретинальном нейроэпителии.

Данные статической пороговой периметрии по программе РР10-2 не показали ни диффузных, ни локальных нарушений световой чувствительности у всех пациентов с изменениями сетчатки по данным ОКТ как во время первого исследования, так и в динамике.

Авторы сопоставление наличия/отсутствия изменений сетчатки с тяжестью изменений легких по КТ. Большинство пациентов имели тяжесть поражения легких, соответствующую степени КТ-2. Однако не было установлено различий по тяжести КТ поражения легких между подгруппами пациентов с изменениями сетчатки по данным ОКТ и без изменений. Таким образом, авторы считают, что офтальмологические проявления инфекции COVID-19 не ограничиваются глазной поверхностью, а также затрагивают и задний отдел глаза. Причиной таких изменений можно считать микроангиопатию сетчатки. Представленные изменения, вероятнее всего, представляют собой локальные скопления разрушенной аксоплазмы внутри нескольких пучков немиелинизированных аксонов ганглиозных клеток и являются проявлениями сосудистой патологии слоя нервных волокон сетчатки, что подтверждается у данных пациентов частой локализацией процесса по ходу папилломакулярного пучка. Кроме того, ретинальные анатомические нарушения могли быть связаны и с непосредственной тропностью SARS-CoV-2 к сетчатке, а также большей экспрессией рецептора АПФ2 в сетчатке у ряда пациентов. Авторы подчёркивают, что в

своем исследовании не принимали во внимание лекарственную терапию, которую получали пациенты по поводу COVID-19. Поэтому нельзя исключать вероятность лекарственно-индуцированных нарушений сетчатки [27].

Среди лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых для лечения COVID-19, антибиотики и гидроксихлорохин. Антибактериальные средства в терапевтических дозах, по данным литературы, не вызывают лекарственно-индуцированное поражение сетчатки. При этом хорошо известен токсический эффект гидроксихлорохина, прием которого может приводить к возникновению ретинопатии, кератопатии, нарушению функции цилиарного тела и помутнению хрусталика. Хлорохиновая ретинопатия проявляется нарушениями в пигментном эпителии преимущественно макулы, отложением перифовеолярных пигментных колец, специфической картиной локальной хориоретинальной атрофии в продвинутой фазе заболевания. Такое тяжелое поражение сетчатки функционально проявляется снижением центрального зрения, скотомами в поле зрения [28].

В литературе имеются сообщения о развитии токсической ретинопатии в короткие сроки при адекватной массе тела и режима дозирования [29, 30]. В исследованиях на культуре клеток РПЭ-19 хлорохин ингибировал активность лизосом, приводя к накоплению убиквитинированных белков, обладающих токсическим действием. Лизосомотропное действие гидроксихлорохина приводит к образованию внутриклеточных миелиновых телец, нарушая метаболическую функцию РПЭ [31]. Т. Ivanina с соавт. отметили, что интравитреальное введение хлорохина вызывало повреждение фоторецепторов, а при его системном приеме фоторецепторы оставались интактными, но происходило повреждение ганглиозных клеток, а вслед за ними и РПЭ. Исходя из этого наблюдения, авторы предположили, что РПЭ накапливает побочные продукты метаболизма фоторецепторов до достижения критического порога, после которого наступает морфологическое повреждение РПЭ [32].

Об офтальмологических изменениях у пациентов говорит в своей статье и Калюжная Е.Н. По результатам исследования, в котором приняло участие 139 человек, перенесших коронавирусную инфекцию, автор делает вывод, что все офтальмологические проявления у пациентов старше 18 лет через 3 месяца после выписки из стационара были связаны с наличием у них метаболических нарушений [33].

### **Выводы.**

К настоящему времени опубликовано не так много информации о глазных симптомах заболеваний, вызванных SARS-CoV-2. Кроме того, часто они ограничены относительно малой выборкой пациентов и отсутствием детального офтальмологического обследования во время эпидемии по закономерным причинам. Однако в имеющихся на данный момент исследованиях было показано, что у пациентов с COVID-19 вирус присутствует в слезной жидкости, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможном заражении через конъюнктивальную полость. Данные высказывания подтверждаются как клиническими, так и экспериментальными работами. Также важна информация о том, что конъюнктивит может быть первым симптомом COVID-19. Доказано,

что вирус в конъюнктиве был обнаружен даже у пациентов без признаков воспаления глаза.

Несмотря на то, что офтальмологическая картина новой коронавирусной инфекции, в основном, характеризуется развитием фолликулярного конъюнктивита, по мере накопления опыта, более глубокого изучения клинических проявлений заболевания, появляется все больше публикаций, речь в которых ведётся и о других патологических состояниях органа зрения при заражении данным вирусом.

### **Литература**

1. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 565-574.

2. Control of the retinal local RAS by the RPE: An interface to systemic RAS activity / N. Reichhart, A. Figura, S. Skosyrski [et al.] // *Experimental eye research*. – 2019. – Vol. 189. – 107838.

3. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature / E. L. Fletcher, J. A. Phipps, M. M. Ward [et al.] // *Prog Retin Eye Res*. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 284-311.

4. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response / Y. H. Zhang, Yh. Zhang, X. F. Dong [et al.] // *Inflamm Res*. – 2015. – Vol. 64, № 3-4. – P. 253-260.

5. Seah, I. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals / I. Seah, R. Agrawal. – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 391-395.

6. Holappa, M. Angiotensin(1-7) and ACE2, “The Hot Spots” of Renin-Angiotensin System, detected in the human aqueous humor / M. Holappa, J. Valjakka, A. Vaajanen // *Open Ophthalmol J*. – 2015. – № 9. – P. 28-32.

7. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection / J. Xia, J. Tong, M. Liu [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 589-594.

8. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review / F. Aiello, G. Afflitto, R. Mancino [et al.] – 2020. – Vol. 34, № 7. – P. 1206-1211.

9. Vaninov, N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm / N. Vaninov // *Nat. Rev. Immunol*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 277.

10. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear / J. O. Li, D. S. C. Lam, Y. Chen [et al.] // *Br. J. Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 104, № 3. – P. 297-278.

11. Lu, C. W. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored / C. W. Lu, X. F. Liu, Z. F. Jia. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10224. – e39.

12. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.

13. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders / R. Choudhary, M. S. Kapoor, A. Singh [et al.] // *J. Curr. Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 7-16.

14. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention / D. M. Dockery, S. G. Rowe, M. A. Murphy [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2020. – P. S0736-4679(20): 30398-X.
15. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva / Y. Zhou, Y. Zeng, Y. Tong [et al.] // *MedRxiv.* – 2020. – № 19.
16. The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study / X. Sun, X. Zhang, X. Chen [et al.] // *Med. Rxiv.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 360-362.
17. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease / L. Chen, M. Liu, Z. Zhang [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 104. № 6. – P. 748-751.
18. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection / F. Colavita, D. Lapa, F. Carletti [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, № 3. – P. 242-243.
19. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study / L. Chen, C. Deng, X Chen [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 98. № 8. – P. e951-e959.
20. Временные методические рекомендации Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). – 166 с. – URL: [https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (датаобращения: 03.06.2020).
21. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China / P. Wu, F. Duan, C. Luo, [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 138, № 5. – P. 575-578.
22. Майчук, Д. Ю. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение) / Д. Ю. Майчук, С. Н. Атлас, А. О. Лошкарева // *Вестник офтальмологии.* – 2020. – Vol. 136, № 4. – P. 118-123.
23. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state / A. Insausti-García, J. A. Reche-Sainz, C. Ruiz-Arranz [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2020. – 1120672120947591.
24. Landecho, M. F. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? / M. F. Landecho, E. Gándara // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 289, № 1. – P. 116-120.
25. Retinal findings in patients with COVID-19 / P. Marinho, A. Marcos, A. Romano [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10237. – P. 1610.
26. Detection of SARSCoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients / M. Casagrande, A. Fitzek, K. Püschel [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2020. – Vol. 28, № 5. – P. 721-725.
27. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: обсервационное исследование / А. Р. Илларионова, О. М. Потапова, О. А. Косарева [и др.] // *Сеченовский вестник.* – Т. 11, № 2. – 2020. – С. 41-49.

28. Казарян, А. А. Случай глазных проявлений токсического воздействия гидроксихлорохина / А. А. Казарян, Е. Н. Пономарева // Клиническая практика. – 2011. – № 2. – С. 12-21.

29. Pasaoglu, I. Macular toxicity after short-term hydroxychloroquine therapy. Indian Journal of Ophthalmology / I. Pasaoglu, F. E. Onmez. – 2019. – Vol. 67. № 2. – P. 289-292.

30. Early macular toxicity following 2 months of hydroxychloroquine therapy / Bel. L. Hernandez, Adsuara C. Monferrer, Garfella M. Hernandez [et al.] // Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia. – 2018. – Vol. 93, № 3. – P. 20-21.

31. Browning, D. J. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy / D. J. Browning // In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. – New York, NY: Springer; 2014. – P. 35-63.

МАХМАНАЗАРОВ О.М.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

*Кафедра хирургических болезней и реанимации*

*Бухарского государственного медицинского института, г. Бухара*

*Республика Узбекистан*

Научный руководитель – д.м.н., профессор Ш.Т. Ураков

MAKHMANAZAROV O.M.

## EFFICIENCY OF DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

*Department of Surgical Diseases and Intensive Care*

*Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan, Bukhara*

Supervisor: MD, PhD, Professor Sh.T. Urakov

**Abstract.** In order to improve the diagnostic tactics of acute surgical pathology of the abdominal cavity with the help of laparoscopy, 60 medical histories of patients with abdominal pathology who were admitted in an emergency order were analyzed. Laparoscopic analysis showed a high resolution of 93.1-96.8%, depending on the nature of the disease. Clinical experience shows that among the surgical patients admitted to the hospital, 25% are patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity.

**Keyword:** diagnostic laparoscopy, emergency abdominal pathology, abdominal cavity, acute appendicitis, acute cholecystitis, acute hepatitis.

**Резюме.** С целью совершенствования диагностической тактики острой хирургической патологии органов брюшной полости с помощью лапароскопии проанализировано 60 историй болезни пациентов с патологией брюшной полости, поступивших в экстренном порядке. Анализ лапароскопического исследования показал высокую разрешающую способность 93,1-96,8% в зависимости от характера заболевания. Клинический опыт показывает, что из числа хирургических больных, поступающих в стационар, 25% составляют пациенты с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

**Ключевые слова:** диагностическая лапароскопия, неотложная абдоминальная патология, брюшной полости, острый аппендицит, острый холецистит, острый гепатоз

**Introduction.** Despite the wide range of non-invasive research methods, the diagnosis of acute surgical diseases of the abdominal cavity in some cases is very difficult [1,2]. In this situation, the use of laparoscopy allows you to timely establish a diagnosis and determine surgical tactics. The special value of the method lies in the possibility of switching from diagnostic manipulations to therapeutic ones. However, currently there are mixed opinions about the indications and contraindications for laparoscopy in acute diseases of the abdominal cavity[3,4]. Standardization of the use of diagnostic and therapeutic laparoscopy is becoming one of the priorities of modern surgery. Due to the aggravation of the social situation in recent years, the number of patients with abdominal injuries has increased. Also, often the place of application of physical force is located at a distance from the damaged organ, and the nature of the injury does not correspond to the detected injuries of the abdominal organs[5,6,7]. Quite often, overestimation of clinical data led to overdiagnosis of internal organ injuries, and, consequently, to unjustified surgical interventions. Given this fact, quite a lot of surgeons promote more active surgical tactics in a particular area [8,9,10].

**Materials and Methods.** We analyzed 60 medical records of patients who were hospitalized in an emergency in our clinic from 2018 to 2020, who underwent diagnostic laparoscopy in order to clarify the diagnosis. The patients were divided into 4 groups.

**Results and Discussion.** Group 1 included 36 (60%) patients who could not be excluded from the diagnosis of acute appendicitis. Group 2 consisted of 12 (20 %) people with symptoms of peritonitis of unclear etiology (suspected perforation of the hollow organ, mesenteric thrombosis, acute intestinal obstruction). Group 3 was represented by 7 (11.6%) persons with abdominal injuries, who did not exclude damage to internal organs. Group 4 consisted of 5 (8.3%) patients with pathology of the hepatobiliary zone (acute pancreatitis, acute cholecystitis, acute hepatitis). 20 (55.5%) patients of the 1st group were admitted to the hospital on the first day after the onset of the disease, the remaining 16 (44.4%) due to the atypical manifestation of the disease - at a later date. Although acute appendicitis is the most common acute surgical disease of the abdominal cavity, a significant number of diagnostic errors (from 20 to 40%) at all stages of medical care is allowed for this pathology. Active surgical tactics in acute appendicitis, with the exception of appendicular infiltrate, regardless of the time elapsed since the disease, determines the use of the optimal diagnostic program. As our observations have shown, clinical and laboratory methods of examination conducted in 36 patients of group 1, in 69% of cases, were uninformative, which indicates the need for more objective methods of diagnosing this pathology. Laparoscopy is such a method that allows you to verify the diagnosis. In our clinic, laparoscopic examination in 14 (38.8%) patients of group 1 was performed in the first hours from the moment of admission to the hospital, in 22 (61.1%) - after 2 hours of dynamic observation. We were able to verify the diagnosis laparoscopically in 33 (91.6%) patients. However, acute inflammatory changes in the appendix were detected only in 9 (25%) patients, in 25 (69.4%) - gynecological pathology was diagnosed, in 2 (1.2%) - other diseases. Thus, the use of laparoscopy in the majority of

patients of the 1st group allowed to establish the diagnosis and determine the treatment tactics. In the 2nd group of 12 patients who underwent emergency laparoscopy due to the presence of symptoms of peritonitis of unclear etiology, 7 (58.3%) people were admitted to the hospital within the first day from the onset of the disease. Diagnostic difficulties were also observed in 5 (41.7%) patients hospitalized at a later stage of the development of the pathological process. Clinical-laboratory and special methods of research conducted in the hospital, in 39% of cases, were uninformative. Diagnosis in such complex cases should be based on the use of instrumental or hardware methods of research, among which laparoscopy belongs to the leading place. However, it is necessary to order the sequence of their application, depending on the complexity of solving the set diagnostic tasks. Thus, after carrying out all the necessary diagnostic measures in this group in the first 2 hours from the moment of admission to the hospital, indications for diagnostic laparoscopy were determined in 7 (58.3%) patients. In 5 (43.7%) patients, laparoscopic examination was performed after 2 hours of dynamic observation due to diagnostic difficulties. At the same time, the diagnosis was verified by laparoscopy in 11 (91.6%) patients. In the 3rd group of 7 patients with suspected internal organ damage due to abdominal trauma, 5 (71.4%) people were admitted to the hospital on the first day after the onset of the disease: 3(28.5%) - with multiple and combined pathology. In this pathology, the number of diagnostic errors reaches 30%. In this group of patients, clinical-laboratory and additional methods of investigation (ultrasound, radiography) were informative only in 44.5% of cases. Difficulties in establishing a diagnosis in patients of this category and the low information content of additional research methods were associated with the peculiarity of the pathological process occurring against the background of acute blood loss, shock, and alcohol intoxication. Therefore, in 5(71.4%) patients, laparoscopy was performed in the first 2 hours from the moment of admission to the hospital. The diagnosis was verified laparoscopically in 6 (85.7%) patients. Damage to internal organs was detected in 47% of patients mainly on the basis of the presence of indirect signs (blood, intestinal contents, bile). Continuing intra-abdominal bleeding was an indication for urgent laparotomy. Thus, 53% of patients managed to avoid diagnostic laparotomies, which could lead to deterioration of their condition. In the 4th group of 5 patients with pathology of the hepatobiliary zone, 2 (40%) people were hospitalized on the first day after the onset of the disease. At the same time, 49.6% of patients were elderly and senile. It was in this group of patients that they had to face the greatest diagnostic difficulties. Currently, in emergency surgery, there are no clinical and laboratory tests that allow differentiating acute pathology of the hepatobiliary zone. So, in 50% of cases, these research methods were uninformative. In the absence of indications for emergency surgery, various tactical solutions are currently being offered. The optimal timing of conservative therapy is also not definitively established. Late and excessively early diagnostic laparotomy is fraught with dangerous consequences, especially in the elderly and senile. Some authors consider conservative treatment only as a therapy that corrects functional and metabolic disorders, and as a stage of preoperative preparation, others-as an attempt at all costs to resolve an acute attack of the disease. In this group, only 13% of patients had laparoscopy performed in the first 2 hours from the moment of admission to the hospital, in 87% of cases-at a

later time. At the same time, 96% of patients were able to verify the diagnosis, but the pathology of the hepatobiliary zone was diagnosed only in 60% of patients.

**Conclusions.** Based on the analysis of the effectiveness of the laparoscopic method of investigation, we revealed its high resolution, which, depending on the nature of the pathological process, varies from 93.1 to 96.8%. The difficulties that arise during laparoscopy can be caused by both objective and subjective factors. Objective factors include the adhesive process in the abdominal cavity, intestinal paresis, obesity of the 2nd-3rd degree, large and giant postoperative ventral hernias. A subjective factor can be considered the lack of experience of the surgeon performing laparoscopic examination. Currently, due to the use of video laparoscopy, there is an increase in the frequency of diagnosis verification to 98%. Nevertheless, the laparoscopic method, due to its invasiveness, should be used at the final stages of diagnosis and be strictly justified.

#### **Литература:**

1. Малоинвазивная хирургия в комплексном лечении повреждений печени. Итоги и перспективы малоинвазивной хирургии при неотложных состояниях / Е. С. Владимирова, Э. Я. Дубров, М. М. Абакумов [и др.] // Сб. науч. тр. выездного пленума Проблемной комиссии “Неотложная хирургия” межведомственного Науч. совета по хирургии РАМН и Минздрава РФ, Ярославль, 10-11 окт. 2001 г. – М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Труды института, 2001. – Т. 148. – С. 48-53.

2. Федоров И. В. Эндоскопическая хирургия / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, Одинцов В. В. – М., 1998.

3. Кочнев, О. С. Диагностическая и лечебная лапароскопия в неотложной хирургии. – Казань, 2018.

4. Прудков, И. Д. Хирургическая лапароскопия / И. Д. Прудков. – Свердловск, 1981.

5. Савельев, В. С. Тактика лечения калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом / В. С. Савельев, В. И. Ревякин, Ю. В. Василенко // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – № 1. – С. 107.

6. Татти, Я. Я. Ятрогенные *сорога aliena* / Я. Я. Татти, Т. А. Фролова // Вестник хирургии. – 2001. – № 7. – С. 67-69.

7. Васильев, Р. Х. Комбинированная лапароскопия / Р. Х. Васильев. – Ташкент, 2016.

8. Виноградов, В. В. Cholecystitis and its surgical treatment / В. В. Виноградов. – М., 2012.

9. Diagnosis of intra-abdominal injuries can be challenging in multitrauma patients with associated injuries. Our experience and review of the literature / N. Kontopodis, A. Kouraki, G. Panagiotakis [et al.] // G. Chir. – 2013. – Vol. 34, № 1-2. – P. 27-31.

МОСКВИНА Е.В.  
**ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК КАК ФАКТОР ОСЛОЖНЕННОГО  
ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

MOSKVIN A E.V.  
**STAPHYLOCOCCUS AUREUS AS A FACTOR IN THE COMPLICATED  
COURSE OF TYPE II DIABETES**

*Department of Microbiology, Immunology, and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний. В России зарегистрировано около 4,5 млн. больных, из них сахарный диабет II типа зарегистрирован у 4 млн. человек. Развитие данной патологии часто сопровождается присоединением инфекции разного генеза. К таким микроорганизмам относится золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*.

**Цель** исследования: исследовать золотистого стафилококка фактором с позиций повышенного риска осложнений сахарного диабета II типа.

**Материалы и методы исследования:** были проанализированы научные статьи и исследования различных научных организации, исследующих сахарный диабет и причины его возникновения, а также патогенность золотистого стафилококка и его особенности.

**Результаты и их обсуждение.** Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний, причины возникновения которого до сих пор до конца неизвестны. Сам по себе он представляет собой гетерогенное первичное нарушение углеводного обмена, включающее в себя дефицит инсулина или инсулинорезистентность, или и то, и другое. Выделяют два основных типа сахарного диабета. Диабет I типа (так называемый ювенильный диабет, развивающийся в основном у лиц молодого возраста), или инсулинозависимый сахарный диабет, характеризуется недостаточным синтезом (или полным его отсутствием) эндогенного инсулина в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящим к накоплению глюкозы в кровяном русле – гипергликемии. Одной из причин сахарного диабета I типа на данный момент выделяют различного рода аутоиммунные поражения  $\beta$ -тропными вирусами. Диабет II типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет, представляет собой инсулинорезистентность, обусловленную недостаточной экспрессией инсулиновых рецепторов, снижением сродства к связыванию инсулина, или другим эндогенным фактором, напрямую влияющим на передачу сигнала инсулина. Также больные сахарным диабетом II типа могут страдать и от относительного дефицита инсулина в крови [1].

На данный момент, по разным данным, сахарным диабетом болеет около 300 млн. людей по всему миру. В России, по данным государственного регистра

больных сахарным диабетом, зарегистрировано около 4,5 млн. таких больных. Наиболее распространен сахарный диабет II типа, им в России болеет около 4 млн. человек, число больных сахарным диабетом I типа составляет около 400-500 тыс. человек. Около половины больных сахарным диабетом в России не подозревают о наличии у себя данного заболевания. Средняя продолжительность жизни больных сахарным диабетом I типа составляет у мужчин до 56 лет, у женщин – до 60 лет; сахарным диабетом II типа: до 72 и до 75 лет, соответственно. Диабет занимает четвертое место среди болезней, которые становятся причинами летального исхода: по разным данным, в год умирает около 4 миллионов человек. Почти половина больных диабетом находится в возрастной категории 40-59 лет.

В процессе прогрессирования сахарный диабет может привести к серьезным осложнениям, включая сердечную и почечную недостаточность, слепоту, артериальные заболевания и язвы диабетической стопы, нарушение обмена веществ, повреждение кровеносных сосудов, в том числе ишемическая болезнь сердца (инфаркты и стенокардия), инсульты, заболевания периферических сосудов, которые приводят к онемению, покалыванию и боли в ногах. Стоит отметить повышенную колонизацию различных биотопов пациентов, болеющих диабетом, бактериями и грибами, что связано с высокой концентрацией сахара в тканях и жидкостях организма. Сочетание сосудистых, нейропатических и кожных эффектов повышает риск развития инфекций, связанных с сахарным диабетом, включая синдром диабетической стопы, который может привести к ампутациям и смерти.

В этиологии сахарного диабета среди факторов, способствующих развитию и влияющих на его течение, отмечают вирусные инфекции, к примеру, вирус Коксаки, вирус кори и др. Также среди факторов риска отмечают наличие сахарного диабета в анамнезе, возраст пациента, масса новорожденного более 4 кг для женщин, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение холестерина ЛПВП, повышение ЛПНП, ожирение [2].

Диагноз ожирение имеет около 80% пациентов с диагностированным диабетом II типа. При ожирении несоответствие между поглощением и окислением жирных кислот приводит к чрезмерному накоплению триацилглицерина и метаболитов жирных кислот в скелетных мышцах, что может привести к снижению скорости передачи сигналов инсулина и

утилизации глюкозы. Возможно усиление регуляции продукции воспалительных цитокинов адипоцитами после воздействия токсина, к примеру, токсинов золотистого стафилококка. Подобные длительные воздействия приводят к хронической форме воспаления, а также к инсулинорезистентности, что в конечном итоге может способствовать развитию СД.

У людей с избыточной массой тела наблюдается усиленное потоотделение, что усиливает колонизацию кожи *S. aureus*. Стафилококки выделяют липазы, которые разрушают антимикробные липиды кожи. В ответ на инфицирование золотистым стафилококком в качестве быстрого реагирования, до формирования полноценного многоуровневого иммунного ответа, одними из первых реагируют адипоциты. В ответ на инфицирование возрастает количество полноценно созревших адипоцитов, в которых резко увеличено количество семейства

антимикробных пептидов-кателицидинов, обладающих широким спектром антимикробной активностью.

Золотистый стафилококк стимулирует адипоциты к синтезу кателицидинов при помощи суперантигена ТСТШ-1 (токсина синдрома токсического шока-1, TSST-1). Патогенез TSST-1 обусловлен цитокиновым штормом и системному воспалению, формирующимся вследствие массивной активации Т-клеток у лиц, не имеющих нейтрализующих антител. Данный синдром характеризуется лихорадкой, сыпью, гипотензией [3]. Долгосрочным эффектом синдрома токсического шока может быть непереносимость глюкозы. Этот токсин также вызывает системное воспаление в результате повышенной концентрации экзотоксина в крови и, следовательно, может быть причиной диабета. Хроническое воздействие стафилококковых суперантигенов может способствовать развитию диабета, что указывает на необходимость проведения таргетной терапии против суперантигенов *S. aureus* [4].

Группа ученых из университета США штата Айова создали предположительную модель влияния суперантигена стафилококка на разные структуры организма, в попытке выяснить, может ли стафилококковая инфекция стать риском возникновения сахарного диабета II типа. В процессе исследования, проводимого на кроликах, было выявлено, что суперантиген TSST-1, вырабатываемый золотистым стафилококком, вызывает усиление липолиза в жировой ткани, увеличение воспаления адипоцитов и, как следствие, повышение сахара в крови, а также инсулинорезистентность в тканях [5]. В совокупности их результаты показали, что длительное воздействие суперантигена, например, TSST-1, сопровождающее колонизацию *S. aureus*, может привести к таким серьезным последствиям, как возникновение СД II типа. Это непосредственно можно проследить уже от начала возникновения инсулинорезистентности суперантигеном золотистого стафилококка, возбуждающего системные воспаления в организме больного [6]. По результатам мета-анализа, проведенного в Германии на выборке пациентов с СД II типа, перенесших оперативное вмешательство в виде ортопедической операции на колене, бедре или позвоночнике, доказано, что золотистый стафилококк ассоциируется со значительной нагрузкой на здравоохранение и высокой смертностью [7]. Авторами предлагается рассмотреть вопрос об эффективных мерах инфекционного контроля для снижения послеоперационного риска инфицирования *S. aureus* у пациентов.

Стоит обозначить MRSA-стафилококк (метициллин-резистентный золотистый стафилококк). Это антибиотикорезистентный золотистый стафилококк, выделяемый как ИСМП [8]. На момент 2016 года в России, из общего объема подтвержденных анализов золотистого стафилококка, MRSA насчитывалось менее 25% [9]. Бактерионосительство (особенно MRSA) опасно у пациентов с кожными ранами, перенесших хирургическое вмешательство, гемодиализ или перитонеальный диализ, ВИЧ-инфицированных, больных СПИДом и пациентов с внутрисосудистыми устройствами. В группу высокого риска будут входить и больные сахарным диабетом из-за повышенной частоты хронических ран, наличия внутрисосудистых устройств и распространенных инфекционных заболеваний. Лечение инфекций, вызванных MRSA, создает

много проблем, и профилактика стафилококковых инфекций приобретает все большее значение. Исследования показывают, что в результате исключения носительства в условиях высокого риска в группах больных отмечается снижение количества инфекций. Элиминация носительства имеет решающее значение для профилактики инфекций в группах высокого риска пациентов [4].

Заключение: Подводя итоги исследования, хочется отметить его важность для настоящего времени. Сахарный диабет становится одной из самых острых и наиболее часто встречающихся болезней современности, что делает его изучение и изучение его факторов риска актуальными темами для различного рода исследований. Отвечая на ранее поставленный вопрос о золотистом стафилококке, как факторе риска заболевания сахарным диабетом второго типа, можно смело сказать, что взаимосвязь действительно существует. Стоит отметить, что с каждым годом возрастает внимание к проблеме возникновения сахарного диабета II типа, а также к взаимосвязи этого возникновения с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, что увеличивает число исследований, ведущимися многими учеными. Это дает надежду на возможность разработки методов предотвращения развития сахарного диабета II типа.

### Литература

1. Ray, M. Diabetes – type 2. 2019 / M. Ray. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/336634065\\_DIABETES\\_-TYPE\\_2](https://www.researchgate.net/publication/336634065_DIABETES_-TYPE_2) (дата обращения 01.07.2021).
2. Мухин, Н. А. Пропедевтика внутренних болезней / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2020.
3. Xu, S. X. Staphylococcal superantigens in colonization and disease / S. X. Xu, J. K. McCormick // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 52.
4. Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology / Jacek Bielecki – 2019. – Vol. 57, № 2. – P. 166-178.
5. The role of staphylococcus aureus in the clinical diagnosis of diabetic patients / R. B. Klekotka, E. Mizgala-Izworska, W. Drzastwa [et al.] // *Postępy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology.* – 2019. – Т. 57. – № 2.– URL: [https://www.exeley.com/advancements\\_of\\_microbiology/doi/10.21307/PM-2018.57.2.166](https://www.exeley.com/advancements_of_microbiology/doi/10.21307/PM-2018.57.2.166) (дата обращения 01.07.2021).
8. Effects of topical Vancomycin Dressing on Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) positive diabetic foot ulcers / A. B. Saif, S. Jabbar, M. S. Akhtar [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 1099-1103.
9. Schlievert, P. M. Does Staphylococcus aureus have a role in the development of Type 2 diabetes mellitus? / P. M. Schlievert, W. Salgado-Pabón, A. J. Klingelutz // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. 1549-1552.
10. Chronic superantigen exposure induces systemic inflammation, elevated bloodstream endotoxin, and abnormal glucose tolerance in rabbits: possible role in diabetes / B. G. Vu, C. S. Stach, K. Kulhankova [et al.] // *mBio.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – e02554.
11. Staphylococcus aureus Infections in German Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Orthopedic Surgery: Incidence, Risk Factors, and Clinical and Health-

Economic Outcomes / F. Gottschalk, T. Wilke, S Mueller [et al.] // Surg. Infect (Larchmt). – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 915-923.

12. Процент инвазивных изолятов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метицилину (MRSA) – URL : [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/amr\\_23-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/amr_23-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa/) (дата обращения 01.07.2021).

МУСТАФИН Р.А.

**ПОЛИСОРБ: ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы  
Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск*  
Научный руководитель – д.м.н., профессор А.Л. Санников

MUSTAFIN R.A.

**POLISORB: PRACTICE AND EVIDENCE MEDICINE**

*Department of Public Health, Health Care and Social Work  
Northern State Medical University, Arkhangelsk*  
Supervisor: MD, PhD, Professor A.L. Sannikov

Доказательная медицина, научная медицина, медицина, основанная на доказательствах или свидетельствах – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов [1].

Полисорб МП (Медицинский Пероральный) – неорганический, неселективный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема. Благодаря непористой поверхности Полисорб МП имеет высокую скорость адсорбции (1–4 мин). По мнению разработчиков и производителей препарата при своевременно начатом лечении в инфекционной практике (пищевые токсикоинфекции и ОКИ) значительно сокращаются сроки лечения. За счет адаптогенного действия препарата повышается устойчивость организма к неблагоприятным экологическим условиям.

Основное направление патогенетической терапии ОКИ – дезинтоксикация. Энтеросорбция является неспецифическим методом детоксикации, обеспечивающим связывание и выведение токсинов из желудочно-кишечного тракта.

Норовирусная инфекция занимает 2-е место по частоте в этиологической структуре вирусных диарей. Д.м.н. Руженцова Т.А. и лаборант-исследователь Попова Р.В. описывают результаты применения препарата «Полисорб МП» при острой кишечной инфекции (ОКИ) норовирусной этиологии. Авторы сообщают, что в исследование включили 80 детей в возрасте от 8 месяцев до 6 лет, госпитализированных в инфекционное отделение для детей ГБУЗ московской области «МГКБ г. Мытищи». У всех пациентов норовирусная этиология острой кишечной инфекции была подтверждена лабораторно методом ПЦР. Анализ

результатов показал, что у детей, получавших с первых суток Полисорб МП, не было случаев сохранения симптоматики внекишечных проявлений более 3 недель. Нарушения на ЭКГ, полностью купировавшиеся к моменту повторного обследования через 3-5 суток, были выявлены у 2 детей (8%). У 3 пациентов (12,5%) были выявлены изменения поджелудочной железы и у 2 из них – печени. Инфекций мочевыводящих путей и уплотнений чашечно-лоханочной системы, по данным УЗИ, в этой группе пациентов не выявляли. У 2 детей (8%) была отмечена анемия лёгкой степени. Авторы считают, что при лечении норовирусной инфекции эффективным лекарственным препаратом, купирующим симптомы норовирусной инфекции, препятствующим развитию внекишечных проявлений и осложнений, является Полисорб МП [7].

В Методических рекомендациях ГБ №12 г. Барнаул за 2001 г. был отмечен опыт применения энтеросорбента «Полисорб МП» у 25 детей с ОКИ. Возраст детей от 2 месяцев до 6 лет. Препарат назначался из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки в виде водной смеси. Длительность курса составляла от 3 до 5 дней. Нормализация стула отмечалась с 1-3 день. В контрольной группе – на 6-9 день. Симптомы интоксикации отмечались в группе, принимавшей Полисорб МП – 1,5-2 дня. В контрольной группе 5-8,5 дней [3].

Оберт А.С. с соавторами описывают результаты использования энтеросорбентов (Посисорба и энтеросгеля) в комплексном лечении для уменьшения степени эндотоксемии. Выводы о статистически достоверном сокращении длительности токсического синдром и сроков диарей при применении энтеросорбентов сделаны на основании анализа более 500 историй болезней у детей первого года жизни, находившихся на лечении в инфекционном отделении ГБ №12 города Барнаула [4].

Пентюк А.А. с соавторами отмечают результаты исследования применения Полисорба МП (54 человек) в сравнении с белой глиной (16 человек) и контрольной группой, которая ничего из энтеросорбентов не принимали (55 человек). Для исследования отбирались лица, заболевшие острым гастроэнтероколитом различной этиологии и различной степени тяжести и 16 больных вирусным гепатитом.

Исследователи отмечают, что включение Полисорба МП в комплекс лечения больных острыми кишечными инфекциями и вирусным гепатитом оказывает отчетливо выраженный лечебный эффект. Применение Полисорба МП, по мнению авторов, не способствовало хронизации инфекционного процесса и формированию бактерионосительства [5].

Пипа Л.В. приводит данные обследования 144 детей первого года жизни с кишечными токсикозами, находившимися на лечении в реанимационном отделении Хмельницкой районной больницы. Для контроля были взяты 30 детей первого года жизни.

В динамике болезни проводились лабораторные исследования – гемограмма, общий анализ мочи, копрограмма, содержание электролитов в плазме крови, гематокрит, протеинограмма, уровень мочевины, активность аминотрансфераз, серологические и бактериологические исследования.

По итогам проводившегося лечения не было отмечено проявлений токсичности или побочного действия полисорба.

Под воздействием полисорба у детей со среднетяжелой формой токсикоза хороший эффект лечения имел место в 54% случаев, удовлетворительный в 36 % случаев, недостаточный в 10% случаев. В группе сравнения соответственно 26, 48 и 26%. При тяжелом течении токсикоза хорошие терапевтические результаты имели место в 22%, удовлетворительные в 54%, недостаточные в 24%. В группе сравнения (без лечения полисорбом) – 8, 36, 56% [6].

Л. Ратников, А. Попилов и М. Пермитина сообщают о результатах сравнительного исследования. Под наблюдением находились 88 пациентов с пищевыми токсикоинфекциями и сальмонеллезом в возрасте от 17 до 70 лет. 50 человек получали энтеросорбент Полисорб МП (1 группа), 14 человек – активированный уголь (2 группа), 13 человек – препарат «Фильтрум» (3 группа), 11 человек энтеросорбенты не получали (4 группа). Все пациенты получали регидратационную терапию и полиферменты. Оценка эффективности лечения производилась по скорости исчезновения лихорадки, диареи и рвоты. Таким образом, результаты исследования показали, что энтеросорбция является эффективным и необходимым методом лечения ОКИ. При включении в схему терапии препарата «Полисорб МП» сроки пребывания в стационаре, продолжительность лихорадки и диареи были существенно меньше, чем в контрольной группе. Отсутствие достоверных различий в сроках выздоровления больных этой и в группе, принимавших активированный уголь, авторы связывают с возможно более ранней госпитализацией последних. При назначении Полисорба МП продолжительность лихорадки, рвоты и пребывания в стационаре была достоверно меньше, чем у больных 3-й группы. Препарат «Фильтрум» в данном исследовании не оказывал влияния на течение инфекционного процесса [8].

По данным клинического отчёта врача ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» Стан С.Ю. с ноября 2013 года по январь 2014 года наблюдались 56 пациентов. Наблюдаемые были разделены на группы по ведущим синдромам: синдром желтухи – 16 человек, синдром диареи- 20 человек, печеночная энцефалопатия у больных с циррозами печени – 13 человек, псевдоаллергические дерматиты у больных с паразитозами – 7 человек. При применении полисорба в 1 группе уменьшилась желтуха и кожный зуд, снизился уровень билирубина и щелочной фосфатазы, ГГТ в сыворотке крови. Во 2-й группе уменьшилась диарея и проявления метеоризма. В 3-ей группе – нормализовался ритм сна, улучшилась память, снизилось время выполнения теста связи чисел. В 4-й группе уменьшился кожный зуд, гиперемия и шелушение кожи, отсутствие новых высыпаний [9].

На базе городской клинической больницы №1 гр. Челябинска был обследован 101 ребенок с дисбактериозом и атопическим дерматитом. Проведенная терапия Полисорбом показала отчетливый положительный эффект, сокращение пребывания в стационаре на 3,8 суток. Снижение высеваемости условно-патогенной флоры – в 70% случаев и кишечной палочки с измененными свойствами в 43% случаев [10].

Полисорб назначался 138 больным с диарейным синдромом. У 37 – сальмонеллез, у 23 – дизентерия Флекснера, у 7 пищевые стафилококковые токсикоинфекции, у остальных – этиология не установлена.

У 50% больных сальмонеллезом и дизентерией отмечался отчетливый терапевтический эффект. Отчётливая эффективность отмечалась также при пищевой токсикоинфекции неустановленной этиологии. [11]

М. Сусаева отмечает применение Полисорба МП в клиническом центре инфекционных болезней г.Грозный. Для исследования отобраны 50 человек, кому помимо базисной терапии назначался энтеросорбент Полисорб МП и 10 человек контрольной группы, кто получал только базисную терапию.

Исчезновение симптомов интоксикации в исследуемой группе наступило на 4 сутки, а в контрольной группе на 7 сутки. Также отмечается более быстрое купирование абдоминальных болей и нормализация характера стула по сравнению с контрольной группой [12].

Больные были разделены на 3 условные группы: в 1 группе (47 человек) помимо стандартной терапии пациенты получали препарат Полисорб МП, во 2 группе (23 человека) – неосмектин, в 3 группе (20 человек) активированный уголь. Автор считает наиболее эффективным при острых кишечных инфекциях у детей назначение Полисорба МП в суточной дозе 3 г. Назначение активированного угля не влияет на сроки излечения от ОКИ [13].

В исследовании участвовали 130 человек с ОКИ. Группа «А» -50 детей, получавших помимо базисной терапии препарат Полисорб МП, группа «Б» - 40 детей – «Фильтрум – СТИ», группа «В» – 40 детей были отнесены в контрольную группу. Они получали только базисную терапию. Интоксикация в группе «А» исчезла на 3 сутки, в группе «Б» на 4-5 сутки, в контрольной группе до 5-6 дня. Результаты исследования показали, что Полисорб МП является высокоэффективным энтеросорбентом с ярко выраженным антидиарейным и дезинтоксикационным эффектом [14].

Результаты исследования 200 взрослых больных острым гастроэнтеритом, госпитализированных в ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная больница №1» в период с января по август 2019 года, показывают высокую эффективность применения препарата Полисорб МП. В исследовании 100 человек получали помимо традиционной терапии Полисорб МП, 100 человек активированный уголь. В обеих группах отмечалась одинаковая длительность субфебрильной лихорадки, однако в первой группе была меньшая частота и длительность рвоты, болей в мезогастррии и продолжительность диареи в сравнении со второй [15].

Врач Филиппова М.И. провела анализ 184 историй болезни у пациентов с ОКИ различной этиологии за 2 года применения препарата Полисорб МП в своей практике. В результате автор отмечает снижение сроков лихорадки, снижение времени проявления диарейного синдрома при приеме Полисорба МП. Отмечает эффективность включения в традиционную схему лечения ОКИ как при инвазивных так и секреторных диареях [16].

Главный врач Брянской областной клинической больницы по результатам апробации препарата Полисорб МП в 2003 году отмечает хорошую переносимость препарата, положительная клиническая динамика уже на 1-2 сутки применения, купирование диарейного синдрома, снижение интоксикации. Под наблюдением находились 19 пациентов с диарейным синдромом при заболеваниях ЖКТ неинфекционной этиологии [16].

О.Н. Шеронова с соавторами отмечает опыт применения «Полисорба МП» в лечении ОКИ. Исследование проводилось в Городской клинической больнице №1 Новосибирска в 2011 году. В исследовании приняли участие 90 пациентов. Из них 52 пациента с диагнозом ОКИ неуточненной этиологии и 38 с сальмонеллезом. В 1-й группе 40 человек получали в качестве сорбента Полисорб МП, а во второй – 50 пациентов – активированный уголь. Применение Полисорба МП показала большую эффективность по сравнению с активированным углем [17].

Закирова А.М. с соавторами описывает результаты применения Полисорба МП в детском стационаре ГАУЗ «Центральная ГКБ 18» г. Казани в период с октября 2019 по май 2020 г. Изучались эффективность и безопасность диоксида кремния коллоидного у 76 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Основную первую подгруппу составили 24 ребенка с синдромом диспепсии (кетоацидоз, антибиотик-ассоциированная диарея, глистные инвазии), во вторую основную подгруппу вошли 24 ребенка с кожным аллергическим синдромом (токсикодермия, крапивница, атопический дерматит) и в основную третью подгруппу - 28 детей с затяжной гипербилирубинемией. результаты исследования показали высокую эффективность применения энтеросорбента в комплексной терапии детей с патологическими состояниями, сопровождающимися синдромом диспепсии. У пациентов основной второй подгруппы отмечались высыпания на коже различной локализации, зуд, нарушения сна. Прием энтеросорбента позволил сократить сроки выраженности указанных симптомов. Прием энтеросорбента оказывал благоприятный эффект при атопическом дерматите и токсикодермии. Так, разрешение клинических проявлений наступало у 88,9% и 71,4% пациентов, а улучшение – у 11,1% и 28,6% соответственно [2].

### **Обсуждение**

Следует признать, что приведенные опубликованные данные исследования по применению энтеросорбента «Полисорб МП» в клинике инфекционных болезней и педиатрической практике может свидетельствовать о доказанной высокой эффективности препарата.

В ходе исследований, которые проводились на разной клинической базе, с разным составом пациентов и в разные годы в течение 20 лет использовался анализ наблюдений, результатов ведения больных по записям в истории болезней, сравнительный анализ применения разных видов сорбентов (активированный уголь, «Фильтрум» и «Полисорб МП»). Однако, слепого метода исследования, когда ни пациент, ни врач достоверно не знает, применялся ли у пациента препарат или плацебо, в приведенных данных исследованиях не отмечены.

**Выводы.** В результате проведенного научного литературного обзора опубликованных статей, тезисов, а также результатов отчетов клинических исследований и апробаций применения «Полисорба МП» в клинике инфекционных болезней, дерматологии и аллергологии, гастроэнтерологии и педиатрической практике следует признать высокую степень доказанности эффективности применения энтеросорбента на основе высокодисперсного

кремнезема «Полисорб МП», в том числе большую эффективность в сравнении с активированным углем и сорбентом «Фильтрум».

Однако для оценки не только не токсичности, но и безопасности применения указанного препарата использованных данных, на мой взгляд, недостаточно. Вероятно, следует оценить отдаленные последствия применения энтеросорбента в виде катamnестических запросов, а также по анализу данных медицинской статистики в том числе, в случае обработки электронных медицинских карт. К сожалению, акцента на доказанность безопасности применения энтеросорбента «Полисорб МП» с точки зрения доказательной медицины в указанной литературе и отчётах я не обнаружил. Мы можем предположить, что препарат не токсичен и безопасен. Однако, на мой взгляд, доказательная медицина требует проведение акцентированных исследований по этому вопросу. Надо исключить проявление повреждения тонкого кишечника. Его всасывающей способности. Косвенно это можно было бы отметить отсутствием статистически значимых проявлений энтеритов у лиц, которые принимали «Полисорб МП» в клинике.

Кроме того, ещё большую степень доказанности эффективности дало бы использование слепого метода, когда ни врач, ни пациент не знает, принимает ли он препарат, или принимает плацебо. На такие исследования авторы не ссылаются.

### **Литература**

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine / Evidence-Based Medicine Working Group // JAMA. – 1992. – Vol. 268, № 17. – P. 2420-2425.

2. Энтеросорбция диоксидом кремния коллоидного в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся синдромом диспепсии и кожным синдромом, в практике врача-педиатра // А. М. Закирова, Т. Б. Мороз, М. Ф. Сабирзянова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 128.

3. Энтеросорбент Полисорб МП в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей : методические рекомендации ГБ №12 / О. П. Морозова, Л. И. Зиновьева, Г. М. Филиппова [и др.]. – Барнаул, 2001 –124 с.

4. Патогенетический аспекты и подход к терапии кишечного токсикоза с эксикозом при острых кишечных инфекциях у детей первого года жизни : методические рекомендации ГБ №12 / А. С. Оберт, Т. Ф. Корнева, О. П. Морозова [и др.].– Барнаул, 2001. – С. 125-126.

5. Энтеросорбция Полисорбом МП при лечении острых кишечных инфекций и вирусного гепатита / А. А. Пентюк, Е. И. Штатъко, Д. Ф. Кириченко [и др.] // Врач. – 2008. – № 1. – С. 42-43.

6. Пипа, Л. В. Клинико-метаболические нарушения при кишечных токсикозах у грудных детей и их коррекция энтеросорбентом – Полисорбом МП : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пипа Лариса Владимировна. – Киев, 1994. – 24 с.

7. Попова, Р. В. Особенности течения и подходы к терапии норовирусной инфекции у детей / Р. В. Попова, Т. А. Руженцова // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 44.

8. Ратникова, Л. Эффективность энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях / Л. Ратникова, М. Пермитина, А. Попилов // Врач. – 2007. – № 7 – С. 36-37.

9. Стан, С. Ю. Эффективность и безопасность энтеросорбента Полисорб в комплексной терапии больных с патологией желудочно-кишечного тракта / С. Ю. Стан // Клинический отчёт - ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». – 2014. – С. 1-2.

10. Степанов, О. Г. Применение сорбента «Полисорб» у детей с хроническим колитом и проявлениями пищевой аллергии / О. Г. Степанов, В. И. Куличков // Человек и лекарство: тез. докл. VII Рос. нац. конгр. – М., 2000. – С. 223.

11. Строганов, А. А. Отзыв о клинических испытаниях энтеросорбента Полисорб МП в ГКБ им. С. П. Боткина г. Москва / А. А. Строганов, К. Д. Имамкулиев. – М., 2002 – С. 1-3.

12. Сусаева, М. Отчёт о клинической апробации применения Полисорба МП в ГБУ «Республиканский Клинический центр инфекционных болезней» / М. Сусаева. – Грозный, 2015. – С. 1-2.

13. Сучкова, Е. С. Применение энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях / Е. С. Сучкова // Отчёт о результатах исследования. ГБУЗ Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи. – Пенза, 2017 – С. 1-3.

14. Роль энтеросорбции в терапии кишечных инфекций вирусной этиологии на современном этапе / О. С. Ульянова, О. Б. Шеронова, В. В. Проворова // Отчёт. ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная больница №1. – Новосибирск, 2019 – С. 1-4.

15. Филиппова, М. И. Полисорб в комплексном лечении острых кишечных инфекций у детей. Отчёт / М. И. Филиппова. – Пермь, 1996. – С. 1-5.

16. Шеронова, О. Б. Опыт применения препарата «Полисорб» в лечении острых кишечных инфекций / О. Б. Шеронова, В. В. Проворова, Н. Н. Яцык // Отчёт. Городская инфекционная больница №1. – Новосибирск, 2011 – С. 1-4.

НИКОЛАЕВА Л.В., НОВИКОВА Д.А.

**ASPERGILLUS FLAVUS – АКТУАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ  
АФЛАТОКСИКОЗА ЧЕЛОВЕКА**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

NIKOLAEVA L.V., NOVIKOVA D.A.

**ASPERGILLUS FLAVUS – ACTUAL AGENT OF  
HUMAN AFLATOXICOSIS**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Микотоксины – это ядовитые вторичные метаболиты, продуцируемые плесневыми грибами, относящимися к типу Ascomycota. Они обеспечивают выживание и конкурентоспособность плесневых грибов. Микотоксины могут проникать в глубь продукта и оказывать высокое токсическое влияние даже в небольших количествах. Они также обладают свойствами фитотоксичности или антимикробного действия. Частота выявления микотоксинов в пищевых продуктах и кормах для животных часто имеет географическую закономерность и является проблемой лишь для тропических регионов, однако на сегодняшний день признано, что она является повсеместной. В результате роста плесневых грибов происходит снижение питательной ценности корма, ухудшение его потребления, что приводит к падению продуктивности животных [1]. Проблема микотоксикозов животных имеет огромное значение для человека, так как многие микотоксины способны проникать в мясо и молоко. Они являются причиной ряда заболеваний, в том числе к онкологическим. До 36% заболеваний человека и животных прямо или косвенно связаны с микотоксинами, которые имеют широкую распространенность. По данным исследования фитосанитарного мониторинга в России, комплексом токсигенных грибов заражено более 60% исследуемого товара, злаковых культур, которые поступили в реализацию или заложены на хранение. Примерно 10% из них содержали микотоксины. В значительной степени токсигенными грибами заражено фуражное и семенное зерно, комбикорма. По данным отдельных источников, из более 4000 исследованных образцов проб кормов, пищевой и сельскохозяйственной продукции, отобранных из различных техногенных зон в некоторых регионах РФ, 32,3% были загрязнены микотоксинами, из которых большинство кормов содержали яды, превышающие допустимые концентрации. Загрязнялись микотоксинами рожь, пшеница, ячмень, соя, кукуруза, подсолнечник, рапс,

комбикорма, сено, силос, сенаж, жмых. Микотоксины также выявились в подсолнечном масле, муке, хлебе, яблоках, орехах, тканях животных, молоке коров. На сегодняшний день учеными установлено более 300 видов плесневых грибов, продуцирующих более 400 токсичных веществ. Это афлатоксины, охратоксины, фумонизины, патулин, зеараленон и трихотецены, включая дезоксиниваленон и токсин Т-2.

К наиболее часто встречающимся и сильнодействующим относятся афлатоксины, которые продуцируются некоторыми видами аспергиллов, главным образом *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus* [4].

#### **Материалы и методы исследования.**

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Проанализированы особенности методов лабораторной диагностики афлатоксикозов.

#### **Результаты и обсуждения.**

Продуцент и его характеристика.

*Aspergillus flavus* – важный патогенный гетероталлический гриб, который вырабатывает не только микотоксины, но и производит множество других вторичных метаболитов, многие из которых также оказались токсичными. Аспергилл желтый (*Aspergillus flavus*) – вид грибов-аскомицетов, который

относится к классу Эуроциомицеты семейства *Aspergillaceae*. Данный гриб выделяют в тропических регионах, но распространен он повсеместно. Его споры обнаруживают на растительных остатках, семенах и плодах, на пищевых продуктах. Чаще поражаются растения с повышенным содержанием жирных кислот и крахмала [3].

#### Морфология.

*Aspergillus flavus* относится к высшим грибам и является строгим аэробам. Мицелий состоит из разветвленных гиф с перегородками. Может быть яркоокрашенным или бесцветным. Данные грибы размножаются чаще бесполым путем, образуя конидии черного, желтого, зеленого или белого цветов. Конидии являются одноклеточными, их размеры варьируют, но обычно не более 10 мкм, поверхность разнообразная, форма шаровидная. Конидии формируются последовательно на верхушке стеригм в неразветвленных цепочках, которые могут быть расположены в виде радиальной или шаровидной головки.

Микроскопически наблюдаются бесцветные толстостенные конидиеносцы с шероховатым внешним видом в нижней части, длиной от 400 до 800 мкм. К верхушке конидиеносцы расширяются и образуют шаровидные пузырьки, несущие стеригмы (фиалиды), которые отходят параллельно оси, образуя верхушечную группу [13].

#### Физико-химические свойства афлатоксинов.

Выявлены четыре основных вида афлатоксинов, к которым относятся B1, B2, G1 и G2, однако данные виды включают в себя 16 соединений, различающиеся некоторыми свойствами и степенью токсичности. В клетках гриба *Aspergillus flavus* продуцируются афлатоксины B1 и B2, гриб *Aspergillus parasiticus* синтезирует B1, B2, G1 и G2. Наиболее опасным и распространенным считается афлатоксин B1. Он встречается в разных крупах, чае, орехах, особенно в арахисе. Не менее опасно производное соединение M1, часто присутствующее в мясных продуктах и молоке [16].

Афлатоксины по химическому строению являются производными замещенных кумаринов или фурокумаринов. Являются кристаллическими веществами с температурой плавления выше 200°C. Эти соединения могут окисляться диоксидом хлора, газообразными хлоридами, диоксидом азота. В чистом виде они довольно легко разрушаются под действием света, ионизирующего излучения, однако устойчивы при нагревании на воздухе. В хлороформе и бензоле они сохраняются в темноте в течение нескольких лет. Афлаксин практически не разрушается в процессе термической обработки загрязненных пищевых продуктов. Афлатоксины являются высококанцерогенными для человека и всех исследованных видов животных [7,15].

#### Условия распространения.

Высокая распространенность афлатоксинов в основных продуктах питания и, как следствие, хроническое воздействие является обычным явлением в регионах, где системы контроля и мониторинга неэффективны, а нормативные положения не соблюдаются [10]. Рост грибов и выработка афлатоксина обусловлены климатическими условиями. Образование афлатоксинов увеличивается в теплых и влажных условиях (оптимальный рост днем при

температуре около 32°C и ночью при температуре около 24°C). Афлатоксины часто образуются в процессе хранения пищевых продуктов и кормового материала. Высокая влажность и недостаточно высушенное сырье приводят к выработке афлатоксинов в хранилище [8].

Механизм действия афлатоксинов на человека.

Путем ингибирования полимераз афлатоксины проникая в клеточные ядра и снижают интенсивность синтеза и-РНК и т-РНК. Через 15 мин после этого происходит блокирование синтеза белков из-за подавления т-РНК; при этом изменяется морфология ядер. Они обладают не только токсическим эффектом, но и могут вызывать генетические изменения из-за нарушения функциональных назначений ДНК. Афлатоксины относятся к канцерогенам печени: включаясь в ее обмен веществ, они могут образовывать другие метаболиты, которые являются токсичнее.

При постоянном действии малых доз афлатоксинов, которые являются недостаточными для отравления, развивается цирроз или рак печени. В печени повышается содержание жиров и снижается уровень витамина А. Она увеличивается в размерах, меняет структуру и приобретает желтовато-коричневый оттенок. Афлатоксины снижают содержание протромбина в среднем на 20%, вследствие этого повышается

восприимчивость к возникновению кровоизлияний, иногда отмечаются кишечные кровоизлияния [14].

Таким образом, токсическое действие афлатоксинов нацелено в основном на клетки печени и характеризуется развитием белковой и жировой дистрофии, переходящей в некроз гепатоцитов, подавлением синтеза нуклеиновых кислот и белка. Афлатоксины обладают тератогенным, канцерогенным и мутагенным действием.

По словам ученых Калифорнийского университета и Университета Джона Хопкинса (США), афлатоксин загрязняет орехи и зерновые до сбора урожая или во время хранения. Токсин инактивирует в организме ген р53, который предотвращает образование раковых клеток. Без защиты данного гена афлатоксин вмешивается в обмен веществ, ухудшает работу иммунитета и становится причиной формирования раковых опухолей [7].

Методы определения афлатоксинов.

Часто используемыми методами выявления концентрации афлатоксинов в организме человека являются: определение концентрации продуктов афлатоксинов и альбумина в сыворотке крови, определение концентрации продуктов распада афлатоксинов в моче. На сегодняшний день существует большое количество методов, которые используют как для экспресс-анализов на заводах и зернохранилищах (ИФА), так и для исследования в лабораториях (ВЭЖХ). К современным методам выявления афлатоксинов относятся: тест-полоски, гиперспектральные исследования, электронные анализаторы запахов, полимеры с молекулярными отпечатками и биосенсоры на основе аптамеров [8].

Отбор проб и подготовка образцов.

Важным этапом анализа микотоксинов в пищевых продуктах является процесс отбора проб, который способствует точности результатов и окончательному решению о соответствии или несоответствии для всей партии

пищевых продуктов. За исключением жидких продуктов, и некоторых продуктов с высокой степенью переработки.

На сегодняшний день большинство опубликованных методов анализа микотоксинов в пищевых продуктах требует тщательной подготовки проб для отделения токсинов от пищевого матрикса. Начальным этапом подготовки образцов является экстракция микотоксинов из твердых образцов пищевых продуктов в жидкую фазу, далее следуют очистка для повышения чувствительности и специфичности. На выбор этих методов влияют три основных фактора: химические свойства микотоксинов, природа пищевой матрицы и метод обнаружения, который будет использоваться [2]. Важными шагами после экстракции микотоксинов являются фильтрация и центрифугирование для удаления любых мешающих частиц перед выполнением дальнейших шагов по очистке.

Аналитические методы.

Хроматография – это наиболее часто используемый метод анализа на микотоксины в продуктах питания и кормах. Самый ранний хроматографический метод – это тонкослойная хроматография (ТСХ), которые используют в качестве метода быстрого скрининга определенных микотоксинов путем визуальной оценки или инструментальной денситометрии. Однако современная направленность в анализе микотоксинов в пищевых продуктах основывается на применении дешевых, быстрых и простых в использовании технологий, которые способны обнаруживать и количественно определять различные микотоксины с высокой чувствительностью и селективностью за один запуск [12]. Чтобы удовлетворить эти потребности, используются разные хроматографические методы, такие как ВЭЖХ в сочетании с ультрафиолетовыми (УФ), диодно-матричными (DAD), флуоресцентными (FLD) или масс-спектрометрическими (МС) детекторами, а также УВЭЖХ или ВЭЖХ с уменьшенной упаковкой колонок материала (1-2 мкм). Кроме того, для идентификации и количественного определения летучих микотоксинов, используются газовая хроматография (GC) в сочетании с электронным захватом (ECD), пламенно-ионизационным (FID) детекторами.

Кроме преимуществ традиционных методов ВЭЖХ, упомянутых выше, масс-спектрометрия предлагает несколько явных преимуществ по сравнению со всеми методами жидкостной хроматографии для анализа микотоксинов в пищевых продуктах. Масс-спектрометр работает путем ионизации молекул, сортировки и идентификации их на основе их отношения массы к заряду. За счет молекулярной идентичности аналита, МС осуществляет более высокую чувствительность и селективность, и дает информацию о химической структуре, обеспечивая масс-спектр в качестве идеального подтверждающего метода, который может одновременно количественно определять более 100 микотоксинов за один прогон, что делает его текущим методом выбора для обнаружения нескольких микотоксинов в широком спектре пищевых продуктов [12].

Иммунохимические методы.

Среди иммунологических методов для определения микотоксинов наиболее часто используется иммуноферментный анализ (ELISA). ELISA

обеспечивает быстрый скрининг с множеством коммерчески доступных наборов для обнаружения и количественной оценки всех основных микотоксинов. Метод ELISA можно проводить несколькими способами, такими как прямой анализ, конкурентный прямой анализ и конкурентный непрямой анализ [17]. Принцип ELISA основан на конкурентных взаимодействиях между микотоксинами (действующими как антиген) и антителами, меченными конъюгатом токсин-фермент. Количество связанного с антителом конъюгата токсин-фермент будет определять уровень развития окраски. Данный метод обеспечивает относительно простой и быстрый в использовании метод анализа микотоксинов в пищевых продуктах. Однако ELISA имеет некоторые недостатки: потенциальную перекрестную реактивность и зависимость от конкретной матрицы. Также набор является одноразовым в использовании и способен выявлять только один микотоксин, таким образом, это может быть дорогостоящим при тестировании образцов с множеством микотоксинов [9,11].

#### Экспресс-методы.

В последнее десятилетие особую актуальность имеет разработка экспресс-тест-полосок на месте для обнаружения основных загрязнителей пищевых продуктов, таких как пищевые патогены, остатки ветеринарных лекарств, пестициды, аллергены, в том числе и микотоксины. Эти методы необходимы для проведения тестирования вне лаборатории на месте проверки. Предполагается получение результата в короткие сроки с помощью простых портативных устройств или даже без использования каких-либо инструментов. Помимо обычных процедур ELISA, доступны многие виды экспресс-полосок для визуального иммуноанализа для тестирования микотоксинов на месте, в том числе устройства с боковым потоком (LFD), индикаторные полоски и проточные устройства [6,11].

Устройство с боковым потоком (LFD) было разработано как одноэтапный тест, который включает линию отрицательного контроля вместе с линиями образца на той же полоске. Тест бокового потока не требует специального оборудования и дает полуколичественный результат менее чем за 10 мин [11]. Он состоит из трех частей: конъюгированной прокладки, пористой мембраны и впитывающей прокладки [6]. Тест основан на конкурентном иммуноанализе, в котором меченое антитело используется в качестве сигнального реагента. Это устройство соединено со спектрометрическими считывающими устройствами для получения количественных результатов.

Тест с полосками работает аналогично ИФА и требует этапов подготовки и инкубации для получения результатов, что обычно занимает более 30 мин [6]. Для обнаружения единичного заражения микотоксинами в пищевых продуктах имеются в продаже измерительные полоски. Первый тест с полосками был разработан для обнаружения в продуктах на основе кукурузы с визуальным пределом обнаружения 40-60 нг/г. Следующим был разработан ИФА с несколькими аналитами для обнаружения различных микотоксинов, однако его чувствительность ограничена. Он также доступен в виде мультиплексного иммуноанализа с тест-полосками для одновременного обнаружения основных микотоксинов [5].

В проточных мембранах используется тот же основной принцип, что и в LFD, но они не способны давать точных результатов, близких к пределу обнаружения.

Методы борьбы с афлатоксикозами.

Для снижения количества афлатоксинов в пищевой продукции необходимо проводить мероприятия как до, так и после уборки урожая. До уборки урожая важно предотвращать синтез афлатоксинов плесневыми грибами или повышать устойчивость культур к грибковым инфекциям, что может осуществляться благодаря созданию устойчивых сортов традиционными методами селекции или с помощью методов генной инженерии. Для снижения контаминации используют также метод биологической пробы с использованием нетоксикогенных изолятов *Aspergillus flavus*. После уборки урожая необходимо поддерживать необходимые условия хранения (температура, влажность, защита от механического повреждения, вентиляция помещений). Разработаны различные способы обезвреживания зараженного продовольственного сырья от микотоксинов, например, химическая деконтаминация или применение энтеросорбентов.

#### **Выводы.**

Проанализированы основные характеристики и свойства одного из самых распространенных продуцентов микотоксинов – *Aspergillus flavus*, рассмотрены методы выявления афлатоксинов в продуктах питания. Для того, чтобы снизить риск заражения афлатоксинами, требуется комплексный подход, который включает в себя повышение устойчивости культуры к воздействию грибка, селекцию, использование методов биологической борьбы, различные профилактические послеуборочные мероприятия. Необходимо соблюдать нормы безопасности пищевой продукции, вовремя выявлять и устранять источники контаминации, усовершенствовать хранение урожая и ведение сельского хозяйства в целом.

#### **Литература**

1. Aflatoxin binders in food for the consumer - can it be promoted safely and ethically? / S. Ahlberg, D. Randolph, S. Okoth [et al.] // *Toxins*. – 2019. – № 11. – P. 410.
2. Alshannaq, A. Occurrence, Toxicity, and Analysis of Major Mycotoxins in Food / A. Alshannaq, J. H. Yu // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 632.
3. Amaike, S. *Aspergillus flavus* / S. Amaike, N. P. Keller // *Annu Rev Phytopathol*. – 2011. – Vol. 49. – P. 107-133.
4. Understanding the genetics of regulation of aflatoxin production and development of *Aspergillus flavus* / D. Bhatnagar, J. W. Carey, K. Ehrlich [et al.] // *Mycopathologia*. – 2006. – Vol. 162. – P. 155-166.
5. Krska, R. Rapid test strips for the analysis of mycotoxins in food and feed / R. Krska, A. Molinelli // *Chem*. – 2009. – Vol. 393. – P. 67-71.
6. Maragos, C. M. Rapid and modern tools for mycotoxin analysis: an overview. Food supplement / C. M. Maragos, M. Basman // *Contam. Part A*. – 2010. – Vol. 27. – P. 688-700.

7. Ахмадышин, Р. А. Микотоксины – контаминанты кормов / Р. А. Ахмадышин, А. В. Канарский, З. А. Канарская // Вестник Казанского технологического университета. – 2007. – № 2. – С. 90.
8. ВОЗ. Сборник статей по безопасности продуктов питания. – 2018. – URL : [https://www.who.int/foodsafety/FSDigest\\_Aflatoxins\\_RU.pdf](https://www.who.int/foodsafety/FSDigest_Aflatoxins_RU.pdf) (дата обращения 01.07.2021).
9. Van Peteghem, S. Immunochemical methods for the rapid detection of mycotoxins: the evolution from screening a single analyte to screening multiple analytes: a review / I. Yu. Goryacheva, S. De Saeger, S. A. Eremin [et al.] // Food supplement. Contam. – 2007. – Vol. 24. – P. 1169-1183.
10. Афлатоксины: ингибирование биосинтеза, профилактика загрязнения и деконтаминация агропродукции / В. Г. Джавахия, Н. В. Стацюк, Л. А. Щербакова [et al.] // Редакция журнала “Достижения науки и техники АПК”, 2017. – С. 9.
11. Pereira, V. L. Mycotoxins in Cereals and Related Foods : A Review of Occurrences and Recent Methods of Analysis / V. L. Pereira, J. O. Fernandes, S. C. Cunha // Trends Food Sci. Technol. – 2014. – Vol. 36. – P. 96-136.
12. Rahmani, A. Qualitative and quantitative analysis of mycotoxins / A. Rahmani, S. Jinap, F. Suleimani // Rev. Food Sci. Food Saf. – 2009. – № 8. – P. 202-251.
13. Степанова, А. А. Ультраструктура клеток вегетативного мицелия *Aspergillus flavus*, выращенного *in vitro* / А. А. Степанова, И. А. Синицкая // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, №1. – С. 40-45.
14. Сурай, П. Как микотоксины работают на молекулярном уровне / П. Сурай // Птицеводство. – 2004. – № 8. – С. 25-26.
15. Таутова, Е. Н. Афлатоксины в пищевых продуктах животного происхождения / Е. Н. Таутова, А. С. Хамитова, Е. Г. Гулевская. – URL : [http://www.rusnauka.com/4\\_SWMN\\_2010/Biologia/58758.doc.htm](http://www.rusnauka.com/4_SWMN_2010/Biologia/58758.doc.htm) (дата обращения 01.07.2021).
16. Таутова, Е. Н. Определение афлатоксинов в продуктах животного происхождения / Е. Н. Таутова, А. С. Хамитова, Е. Г. Гулевская. – URL : [http://www.rusnauka.com/9\\_DN\\_2010/Biologia/61946.doc.htm](http://www.rusnauka.com/9_DN_2010/Biologia/61946.doc.htm) (дата обращения 01.07.2021).
17. Chu, F. S. Recent research on mycotoxin immunoassays / F. S. Chu // In an immunoassay for the analysis of residues. – American Chemical Society : Washington, DC, USA, 1996. – P. 294-313.

ОТАБАЕВА Д.У.К., НУРМЕТОВА Ю.Б.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ В ОММЦ  
ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Кафедра факультетской и госпитальной терапии.  
Ургенческого филиала Ташкентской медицинской академии, г.Ургенч  
Республика Узбекистан*

OTABAEVA D.U.K., NURMETOVA Y.B.  
**THE USE OF MEDICINAL PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF  
PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA AT THE RMMPC OF THE  
KHOREZM REGION**

*Department of Faculty and Hospital Therapy  
Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan*

**Введение.** Несмотря на возросший интерес врачей к этой проблеме и большой арсенал лекарственных средств для лечения, число больных железодефицитной анемией неуклонно растет. Учитывая данные многолетних исследований, это, на наш взгляд, связано с неадекватным ведением этапов прелатентного и латентного дефицита железа, неадекватным назначением терапевтических доз, низким комплаенсом к проводимой терапии, отсутствием достаточного по времени этапа поддерживающей терапии, недостаточно активное проведение профилактических мероприятий в группах риска. К тому же мероприятия, направленные на борьбу с анемией, должны соответствовать принципам доказательной медицины.

ЖДА - клинко-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, а также развитием трофических нарушений в органах и тканях. По данным ВОЗ, в мире около 2 млрд страдает ЖДА. Из всех анемий 80% составляет ЖДА. Возрастные группы, в которых анемия встречается чаще, - это женщины детородного возраста, беременные и дети 12-17 лет. [1, стр 34]. В период быстрого роста дефицит железа достигает 50% и превалирует у девочек (они быстрее растут, и у них появляются менструальные кровопотери). Дефицит железа, по данным ВОЗ 1992 г., определяется у 20-25% всех младенцев, 43% детей в возрасте до 4 лет и до 50% подростков (девочки).

Железодефицитная анемия является одной из самых тревожных проблем здравоохранения Узбекистана [2, стр 2]. В 1994г. в Муйнакском районе Каракалпакстана распространённость анемии среди детей в возрасте 1-3 года составила 80 % [3, стр 727]. При МДИ в Узбекистане – 1996 60.4 % женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) и 60.8 % детей в возрасте 6-59 месяцев были анемичными: у 0,9 % женщин и 1,2 % детей была тяжёлая анемия, у 14,2 % женщин и 25,6 % детей – анемия средней тяжести, у 45,3% женщин и 34% детей – лёгкая анемия.

Согласно данным МДИ-2002 распространённость анемии среди детей в возрасте 6-59 месяцев снизилась до 49,2%, что выше уровня 40%, предложенного Всемирной Организацией Здравоохранения, ЮНИСЕФ и Университетом Организации Объединённых Наций для характеристики степени значимости проблемы [4 стр 727]. Это указывает на то, что анемия всё ещё является приоритетом для общественного здравоохранения в нашей стране. В Каракалпакстане и Хорезмской области распространённость анемии среди детей была значительно выше (53,7% и 49,9% соответственно). В 1996-1997 гг. ЮНИСЕФ ЦАРК совместно с ВОЗ и Университетом ООН разработали Программу профилактики и борьбы с анемией для стран ЦАРК. Мероприятия по ПБА активно стали более активно проводиться после Форума ЦАРК ОЗ МиР в

1997г. [5, стр 265]. Очень важно, что местные сообщества, Международный Фонд «Соглом Авлод Учун» (САУ) и молодёжная организация Камолот были вовлечены в информационные, просветительские мероприятия, а также мобилизацию общественности на реализацию в Узбекистане программы еженедельной саплементации препаратом железа с фолиевой кислотой и пищевой диверсификации[6 стр 839]..

**Цель исследования** – клиническое наблюдение за больными ЖА, лечение и разработка профилактических мероприятий у больных, находившихся в гематологическом отделении ОММПЦ.

**Материалы и методы исследований.** Было обследовано 80 больных, у которых имелся достоверный ЖА, со тяжелой и средней степенью анемии. Средний возраст больных составил  $25 \pm 15,8$  года. Патологию со стороны ЖКТ выявляли тщательным клиническим обследованием. Больные были распределены на 2 группы. Было изучено клиническое течение у больных ЖА, эффекты противорецидивной терапии, диетотерапии, применения средств народной медицины.

#### **Результаты и их обсуждение.**

При постановки диагноза ЖА получены следующие данные: 1. У 78 из 80 (97,5%) больных снижение уровня гемоглобина, цветового показателя. 2. У 65 больных (81%) больных – гипохромные анулоциты (склонность к микроцитозу, анизо- и пойкилоцитозу (неодинаковая величина, разные формы). 3. У 53 больных (66,2%) – осмотическая резистентность эритроцитов нормальная или несколько повышена. 4. У 59 больных (73,7%) – снижение уровня сывороточного железа (гипоферремия). 5. У 62 больных (77,5%) – повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Вычитая из ОЖСС уровень сывороточного железа, определяют латентную железосвязывающую способность сыворотки (норма 28,8-50,4 мкмоль/л), при дефиците железа она повышена. 6. У 46 больных (57,5%) – снижение насыщения трансферрина железом. Насыщение трансферрина железом может снижаться при воспалении, инфекции, злокачественных новообразованиях, болезнях печени, нефротическом синдроме, а увеличиваться при беременности, применении оральных контрацептивов. 7. У 38 больных (47,5%) – отмечалось снижение показателя гематокрита. 8. У 65 больных (81,2%) – снижение ферритина сыворотки. 9. У 33 больных (41,2%) – десфераловый тест положительный, снижение выведения железа с мочой [7, стр 45].

Больные 1 группы получили лечение, рекомендованное специалистами гематологического отделения. 2 группе больных с анемией 3 степени (тяжелая форма) назначен Ферковен в/в медленно 1 раз в день, ежедневно, в течение 10-15 дней: первые 2 инъекции – по 2 мл, затем – по 5 мл [8, стр 5]. Также больным 2 группы со 2 степенью анемии – Сорбифер Дурулес Железа сульфат + Аскорбиновая кислота 100 мг по 2 таблетки 3 раза в сутки. Больным рекомендованы фисташки, грецкие орехи, морская капуста, гранат, груши, яблоки, свеклу, морковь, помидоры, зелень, гречневую и злаковую каши, грибы, капуста, фасоль и другие бобовые, горький шоколад и др. кукуруза, морская капуста, гранат, айва, абрикос, виноград, яблоки, бананы, апельсины, вишни, черешни, мёд, фруктовые свежевыжатые соки, минеральные железосульфатно-

гидрокарбонатномагниевого воды [9, стр 727]. Также средства народной медицины – *чеснок* (принимать это народное средство от анемии нужно по 1 ч. ложке 3 раза в день) [10, стр 11]. *Овощной сок*. Пить приготовленный томленный сок нужно по 2 ст. ложки 3 раза в день, за 20 минут до еды, в течение 2-3 месяцев. Назначили ферментированные продукты питания (кефир, квас, квашеная капуста и др.). Кислота, содержащаяся в таких продуктах, легко вступает в контакт с железом и не даёт образоваться плохо всасываемым фитатам железа, вследствие чего улучшается проникновение железа в эритроциты (клетки, выстилающие внутреннюю поверхность кишечника) [11, стр 839]. Образование фитатов железа также уменьшается, если растительные продукты измельчить или подвергнуть термической обработке.

По клинико-лабораторным данным, проводившимся через 4 недели от начала терапии, улучшения общего состояния было отмечено у 98% больных с железодефицитной анемией.

#### **Выводы.**

Применения медикаментозной и немедикаментозной терапии совместно, а также диетотерапия эффективны в лечении железодефицитной анемии.

#### **Литература**

1. Салимова, М. Р. Уровень заболеваемости анемией в Республике Узбекистан и стратегия борьбы с железодефицитной анемией / М. Р. Салимова // Молодой ученый. – 2017. – № 3 (137). – С. 265-267. – URL : <https://moluch.ru/archive/137/38640/> (дата обращения 04.07.2021).

2. Тихомиров, А. Л. Гинекология / А. Л. Тихомиров // Патология беременности. – Т. 8, № 5-6. – С. 44-47.

3. Внутренние болезни / М. В. Малишевский, Э. А. Кашуба, Э. А. Ортенберг [и др.]. – 2009. – 727 с.

4. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии / Л. И. Дворецкий // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 19. – С. 2.

5. Шамрай, В. С. Анемии: железодефицитная, В12-дефицитная и анемия хронических заболеваний. Информационное письмо для врачей-гематологов, терапевтов, врачей-интернов и врачей-ординаторов / В. С. Шамрай, В. П. Терентьев. – Ростов-на-Дону, 2013. – 20 с.

6. Braunstein, E. M. Assessment of anemia / Evan M. Braunstein // MSD Manual Professional. – 2017. – (дата обращения: 18.08.2019.)

7. Чернов, В. М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии / В. М. Чернов, И. С. Тарасова. – 2014. – С. 5.

8. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia / V. Markova, A. Norgaard, K. J. Jørgensen [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – № 8. – CD010861.

9. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women / M. S. Y. Low, J. Speedy, C. E. Styles [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – № 4. – CD009747.

10. World Health Organization. Iron with or without folic acid supplementation in women: Full set of recommendations. – Geneva, 2016. – URL :

[https://www.who.int/elena/titles/full\\_recommendations/ifa\\_supplementation/en/](https://www.who.int/elena/titles/full_recommendations/ifa_supplementation/en/) (дата обращения 04.07.2021)

11. Струтынский, А. В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий / А. В. Струтынский // Медицинское обозрение. – 2014. – № 11. – С. 38-41.

ПАНАСЕНКО А.В., АПОЛЛОНОВА Н.В.

## **ВИРУС ЭБОЛА. БЕСЦЕННЫЙ ОПЫТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН**

*Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии  
Тверского государственного медицинского университета г. Тверь*  
Научный руководитель – д.м.н., профессор Ю.В. Червинец

PANASENKO A. V., APOLLONOVA N. V.

## **EBOLA VIRUS. INVALUABLE EXPERIENCE FOR VACCINE DEVELOPMENT**

*Department of Microbiology and Virology with the Course of Immunology  
Tver State Medical University, Tver*  
Supervisor: MD, PhD, Professor Y.V. Chervinets

**Введение.** Вирус Эбола (EBOV) был назван по названию реки, в окрестностях которой в 1976 году в Ямбуку в Заире (сейчас – Демократическая республика Конго) возникла вспышка заболевания с летальностью 90%. Одновременно был выявлен очаг болезни с такими же симптомами в Нзаре в Южном Судане. Начальные стадии заболевания имели выраженное сходство с течением гриппа: вследствие общей интоксикации организма, наблюдались головная боль, миалгия, слабость, потеря аппетита, лихорадка. В дальнейшем имели место нарушения работы желудочно-кишечного тракта (эпигастральные боли, рвота, диарея), дыхательной системы (кашель, одышка, боль в груди), сердечно-сосудистой системы. На 7-12 день появлялись геморрагические симптомы: петехиальная сыпь, кровоизлияния в слизистые оболочки, кровь в стуле и рвотных массах. В течение 6-7 дней при прогрессировании болезни человек умирал, либо наступал период реконвалесценции.

20 лет потребовалось для разработки препарата, содержащего иммуноглобулин против лихорадки Эбола, из сыворотки крови лошадей (иммуноглобулин Эбола), который был создан в Вирусологическом центре Научно-исследовательского института микробиологии МО РФ. За это время произошло более 20 вспышек болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ, лихорадка Эбола, геморрагическая лихорадка Эбола), умерло более 11 000 человек. И только в 2015 году в России была зарегистрирована вакцина против БВВЭ, которая была произведена в ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи». Были использованы различные протоколы лечения, многие препараты, в том числе экспериментальные, а также плазма реконвалесценто́в. Сейчас в мире существует более 10 вакцин, четыре из них зарегистрированы и имеют стопроцентную эффективность.

На сегодняшний день вирус Эбола (*Ebolavirus*) достаточно хорошо изучен. Он является представителем отряда Mononegavirales, семейства Filoviridae, рода Ebolaviruses, куда входит 5 видов: Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Zaire

ebolavirus (ZEBOV), Reston ebolavirus (RESTV), Sudan ebolavirus (SUDV), Tai Forest ebolavirus (TAFV). Из них наибольшей патогенностью для человека обладают ZEBOV, BDBV и SUDV.

Вирус Эбола имеет геном, который представлен одноцепочечной минус-нитью РНК и включает в себя семь генов. Эти гены кодируют набор белков, каждый из которых выполняет определённые функции: NP (нуклеопротеин, упаковывает РНК в вирионы), VP35 (белок нуклеокапсида, обуславливает вирулентность), VP40 (основной матриксный белок, участвует в сборке и почковании вирионов), GP (гликопротеин) и его изоформа - sGP, VP30 (минорный нуклеопротеин, участвует в упаковке вирусной РНК, является активатором транскрипции), VP24 (минорный белок, участвует в сборке вирусных частиц), L (каталитическая субъединица вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, катализирует редактирование РНК). Главную роль в связывании с рецептором клетки, проникновении вируса в клетку и слиянии мембран играет белок GP, который находится на поверхности вириона в виде шипов. Его форма – sGP – препятствует возникновению иммунного ответа организма. Вирус Эбола имеет липидную оболочку.

При помощи белка GP вирионы адсорбируются на поверхности клеток. После того, как вирус проникает в цитоплазму клетки, он избавляется от оболочки и реплицируется. В цитоплазме происходит упаковка геномной РНК и сборка новых вирионов, которые выходят из клетки путём почкования. При массовом выходе вирусных частиц клетка разрушается. Клетками-мишенями для вируса Эбола являются моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Так, вирус попадает в лимфоузлы через лимфатические сосуды, а также в печень и селезёнку через кровь, затем распространяется по всему организму.

Вирус Эбола вызывает выработку медиаторов воспаления (интерфероны, интерлейкины), что приводит к дисбалансу иммунной системы и ведёт к развитию инфекционного процесса. Происходит избыточное образование провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), повышение концентрации оксида азота в крови, гиперпродукция активных форм кислорода (окислительный стресс).

Природным резервуаром вируса Эбола являются крыланы. Передача вируса человеку происходит либо напрямую, при употреблении крыланов в пищу, либо через промежуточное звено (шимпанзе, антилопы). Вирус передаётся от человека к человеку фекально-оральным и контактными путями.

**Цель исследования** – После изучения особенностей строения, жизненного цикла, патогенного действия вируса Эбола стало возможным создание вакцины.

**Материалы и методы исследования.** В 1980 году впервые на морских свинках была испытана вакцина на основе инактивированного вируса Эбола, однако, она оказалась неэффективной для приматов. Следующим этапом было создание ДНК-вакцин, включающих в себя ген GP, либо ген NP. Но такие вакцины имели существенный недостаток: для достижения высокой степени защиты требовалась многократная вакцинация (5 раз). Удалось разработать более эффективную вакцину на основе рекомбинантного вирусного вектора, которая обеспечивала устойчивый иммунитет после одной – двух инъекций. Были зарегистрированы две российские вакцины: гетерологичная

(«ГамЭвакКомби»), основанная на рекомбинантном вирусе везикулярного стоматита (VSV) и рекомбинантного аденовируса человека серотипа 5 (Ad5), и гомологичная («ГамЭвак»), основанная на Ad5. Обе вакцины эффективны на 100%, они вызывают формирование высокого уровня GP-специфичных антител и Т-клеточного ответа.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Вакцина от Эболы была получена при помощи биотехнологии без использования патогенного вируса Эбола. В рекомбинантные векторы был встроены единственный ген – ген GP вируса Эбола.

По тому же принципу была создана комбинированная векторная вакцина «Гам-Ковид-Вак» (рег. №: ЛП-006395 от 11.08.20) для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В рекомбинантные векторы (аденовирусы) был встроены гены вируса SARS-CoV2, кодирующий S-белок (аналогичный гену GP вируса Эбола). Препарат также включает в себя 2 компонента (применение двух векторов является уникальной разработкой Центра имени Н.Ф. Гамалеи), которые вводятся внутримышечно с интервалом в 3 недели.

Ещё одна двухкомпонентная российская вакцина «КовиВак» (инактивированная) была разработана в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (рег. №: ЛП-006800 от 19.02.21).

По статистике на 30.03.2021 г. в России привито обоими компонентами 4 290 042 человек. Серьёзных побочных эффектов не выявлено.

**Выводы.** Российские учёные и медики проделали колоссальную работу по изучению вируса Эбола, хотя проблема казалась в то время не актуальной для России, ведь эпидемия не распространилась на территорию России. Но именно благодаря тому, что были разработаны методы лечения и вакцины от Эболы, эпидемия не превратилась в пандемию и не стала проблемой для всего мира. Российские учёные внесли огромный вклад в создание вакцины для профилактики геморрагической лихорадки Эбола. Их многолетний опыт и наработки позволили за короткий срок создать эффективные и безопасные вакцины от новой коронавирусной инфекции COVID-19, так как между этими двумя вирусами и инфекциями, которые они вызывают, существует сходство: в патогенезе и строении вирусов, способах заражения, природных резервуарах, методах лечения. И это даёт возможность успешно бороться с пандемией и спасти жизни людей не только в России, но и во всём мире.

### **Литература**

1. Исследование безопасности экспериментальной вакцины для профилактики лихорадки Эбола / М. П. Богрянцева, С. В. Усова, Е. А. Нечаева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 5. – С. 183.
2. Использование гликопротеина GP для создания универсальной вакцины против лихорадки Эбола / И. В. Должикова, А. И. Тухватулин, А. С. Громова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 86-93.
3. Векторные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола / И. В. Должикова, Е. А. Токарская, А. Ш. Джаруллаева [и др.] // Acta Naturae. – 2017. – Т. 9, № 4 (35). – С. 87-95.

4. Жданов, К. В. Болезнь, вызываемая вирусом Эбола: от теории к практике / К. В. Жданов, И. В. Холиков // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 5-17.
5. Геморрагическая лихорадка Эбола: этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления / К. В. Жданов, С. М. Захаренко, А. Н. Коваленко [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 8. – С. 23-29.
6. Геморрагическая лихорадка Эбола: свойства возбудителя и разработка вакцин и химиопрепаратов / О. И. Киселев, А. В. Васин, М. П. Шевырева [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, №4. – С. 541-554.
7. Masci, J. R. Разработка вакцины против вируса Эбола / J. R. Masci // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4 (9). – С. 105-106.
8. Молекулярные механизмы проникновения вируса Эбола в пермиссивные клетки / Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, В. Б. Пантюхов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 3. – С. 89-93.
9. Некоторые экологические характеристики вируса Эбола в природных очагах / Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев, Н. В. Карулина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 2. – С. 119-126.
10. Статистика вакцинации от коронавируса в России и в мире. – URL: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats> (дата обращения: 30.03.2021)
11. Шкарин, В. В. Основные тропические инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика : учебное пособие / В. В. Шкарин, С. Н. Соринсон. – Нижний Новгород: Нижегородская гос. медицинская акад., 1997. – 68 с.
12. Хайтович А.Б. Лихорадка Эбола – проблема международного значения / А. Б. Хайтович // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2-1. – С. 161-171.

ПРОЦУК С.Р.

**ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА КЕМГМУ К ЗДОРОВОМУ  
ОБРАЗУ ЖИЗНИ**

*Кафедра физической культуры*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.п.н., доцент М.А.Родин

PROTSUK S.R.

**ATTITUDE OF STUDENTS OF THE FIRST COURSE OF THE DENTAL  
FACULTY OF KEMGMU TO A HEALTHY LIFESTYLE**

*Department of Physical Culture*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: PhD, Associate Professor M.A. Rodin

**Введение.** Несмотря на тенденцию улучшения демографического положения в стране в последнее десятилетие, «ситуация с заболеваемостью населения, и прежде всего детей и подростков, продолжает оставаться напряженной. При этом состояние здоровья подрастающего поколения –

важнейший показатель благополучия общества и государства, неотъемлемая составляющая национальной безопасности. Оно характеризует не только текущую ситуацию, но и позволяет прогнозировать состояние здоровья населения в будущем, поскольку основы здоровья взрослого населения формируются в детском возрасте. Следует также отметить, что плохое состояние здоровья подрастающего поколения негативно скажется в дальнейшем на воспроизводстве будущих поколений, качестве трудовых ресурсов и обороноспособности» [1]. Согласно статистическим данным от 15.06.2020 года, в Кемеровской области показатель общей заболеваемости детского населения 15-17 лет выше, чем в остальных субъектах СФО [2]. Основные причины, способствующие формированию заболеваемости у детей и подростков: ухудшение условий и уровня жизни; изменение качества и структуры питания; воздействие экологических факторов, приводящих к загрязнению окружающей среды, наличие аллергенных и иммунно-депрессивных факторов, способствующих нарушению обмена веществ и иммунитета, дефицит условий для биологически полноценного формирования и развития детского организма; высокие учебные нагрузки, превышающие допустимые ежедневные нормы, в сочетании с низкими физическими; вредные привычки; снижение уровня здоровья женщин репродуктивного возраста, оказывающее влияние на здоровье новорожденных; высокая медикаментозная нагрузка, которая приводит ко многим негативным изменениям в детском организме, в первую очередь к снижению естественных защитных сил организма и развитию полиорганной патологии, и другие [1]. Таким образом, на коррекцию части негативных для здоровья факторов оказывает влияние государство, а на формирование здорового образа жизни способен влиять каждый гражданин, в том числе – студент [3].

В работе мы постарались выявить отношение молодежи (на примере студентов-первокурсников стоматологического факультета КемГМУ) к здоровому образу жизни.

#### **Материалы и методы исследования**

*Объект исследования:* 60 студентов стоматологического факультета 1 курса КемГМУ, из которых 27 юношей и 33 девушки. *Исследуемое явление:* отношение студентов к здоровому образу жизни. *Метод исследования:* анкетирование.

#### **Результаты и их обсуждение.**

В ходе анализа ответов на вопрос «Что такое ЗОЖ по Вашему мнению?» установлено, что 100% опрошенных верно определяют понятие ЗОЖ. 98% опрошенных считают, что не всегда их образ жизни соответствует принципам ЗОЖ. Так, употребление жирной еды и фаст-фуда отметили 86% юношей и 90% девушек; периодическое употребление алкогольных напитков – 68% юношей и 77% девушек. Про табакокурение указали 23% юношей и 19% девушек.

Все опрошенные юноши и 88% девушек изъявили желание вести ЗОЖ. Правильный режим питания чаще соблюдают девушки, чем юноши (56% и 38% соответственно). Среди ответов на вопрос «ЗОЖ – залог долголетия и сохранения здоровья?» наиболее популярным ответом стал «Да». Систематически занимаются физической культурой вне КемГМУ 5% процентов

опрошенных, периодически – 67% девушек и 74% юношей, не занимаются – 24% девушек и 19% юношей. На вопросы «Вести ЗОЖ – это важно?» и «Вести ЗОЖ – это престижно?» положительно ответили 86% девушек и 75% юношей и 88% девушек и 84% юношей соответственно. Большинство опрошенных (75% юношей и 81% девушек) считают, что занятия физической культурой способствуют достижению успехов в других сферах деятельности. У половины опрошенных недостаточно финансовых возможностей для посещения спортзалов и спортивных секций, 24% юношей и 12% девушек хватает средств, остальные не посещают спортзалы и секции по другим причинам. На покупку витаминов и полезных продуктов питания тратят, по их мнению, достаточно много средств 36% юношей и 44% девушек; много – 40% и 38% соответственно; мало – 14% и 16%; остальные не покупают их. Большинство считают, что в настоящее время возможно сберечь своё здоровье благодаря здоровому образу жизни (положительный ответ дали 58% юношей и 61% девушек), «невозможно» – 37% юношей и 35% девушек, остальные затруднились ответить. Все студенты уверены, что для хорошего самочувствия необходимы занятия физической культурой, прогулки на природе и соблюдение режима питания и сна.

#### **Выводы.**

В ходе проведенного исследования выяснилось, что большинство студентов положительно относятся к ЗОЖ, имеют желание его вести, но не всегда следуют принципам ЗОЖ по разным причинам. Более половины опрошенных считают возможным сберечь своё здоровье благодаря ЗОЖ.

#### **Литература**

1. Чудаева, О. Заболеваемость детей и подростков Сибирского федерального округа: динамика и факторы / О. Чудаева, С. Соболева, Н. Смирнова // Суть времени. – 2019. – № 324. – 19 апреля. – URL : <https://rossaprimavera.ru/article/c3c10805>
2. URL : <http://miaceao.ru/medicinskaya-statistika/> (дата обращения 01.07.2021).
3. Кобяков, Ю. П. Физическая культура. Основы здорового образа жизни: учебное пособие / Ю. П. Кобяков. – Ростов н/Д : Феникс, 2012. – 252 с.
4. Вайнер, Э. Н. Основы медицинских знаний и здорового образа жизни (для бакалавров) / Э. Н. Вайнер. – М.: КноРус, 2017. – 480 с.
5. Чукаева, И. И. Основы формирования здорового образа жизни / И. И. Чукаева. – М.: КноРус, 2018. – 64 с.
6. Чумаков, Б. Н. Основы здорового образа жизни: учебное пособие / Б. Н. Чумаков. – М.: ПО России, 2004. – 416 с.
7. Назарова, Е. Н. Основы здорового образа жизни : учебник / Е. Н. Назарова. – М.: Academia, 2019. – 536 с.
8. Митяева, А. М. Здоровый образ жизни / А. М. Митяева. – М.: Academia, 2015. – 144 с.
9. Туманян, Г. С. Здоровый образ жизни и физическое совершенствование: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Г. С. Туманян. – М.: Академия, 2006. – 336 с.
10. Кучма, В. Р. Гигиена детей и подростков: учебник / В. Р. Кучма. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 528 с.

РАХИМОВА П.Р.  
**ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КАК ПОЛИМЕРНАЯ МАТРИЦА  
КОМПОЗИТОВ В СТОМАТОЛОГИИ**

*Кафедра фармацевтической и общей химии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научные руководители – д-р. с.-х. н., профессор Л.Г. Пинчук

RAKHIMOVA P.R.  
**ORGANIC MATRIX AS A POLYMERIC MATRIX OF COMPOSITES IN  
DENTISTRY**

*Department of Pharmaceutical and General Chemistry  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Professor L.G. Pinchuk

**Введение.** Проблема поиска идеального пломбирочного материала до настоящего времени полностью не решена, что подтверждается большим количеством новых разработок в материаловедении. На создание нового материала и выход его на стоматологический рынок уходит в среднем 4–6 лет. На доклиническом этапе тщательно изучаются физические, химические, биологические свойства экспериментального образца на предмет соответствия принятым стандартам. На клиническом этапе всесторонне оцениваются ближайшие и отдаленные результаты применения нового материала. Композиционные материалы должны отвечать ряду научно-обоснованных требований: универсальность, удобство и легкость в применении; устойчивость к нагрузке; биосовместимость – отсутствие раздражения пульпы и слизистой оболочки полости рта в ближайшие и отдаленные сроки; физические и оптические свойства подобные твердым тканям зуба; нерастворимость в ротовой жидкости; длительный срок хранения; отсутствие сенсibiliзирующего действия на пациента и врача; доступность [3].

Преимуществом использования композита в качестве материала для предварительных коронок длительного пользования является адгезивная фиксация брекетов к искусственной коронке или повышение межальвеолярной высоты при нанесении на окклюзионную поверхность предварительных протезов композитного пломбирочного материала для боковых зубов, если это необходимо в процессе ортодонтического лечения [7].

Показание к их применению металлокомпозитных конструкций является составление компромиссного плана лечения, когда пародонт опорных зубов не обладает достаточными резервными силами, но пациент отказывается от их удаления, требуя изготовления несъемной конструкции [7].

**Материалы и методы.** В связи с выше изложенным была поставлена цель – на основании литературного поиска проанализировать данные по видам композитных материалов, их химическому составу, а также способам полимеризации. В работе применялись методы: поиск, анализ, обобщение, абстрагирование, формализация, аналогия, аксиомизация и оценка информации из различных источников (Интернет, учебные пособия, библиографические

системы) по вопросу создания и применения полимерных стоматологических материалов.

**Результаты и их обсуждение.** Достижения и открытия химической науки прочно обосновались во всех отраслях жизни человечества. Одна из важнейших возможностей химии – это полимеризация и поликонденсация соединений, которые, в свою очередь, являются способами получения полимеров. Помимо своего промышленного значения полимеры широко распространены и в медицине, в частности, в стоматологии.

Именно в стоматологии распространение полимеров получило свое развитие раньше, чем в других отраслях медицины. После того, как был найден способ вулканизации каучука введением серы и способ его применения в ортопедической стоматологии для изготовления базисов съемных протезов, полимерные материалы стали незаменимыми для изготовления зубных протезов данного типа. Базис – это основной элемент съемного зубного протеза. Однако более ста лет практики использования каучука в качестве основного полимерного материала выявили все его недостатки, основным из которых является пористость каучука. Он поглощает остатки пищи, что приводит к неприятному запаху и загрязнению протеза. А также в составе каучука находится ртуть и сера. Дело в том, что после вулканизации каучука эти вещества могут остаться в его составе в свободном виде, а это уже способно токсично воздействовать на организм и вызвать химическое отравление. Кроме этого, цвет каучука не соответствует цвету слизистой оболочки полости рта и резко выделяется на ее фоне. Итак, вышеупомянутые недостатки каучука подводят нас к главному выводу: полимерный базисный материал зубного протеза должен обладать целым рядом характерных свойств: обладать биосовместимостью с человеческим организмом, в противном случае произойдет отторжение; легко очищаться и соответствовать требованиям гигиены; обладать устойчивостью к накоплению бактерий на своей поверхности; иметь низкую плотность, чтобы обеспечить легкость протеза во рту; обладать устойчивостью к нагрузке, то есть быть достаточно прочным, чтобы не деформироваться; обладать теплопроводностью; удовлетворять эстетическим требованиям; иметь высокое качество и низкую цену.

Учитывая все эти характеристики, специалисты нашли замену каучуку. Ей стали акриловые пластмассы – полимер на основе метакриловой кислоты. Эти материалы оказались гораздо гигиеничнее и практичнее каучука, а также удовлетворяли всем требованиям, выдвигающимся к материалу для базисов. Такой вид полимерных материалов применяется в ортодонтии.

Обратимся теперь к терапевтической отрасли стоматологии. Здесь в качестве основного рабочего материала используется второй вид полимеров – композиты, которые являются основой для создания полимерных композиционных материалов. Сам композитный материал представляет собой пломбировочную массу для коррекции и восстановления разрушенной части зуба. В литературе можно найти сведения о применении в первом веке нашей эры свинца в качестве пломбировочного материала. Существует предположение, что термин «пломба» произошел от латинского названия свинца – «plumbum». На протяжении всей истории применения композитных полимерных материалов

в стоматологии в качестве пломбировочного использовали металлы, так как они обладают пластичностью, то есть способностью заполнять полость зуба, пластически деформируясь, и тем самым принимая нужную форму. Однако металлы и сплавы не способны были воссоздать вид натурального зуба, поэтому композитные материалы, в которых этот недостаток был устранен, на сегодняшний день поучают химическим способом путем полимеризации.

Итак, композиционный материал в современной стоматологии - это многокомпонентный пломбировочный материал, состоящий из матрицы, неорганического наполнителя, других дополнительных компонентов служащие для их связи, а также инициаторов полимеризации, стабилизаторов и различные красителей. Попробуем разобраться, что представляют собой основные составляющие композиционных материалов и как они взаимодействуют между собой [5].

Основу практически всех современных композиционных материалов составляет мономер Бис-ГМА с добавлением других различных мономеров диакрилатного ряда. Бис-ГМА - глицидилметакрилат обладает высокой вязкостью и способен образовывать полимер с большой молекулярной массой. Добавление других низкомолекулярных мономеров, например, ДЗМА (диметакрилат додекантиол сложный эфир), ТЕГДМА (триэтиленгликольдиметилметакрилат), ЕГМА (этилен-ко-глицидил метилакрилат), НЕМА (гидроксиэтилметакрилат), позволяет снизить вязкость и время полимеризации, однако увеличивает усадку материала.

В современных пломбировочных материалах органический компонент (полимерная матрица, органический матрикс) составляет 20-30% веса материала. Количество и состав органической матрицы определяют такие важные свойства материала, как адгезия, прочность, цветостабильность, биосовместимость [1].

Наибольшее распространение в настоящее время получили композиты, органическая матрица которых представляет собой продукт взаимодействия акриловых и эпоксидных смол. Это соединение подробно описал доктор Rafael L. Bowen из национального бюро стандартов США и в литературе оно известно под его именем. В 1958 году он обнаружил, что продукт реакции бисфенола с глицидилметакрилатом (Bis-GMA) твердеет при наличии катализатора в течение 3 минут, давая при этом усадку лишь 5% (для сравнения полимеризационная усадка акриловых пластмасс равна 21%). Это соединение является основой большинства современных композитов.

В настоящее время совершенствование композитных материалов осуществляется в основном за счет модифицирования их полимерной матрицы, введением в её состав ряд компонентов:

- ингибиторов полимеризации – для увеличения времени работы с материалом и удлинения сроков хранения;
- катализаторов – для ускорения процесса полимеризации;
- в композитах химического отверждения дополнительно вводят катализатор (ко-катализатор) – для улучшения процесса полимеризации;
- в светоотверждаемые композиты вводят активатор (фотоинициатор полимеризации) – для начала процесса полимеризации;

- поглотитель ультрафиолетовых лучей – для улучшения цветостабильности, уменьшения изменения цвета материала при попадании на него солнечных лучей [4].

Наполнитель – второй компонент любой пломбировочной системы. В качестве наполнителей наиболее часто используют аморфный или циркониевый кремнезем, кварц, бариевое или стронциевое стекло. Массовая доля наполнителя составляет от 52 % в микронаполненных композитах, до 80 % – в гибридных. Форма и размер частиц наполнителя влияют на устойчивость композита к истиранию, полируемость, рентгеноконтрастность. В зависимости от способа изготовления наполнителя получают частицы разных форм и размеров (от 0,01 до 100 мкм). Прочность композиту придают неровные частицы с острыми гранями игольчатой формы. А частицы округлой формы позволяют лучше полировать композит и делают его более пластичным.

Третья часть любого композитного материала – связующий слой, представленный силаном, который наносят на поверхность неорганического наполнителя до введения его в органическую матрицу. Силан – кремнийорганическое соединение – кремневодороды, гидриды кремния – соединения кремния с водородом общей формулы  $Si_nH_{2n+2}$ , образующее прочную химическую связь между неорганическим наполнителем и органической матрицей и обеспечивающее тем самым однородность структуры композита [1].

Искусственные полимерные композиционные материалы (ПКМ) имеют ряд преимуществ над традиционными видами материалов (пластики, металлы, керамика, дерево и т.п.):

- уникальное сочетание свойств, нехарактерное для других материалов (прочностных, деформационных, ударных, упругостных, температурных, реологических, адгезионных, электрических, теплофизических и др.);

- возможное управление свойствами ПКМ путём простого изменения состава и условий получения;

- сохранение основных достоинств полимеров (сравнительная лёгкость переработки в изделия, низкая плотность, коррозионная стойкость).

Главное из преимуществ любых ПКМ по сравнению с традиционными материалами – это уникальное сочетание свойств. Как правило, композиционные материалы не являются «чемпионами» по отдельному взятому свойству. Но по сочетанию определённых свойств им нет равных [2].

Реакция полимеризации композита может активироваться нагреванием, облучением видимым светом или ультрафиолетом, химическими веществами – активаторами. Выделяют также гибридные системы.

Термически активируемые (отверждаемые) смолы используются для создания искусственных зубов, базисов, коронок, мостов в ортопедической стоматологии. Это двухкомпонентные системы, состоящие из порошка и жидкости. Порошок включает в себя олигомер РММА (полиметилметакрилат), который называют преполимером, и бензоил пероксид как инициатор. Жидкость содержит ММА (метилметакрилат), сшивающий агент EGDMA (этиленгликольдиметилметакрилат), ингибиторы, пластификаторы. Смешивание порошка и жидкости, а также дальнейшее нагревание приводит к запуску

радикальной реакции полимеризации. Процесс нагревания продолжают до отверждения материала.

Химически отверждаемые композиты используются для реставрации зубов и тоже являются двухкомпонентными системами. В состав порошка входит преполимер РММА, сополимеры различных производных метакриловой кислоты и бензоил пероксид. Жидкость включает в себя мономер ММА, сшивающий агент EGDMA, ингибиторы, активаторы, поглотители ультрафиолетовых лучей. Активаторами, способствующими распаду инициатора, являются соединения, обладающие восстановительными свойствами. Чаще всего в стоматологической практике в качестве активаторов используют третичные амины, содержащие заместители как при атоме азота, так и в ароматическом ядре. Строение ароматического амина оказывает влияние на стойкость цвета стоматологического материала, что имеет важное эстетическое значение.

Поглотители ультрафиолета выполняют свое назначение благодаря особенностям строения, а именно, наличию сопряженной системы в структуре соединения. Изменению цвета композита под действием солнечного света препятствуют такие вещества в составе материала, как бензофенон. N,N-диметил-п-толуидин N,N-диметил-м-толуидин N,N-диметил-сим-м-ксилидин 14 При смешивании порошка и жидкости активатор способствует распаду инициатора, который далее начинает реакцию цепной радикальной полимеризации. В ходе реакции преполимеры и сополимеры связываются между собой мономерами. Постепенно увеличивается вязкость реакционной среды, что уменьшает скорость полимеризации и, в конечном счете, приводит к отверждению материала.

Светоактивируемые полимеры являются основой современных стоматологических светоотверждаемых композитов, адгезивов и стеклоиономерных цементов. Это однокомпонентные системы, представляющие собой вязкие смолоподобные жидкости, включающие в себя органический матрикс, наполнители и поверхностно-активные (аппретирующие) вещества. Органический матрикс состоит из мономеров, фотоинициаторов, ингибиторов, поглотителей ультрафиолета. Вязкость материала определяется комбинацией специфических мономеров.

На протяжении последних 50 лет основным мономером, используемым при создании фотополимерных композитов, является Bis-GMA, или бис-фенол-А-глицидил метакрилат. Bis-GMA имеет более высокую молекулярную массу, чем ММА, в следствии чего, он дает меньшую усадку материала при полимеризации.

Полимеризационная усадка – процесс изменение первоначального объема материала в ходе отверждения. Основной причиной усадки является изменение вандерваальсова расстояния между молекулами мономеров до ковалентного между элементарными звеньями.

Bis-GMA относят к высоковязким мономерам, что определяется не только значительной молекулярной массой, но и наличием гидроксильных групп, которые образуют водородные связи. Остатки метакриловой кислоты, благодаря наличию двойной связи, способны вступать в реакцию полимеризации.

Центральная часть молекулы, образованная остатком бис-фенол-А, также вносит свой вклад в обеспечение относительно низкой усадки материала. Вращение вокруг одинарных связей бис-фенол-А затруднено и наличием метильных групп, и объемных бензольных колец, что придает фрагменту конформационную жесткость.

UDMA (уретан диметакрилат или 1,6-бис-[2-метакрилоилоксиэтокси карбониламино]-2,4,4-триметилгексан) – еще один мономер с высокой молекулярной массой и высокой вязкостью, нередко обнаруживаемый в современных реставрационных материалах. UDMA также содержит остатки метакриловой кислоты, необходимые для полимеризации материала.

Как было указано выше, высокая вязкость материала снижает степень превращения (полимеризации) и, следовательно, увеличивает количество остаточного мономера. Поэтому при создании композиции веществ расстояние между молекулами мономера 0,3–0,4 нм, расстояние между элементарными звеньями 0,15 нм, ОН-группы образуют водородные связи, что объясняет высокую вязкость UDMA стоматологического материала. Высоковязкие мономеры смешивают с низковязкими, такими как триэтиленгликоль диметакрилат (TEGDMA) или EGDMA.

Бис-фенол-А-тетраэтокси диметакрилат (Bis-EMA) имеет высокую молекулярную массу, однако из-за отсутствия гидроксильных групп не образует водородных связей между молекулами и не обладает высокой вязкостью.

Итак, современные стоматологические материалы обеспечивают малую усадку и небольшое количество остаточного мономера. С целью еще большего снижения усадки материала в последнее время получила серьезное развитие концепция полимеризации при открытии цикла, выдвинутая в 60–70-х гг. прошлого века. Разрабатываются и используются новые полициклические мономеры (так называемые *expanding monomers*, или расширяющиеся мономеры), усадка которых приближается к 1 %: спироортокарбонаты (SOC), спироортоэфир (SOE), циклические ацетали, винилциклопропаны и др. [6].

#### **Выводы.**

Таким образом, неотъемлемыми частями любого композита являются органический матрикс, наполнитель и связующий слой. В состав органической матрицы входит специфический мономер, в большинстве случаев он представлен следующими вариациями: Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, EGDMA, Bis-EMA, в основе которых лежат различные химические модификации метакриловой кислоты. Преимущество использования композита, главным образом, состоит в уникальном сочетании свойств, нехарактерных для других материалов. По способу полимеризации композиты подразделяются на термически отверждаемые, химически отверждаемые и фотоактивируемые.

#### **Литература**

1. Примерова, А. Современные композиционные материалы для реставрации зубов жевательной группы, их свойства и тенденции развития / А. Примерова // *Cathedra* стоматологическое образование в России. – 2011. – № 36. – С. 57-60.

2. Заикин, А. Е. Полимерные композиционные материалы : учебное пособие / А. Е. Заикин. – Казань: Издательство КНИТУ, 2018. – 292 с.

3. Храмченко, С. Н. Композиционные материалы в терапевтической стоматологии : учебно-методическое пособие / С. Н. Храмченко, Л. А. Казеко. – Минск: БГМУ, 2007. – 20 с.

4. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учебное пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 921 с.

5. Нестерко, Е. Э. Применение полимерных материалов в современной стоматологии / Е. Э. Нестерко // Молодой учёный. – 2015. – № 24.1(104.1). – С. 49-50.

6. Ринейская, О. Н. Стоматологические материалы органического происхождения: учебно-методическое пособие / О. Н. Ринейская, И. В. Романовский. – Минск, БГМУ, 2020. – 29 с.

7. Применение композитных материалов для несъемных предварительных конструкций при специальной подготовке полости рта к протезированию / Н. Н. Аболмасов, И. Г. Массарский, Е. А. Булычева [и др.] // Клиническая стоматология. – 2018. – № 4. – С. 81.

РЕПНИЦЫН Г.М.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОШОКОВОГО КОСТЮМА «КАШТАН» И ЕГО ЗАРУБЕЖНЫХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВАНИИ ТЕХНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

*Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения  
и медицины катастроф*

*Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск  
Научный руководитель – к.м.н., доцент М.В. Попов*

REPNIITSYN G.M.

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND SAFETY OF APPLICATION OF ANTI-SHOCK SUIT "KASHTAN" AND ITS FOREIGN ANALOGUES BASED ON TECHNICAL CHARACTERISTICS**

*Department of Health Care mobilization Preparedness and Emergency Medicine  
Northern State Medical University, Arkhangelsk  
Supervisor: PhD, Associate Professor M.V. Popov*

**Введение.** Травматизм является одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем всемирного масштаба, которая приводит к временной утрате трудоспособности, инвалидности и смерти людей. В структуре причин смерти во всем мире на долю травм приходится около 9% случаев [14]. Смертность от внешних причин, включая травмы, в Российской Федерации (РФ) занимает 3 место. Несмотря на наблюдающуюся в последние годы тенденцию к снижению показателя травматизма и смертности от внешних причин, данная проблема не теряет своей актуальности [8]. По имеющимся данным, около 40% пострадавших с политравмой доставляются в медицинскую организацию, остальные погибают на месте происшествия или на пути в стационар [5]. Ключевым патогенетическим звеном политравмы, которое может приводить к летальному исходу, является гиповолемический и травматический шок, что

говорит о важности своевременного и эффективного оказания первой помощи и догоспитального этапа медицинской помощи пострадавшему. В некоторых субъектах РФ с целью борьбы с гиповолемическим шоком и транспортной иммобилизации применяется противошоковый костюм (ПШК) «Каштан». Он зарекомендовал себя с хорошей стороны за счёт продления «золотого часа» эффективного оказания медицинской помощи пострадавшему до 6 часов [2, 3]. Костюм был разработан в Научно-исследовательском институте имени Н.В. Склифосовского совместно с Научно-производственным предприятием «Звезда». [11]. В то же время, у ПШК «Каштан» имеются зарубежные аналоги, которые отличаются от отечественной разработки [6], что определило **цель работы:** сравнить эффективность и безопасность применения ПШК «Каштан» и его зарубежных аналогов на основании технических характеристик.

### **Материалы и методы**

Проведен обзор отечественной и зарубежной научной литературы о применении ПШК, размещенной в научной электронной библиотеке eLibrary, поисковой системе научных публикаций Google Scholar; а также интернет-ресурсов. Собраны данные о механизме действия и технических характеристиках различных видов ПШК отечественного и зарубежного производства.

### **Результаты**

При изучении литературы были найдены данные о следующих ПШК:

- ПШК «Каштан» (Россия), выпускаемый в двух видах: ПШК-1 и ПШК-1Д [4, 7, 9, 11];
- Военные/медицинские противошоковые брюки; Military/Medical Anti-Shock Trouser (MAST), разработанные в США [6, 13, 15];
- ПШК «Spencer Emsoft», разработанный в Италии [10].

Проанализировав технические характеристики, были выделены особенности ПШК «Каштан» по сравнению с его аналогами. ПШК «Каштан» имеет 4 пневматические секции: 2 ножные, 1 тазопоясную, 1 брюшную; при этом зарубежные ПШК лишены тазопоясной секции. Комплектация ПШК «Каштан» отличается наличием мягких носилок, которые имеют утепление под спиной. ПШК «Каштан» вида ПШК-1Д имеет в своём составе distraction шину для транспортной иммобилизации. В комплектах ПШК «Каштан» и «Spencer Emsoft» имеются ляпочные ручки по бокам костюма. Все виды ПШК оснащены специальными клапанами, которые предотвращают избыточное раздувание пневматических секций. При этом ПШК «Каштан» укомплектован 1 манометром, а ПШК «Spencer Emsoft» - 3 манометрами для каждой камеры. В MAST манометры отсутствуют.

### **Обсуждение**

Механизм действия ПШК заключается в применении наружной пневмокомпрессии на нижние конечности, область таза и брюшную полость, вследствие раздувания камер костюма [1]. При этом происходит нормализация критически сниженного АД за счёт аутотрансфузии крови из нижних отделов тела, централизации кровообращения и увеличения периферического сосудистого сопротивления [12].

Наличие тазопоясной секции у ПШК «Каштан» обеспечивает возможность проводить осмотр живота пострадавшего при одновременной иммобилизации переломов таза. Также может отсутствовать необходимость в раздувании брюшной секции, что снижает риск побочных эффектов применения костюма.

Мягкие носилки с утеплением под спиной в комплекте ПШК «Каштан» не только обеспечивают удобство переноса пострадавшего, но и являются достаточно актуальными при оказании помощи в холодных условиях.

Наличие дистракционной шины в комплекте ПШК «Каштан» вида ПШК-1Д позволяет провести транспортную иммобилизацию нижних конечностей, что предупреждает дополнительную травматизацию и, как следствие, прогрессирование шока [1, 9].

Наличие манометров в комплектах ПШК «Каштан» и ПШК «Spencer Emsoft» обуславливает возможность контроля степени пневмокомпрессии при нагнетании воздуха в камеры костюма [9, 10]. Однако в случае использования ПШК «Spencer Emsoft» давление в каждой камере контролируется постоянно. Это может сигнализировать даже о незначительном повреждении пневматических камер костюма. Кроме того, оснащённость манометрами указанных ПШК позволяет контролировать и корректировать изменения давления в камерах при изменении высоты над уровнем моря, связанной с медицинской эвакуацией воздушным транспортом [15]. Отсутствие манометров у MAST не даёт возможности наблюдения за вышеуказанными показателями. [13].

Крайне важным аспектом использования ПШК является постепенное снижение давления в камерах во время снятия костюма при параллельном применении инфузионной терапии [1]. Однако в случае повреждения целостности пневматических камер ПШК происходит резкая декомпрессия в них, что приводит к срыву компенсации кровопотери [15]. ПШК «Каштан» в той или иной степени защищён от внезапной декомпрессии. Во-первых, он оснащён большим количеством независимых пневматических камер, чем другие ПШК. Во-вторых, при транспортировке костюм снаружи прикрыт мягкими носилками, что снижает риск повреждения [1, 9]. ПШК «Spencer Emsoft» имеет защитное покрытие, что также обеспечивает защиту от повреждения костюма [12].

Стоит отметить, что резкая декомпрессия ПШК может произойти также из-за некорректной техники снятия костюма, что обуславливает необходимость в обучении медицинского персонала правильному применению ПШК [1].

#### **Выводы.**

1. Основным механизмом действия ПШК является централизация кровообращения за счёт аутотрансфузии крови от нижних конечностей, таза и брюшной полости к жизненно важным органам, а также вследствие увеличения периферического сосудистого сопротивления. Данные эффекты вызваны внешней пневмокомпрессией, связанной с раздуванием камер ПШК.

2. Отличительными особенностями ПШК «Каштан» являются: наличие дополнительной тазовой секции, мягких носилок с утеплением под спиной, ляпочных ручек для переноса пострадавшего, а также ПШК «Каштан» вида ПШК-1Д оснащён дистракционной шиной. При этом отечественный ПШК уступает ПШК «Spencer Emsoft» по количеству манометров.

3. Таким образом, ряд отличительных технических характеристик ПШК «Каштан» способствует более эффективному и безопасному оказанию помощи пострадавшим. Важной задачей является более широкое распространение данного костюма среди медицинских и спасательных формирований, что обеспечит снижение смертности и инвалидизации при травмах.

#### Литература

1. Авитисов, П. В. Пути совершенствования оказания первой помощи при травматических повреждениях, сопровождающихся травматическим шоком / П. В. Авитисов, А. Х. Дзуцев, Н. Л. Белова // Актуальные проблемы медико-биологической и экологической защиты : материалы XXIX междунар. науч.-практ. конф. – Химки, 2019. – С. 4-9.

2. Баранов, А. В. Организация медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на догоспитальном этапе медицинской эвакуации / А. В. Баранов, В. В. Ключевский, Ю. Е. Барачевский // Политравма. – 2016. – № 1. – С. 12-17.

3. Баранов, А. В. Оптимизация оказания скорой медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / А. В. Баранов, Э. А. Мордовский, А. М. Гржибовский // Политравма. – 2020. – № 4. – С. 15-22.

4. Борисов, М. Б. Совершенствование оказания скорой медицинской помощи пострадавшим с нестабильными переломами костей таза / М. Б. Борисов, В. А. Мануковский, И. В. Кажанов // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, №. 4. – С. 22-27.

5. Иноземцев, Е. О. Актуальные вопросы хирургии сочетанных повреждений (по материалам публикаций журнала «Политравма») / Е. О. Иноземцев, Е. Г. Григорьев, К. А. Апарцин // Политравма. – 2017. – №. 1. – С. 6-11.

6. Козопас, В. С. Современные способы и методы лечения переломов костей таза / В. С. Козопас // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, №. 6. – С. 601-609.

7. Колесников, В. В. Применение противошокового костюма при политравме / В. В. Колесников, С. И. Кальян, Б. М. Рахимов // Хирургия повреждений, критические состояния : сб. материалов Пироговского форума. – М., 2017. – С. 359-359.

8. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации / С. П. Миронов, Н. А. Еськин, Т. М. Андреева [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. – 2019. – № 3. – С. 5-13.

9. Противошоковый костюм «Каштан». Информационное агентство «Оружие России». – URL: <https://www.arms-expo.ru/armament/samples/1838/83285/> (дата обращения 14.03.2021).

10. Противошоковый костюм Spencer EMSOFT – URL : <https://tdrolin.ru/catalog/protivoshokovyi-kostum/protivoshokovyy-kostyum-spencer-emsoft/> (дата обращения 14.03.2021).

11. Пути совершенствования транспортной иммобилизации при нестабильных повреждениях тазового кольца / И. М. Самохвалов, И. В. Кажанов, В. Н. Лапшин [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – №. 3. – С. 65-72.

12. Скопинцев, Д. А. Новые подходы к использованию противошокового костюма «Каштан» при межгоспитальной транспортировке пострадавших с политравмой / Д. А. Скопинцев, С. А. Кравцов, А. В. Шаталин // Политравма. – 2014. – №. 2. – С. 65-72.

13. Chatham, A. MAST Pants. 2020 Sep 8. / A. Chatham, M. K. Strecker-McGraw // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

14. WHO. – URL: <https://www.who.int/topics/injuries/en/> (дата обращения 14.03.2021).

15. Lateef, F. Military anti-shock garment: Historical relic or a device with unrealized potential? / F. Lateef, T. Kelvin // Journal of Emergencies, Trauma and Shock. – 2008. – Т. 1, №. 2. – С. 63.

РЕЧКИН В.Н., ХЕРАСКОВ Ю.В., СТРУКОВА Н.Б.  
**ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ  
ЦИТОКИНОВОМ ШТОРМЕ НА ФОНЕ COVID-19**

*Кафедра патологической физиологии  
Кемеровского государственного медицинского университета  
Научный руководитель – к.м.н., доцент О.Л. Тарасова*

RECHKIN V.N., KHERASKOV Y.V., STRUKOVA N.B.  
**ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN CYTOKINE STORM  
AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19**

*Department of Pathological Physiology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo  
Supervisor: MD, PhD O.L. Tarasova*

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) охватила весь мир и привела к глобальной пандемии. Исследователи со всего мира вплотную подошли к изучению вопросов патогенеза и лечения COVID-19. За весь период пандемии было опубликовано порядка 87 тыс. научных публикаций и лишь 0,5% из всех трудов принадлежат российским авторам. С другой стороны, основная часть исследователей ссылается на работу китайских учёных «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China» (Prof Chaolin Huang MD, Yeming Wang MD et al.): количество ссылок на статью - более 25 тысяч. Это говорит о недостаточной изученности вопроса и ограниченности клинической базы для появления достоверных научно обоснованных результатов.

Патогенез нарушений, вызываемых COVID-19, сложен и недостаточно изучен. Как и при других вирусных инфекциях, в ответ на проникновение вируса активируется система врожденного иммунитета, что ведет к усилению синтеза и высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов («цитокиновый шторм») и развитию системного воспалительного ответа. Цитокиновый шторм при COVID-19 приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) часто возникает как

фатальный конечный результат поражения легких, вызванного инфекцией или другими причинами. ОРДС может возникать при вирусных и бактериальных пневмониях, сепсисе, тяжелой травме, остром панкреатите, аспирации желудочного содержимого, а также при тяжелом течении COVID-19 [2].

### **Цель исследования**

Целью нашей работы стал анализ результатов новых исследований по публикациям отечественных и зарубежных источников на тему острого респираторного дистресс-синдрома при цитокиновом шторме на фоне COVID-19.

### **Материалы и методы исследования**

В ходе работы были изучены отечественные и зарубежные научные журналы, монографии, методические рекомендации при помощи следующих ресурсов:

- Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» <https://cyberleninka.ru/>,
- Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU <https://elibrary.ru/>,
- Портал Непрерывного Медицинского Образования Минздрава России <https://www.edu.rosminzdrav.ru/>,
- Цифровой идентификатор объекта <https://www.doi.org/>,
- Social Science Research Network (SSRN) <https://www.ssrn.com/index.cfm/en/>
- National Library of Medicine <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Академия Google <https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru>

### **Результаты и обсуждение**

В настоящее время не вызывает сомнений, что критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, при котором развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета (Th1- и Th17-типы). Цитокиновый шторм – потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10, ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ ), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [1].

В ходе высвобождения цитокинов происходят нарушения коагуляции, чрезмерный оксидативный стресс, повреждение жизненно важных органов и нарушение функций иммунной системы. Эти проявления прогрессируют и в конце концов приводят к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Чрезмерные воспалительные реакции и прогрессирующий оксидативный стресс вызывают дисфункцию и повреждение митохондрий. В результате в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток и остатки разрушенных

митохондрий, содержащие митохондриальную ДНК. Эти продукты разрушения клеток, в свою очередь, действуя как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, пролонгируют острое воспаление до развития хронического чрезмерного воспаления. Таким образом, вирус, первоначально попадает в легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови, инициирует острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)[3].

Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС. При микроскопическом исследовании обращают внимание интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, макрофагов, слущенных альвеоцитов, единичных нейтрофилов, лимфоцитов и плазмоцитов; интраальвеолярные гиалиновые мембраны, распространяющиеся иногда до внутренней поверхности бронхиол; десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеоцитов II типа [1].

Патофизиология новых тяжелых коронавирусных инфекционных заболеваний определяется интенсивным воспалением, вызванным инфицированием и быстрой репликацией вирусов *in vivo*. ОРДС возникает как первичное проявление полиорганных повреждений, следующих за синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ). Эти синдромы, становясь чрезмерными и неконтролируемыми, в конечном итоге могут привести к синдрому полиорганной дисфункции (*multiple-organ dysfunction syndrome, MODS*) и смерти пациента.

Согласно отчету М. Yang [5], SARS-CoV-2 инфицирует клетки дыхательных путей, альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов благодаря быстрой репликации вируса, который затем индуцирует апоптоз (запрограммированную гибель) клеток и увеличение проницаемости сосудов. Проникновение SARS-CoV-2 в макрофаги способствует активации инфламмосомы (белковый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа), продукции и секреции ИЛ1 $\beta$  и развитию пироптоза. Пироптоз – это форма запрограммированной гибели клеток, при которой макрофаги, вызывающие воспаление за счет секреции ИЛ1 $\beta$  и ИЛ18, подавляют рост вирусов в клетках [4]. Клинические симптомы начинают проявляться в виде высокой температуры, кашля, сильной мышечной боли, заторможенности и усталости. Затем появляются респираторные нарушения, а по результатам КТ грудной клетки выявляют пневмонию. В этот период значительно уменьшается количество лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов; повышаются титры D-димера, АЛТ, АСТ и снижается концентрации альбумина. Концентрации ИЛ1 $\beta$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ8, ИЛ10, и т.д. в плазме возрастают [3]. При этом пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в котором все пациенты были с ОРДС, имели заметно более высокие уровни этих воспалительных цитокинов и хемокинов по сравнению с пациентами, которые не попадали в ОРИТ. У пациентов ОРИТ значительная виремия проявлялась увеличением содержания

вирусной РНК в крови, одновременно регистрировали повреждения миокарда и вторичные инфекции.

Все эти данные показывают, что ключевым патофизиологическим звеном инфекции SARS-CoV-2 является выраженный цитокиновый шторм, порождаемый чрезмерной активацией врожденного иммунитета. С другой стороны, значительное уменьшение количества лимфоцитов отражало также нарушение в системе приобретенного иммунитета. С. Zhang и соавт. показали, что основным цитокином, участвующим в развитии чрезмерной воспалительной реакции – цитокинового шторма, у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением является ИЛ6 [6].

### **Выводы.**

Таким образом, SARS-CoV-2 генерирует множество патогенных факторов, среди которых внешние стрессорные факторы (факторы инфекции), внутренние стрессорные факторы (поврежденные клетки и продукты клеточного распада). В совокупности они вызывают чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию, приводящие к возникновению цитокинового шторма, а в дальнейшем и острого респираторного дистресс-синдрома. Необходимы дополнительные исследования для выяснения природы и функций этих факторов. Возможно, эти индуцированные факторы ускоряют и увеличивают существующее воспаление, создавая тем самым порочный круг воспалительных реакций. ОРДС может привести к полиорганной дисфункции и смерти пациента. Механизмы гиперактивного иммунного ответа в настоящий момент изучены недостаточно, поэтому чрезвычайно важны дальнейшие дополнительные исследования патогенеза ОРДС, что позволит сформировать эффективные стратегии патогенетической терапии.

### **Литература**

1. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 10 (08.02.2021). – URL:

[https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные\\_МР\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf) (дата обращения 14.03.2021).

2. Модель фатального острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома / И. А. Помыткин, В. Н. Каркищенко, Ю. В. Фокин [и др.] // Биомедицина Journal Biomed. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 24-33.

3. Йокота, Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса / Ш. Йокота, Е. Куройва, К. Нишиока // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13-25.

4. Man, S. M. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases / S. M. Man, R. Karki, T. D. Kanneganti // Immunol Rev. – 2017. – Vol. 277, № 1. – P. 61-75.

5. Yang, M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. 2020 / M. Yang // SSRN Electronic Journal. – URL : [https://www.researchgate.net/publication/338933668\\_Cell\\_Pyroptosis\\_a\\_Potential\\_Pathogenic\\_Mechanism\\_of\\_2019-nCoV\\_Infection](https://www.researchgate.net/publication/338933668_Cell_Pyroptosis_a_Potential_Pathogenic_Mechanism_of_2019-nCoV_Infection) (дата обращения 14.03.2021).

6. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality / C. Zhang, Z. Wu, J. W. Li [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – 105954.

РУБАШКО А.В, СОЛОДОВНИКОВА А.О.  
**РОЛЬ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДАХ  
ИЗУЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА**

*Кафедра морфологии и судебной медицины  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н. Ю.А. Нестерок

RUBASHKO A.V., SOLODOVNIKOVA A.O.  
**THE ROLE OF ANIMALS IN EXPERIMENTAL METHODS FOR STUDYING  
OPISTORCHIASIS**

*Department of Morphology and Forensic Medicine  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Y.A. Nesterok

**Введение.** Описторхоз – паразитарное заболевание, широко распространенное во всём мире. По данным официальной статистики, более 56 млн. людей инвазированы трематодами семейства *Opisthorchiidae* и 750 млн. находятся в группе риска. Одну из лидирующих позиций по заболеваемости в Российской Федерации занимает Западная Сибирь.

В цикле развития описторхиса участвуют три вида хозяев. Два промежуточных – это моллюски рода *Codiella (Bithynia)* и рыбы семейства карповых (*Cyprinidae*) и один окончательный (дефинитивный) хозяин. В качестве окончательного хозяина выступают человек и домашние плотоядные и всеядные животные (кошки, собаки, свиньи), а дикие животные (норка, соболь, лиса, хорёк, волк, водяная крыса, бобры, медведь и другие) играют лишь дополнительную роль в поддержании очагов инвазии. Заражение возбудителем заболевания дефинитивных хозяев происходит при употреблении в пищу сырой, малосолёной, вяленой, не достаточно термически обработанной рыбы, содержащей метацеркарии трематод, а также при не соблюдении норм обеззараживания рыбной продукции. *Marita O. felineus*, паразитируя в печени, желчных ходах, желчном пузыре и поджелудочной железе, наносит значительный вред всему организму в целом, нарушая его физиологическое и функциональное состояние.

Важным инструментом изучения гельминтозов, в частности описторхоза, является моделирование заболевания на экспериментальных животных. В настоящее время для проведения экспериментов используется множество видов животных. Заражение лабораторных животных в научных исследованиях достигается различными способами: вскармливание животным рыбы из неблагополучных по описторхозу рек, введение метацеркариев в кровяное русло, перорально, внутрибрюшинно.

**Цель исследования** – определить виды животных, используемых для проведения описторхоза в эксперименте.

**Материал и методы исследования.**

Анализ научных публикаций.

**Результаты и их обсуждения.**

При изучении научной литературы по данной теме, нами были выявлены самые распространенные животные, использующиеся в экспериментальном описторхозе. Среди них оказались: кошки, собаки, мыши, морские свинки, хомяки.

Изучалась приживаемость метацеркарий *O. felineus* в организме морских свинок при разных способах введения [4]. Метацеркарии выделяли из мышц язей, которые были выловлены из реки Обь. Морских свинок 3-х месячного возраста разделили на 4 группы по 2 в каждой. Введение метацеркарий в организм свинок производилось разными способами: перорально (выпаивание физраствора, содержащего метацеркарии), энтерально (введение в 12-перстную кишку через оперативный разрез), внутрибрюшинно и внутривенно. Доза заражения в каждой группе составляла 100 метацеркарий на одного животного. Результат оценивался через 21 день после заражения животных методом неполного гельминтологического вскрытия. Исследование показало, что при пероральном введении приживаемость метацеркарий в желчных протоках печени составила 33%, в верхнем отделе тонкого кишечника – 57%. При введении МЦ в брюшную полость и в кровяное русло, заражение морских свинок не наступало.

Для изучения патологических изменений печени и оценки возможности использования методов молекулярно-генетического выявления ДНК паразита создавали экспериментальную модель описторхоза на хомяках (*Mesocricetus auratus*) [2]. В работе было использовано 30 хомяков вида *Mesocricetus auratus* в возрасте от 6 до 8 недель. У 20 из них был сформирован хронический описторхоз. Остальные 10 животных составили контрольную группу. Заражение хомяков проводили перорально, по 50 метацеркарий *O. felineus*, полученных из рыбы Обского бассейна. Через 1 месяц после заражения осуществляли овоскопию экскрементов с целью обнаружения яиц *O. felineus*. Далее из яиц была выделена ДНК и проведена её видоспецифическая детекция *O. felineus* методом ПЦР в реальном времени. Также проводили гистологическое исследование печени инфицированных хомяков. В заключении отмечено, что молекулярно-генетический подход, основанный на анализе полиморфизма ДНК, позволяет обнаружить *O. felineus*. Заражение приводит к выраженным изменениям в печени, которые характеризуются специфической гистологической картиной.

В целом данная модель описторхоза на хомяках явилась адекватной и позволила исследовать патологические изменения, вызванные паразитом.

Проводилось сравнительное исследование влияния инвазии *O. felineus* на изменение в составе форменных элементов крови, костномозгового гемопоэза и поведенческого рефлекса вздрагивания у мышей и сирийских хомячков через две недели после инфицирования. Было установлено, что у мышей произошло изменение в массе основного органа иммунной системы – селезёнке, а также они

отличались более выраженной реакцией вздрагивания на акустический сигнал. В то время как у хомячков были более выражены отклонения в составе форменных элементов крови, сопровождающиеся активацией миело- и эритропоэза. Полученные данные говорят о большей резистентности мышей к инфицированию *O. felineus*, однако не исключают возможности использования мышей в качестве моделей при исследовании процессов, происходящих в организме хозяина на фоне экспериментального описторхоза [1].

Учёными Казахстана было проведено экспериментальное заражение домашних кошек и щенков собак. Для проведения данного исследования использовался метод биопробы. Заражали котят и щенят из расчёта 50-100, 250-500 метацеркариев на одного животного. Опыты провели на 12 кошках в возрасте 5-6 месяцев, разделенных на 4 группы по 3 в каждой и на 14 щенках собак в возрасте 5-6 месяцев, разделенных на 7 групп, по 2 в каждой. Всем подопытным животным была скормлена рыба из неблагополучной по описторхозу реки. Их проверяли на зараженность метацеркариями компрессорным методом. Метацеркарий описторхиса выбирали методом переваривания мышц рыб в искусственном желудочном соке. Затем метацеркарии разделяли по дозам заражения групп кошек и щенков. Исследование проводили через 32 дня после заражения. Результат показал, что кошкам для экспериментального заражения допускается взять дозу не менее 250 метацеркариев на одну голову, собакам – не менее 300 метацеркариев на одну голову [3].

Кроме того, чтобы узнать, сколько метацеркарий может передать рыба для заражения кошек и собак, через 32 суток после скармливания рыбы, животных усыпили и подвергли печень, желчный пузырь и поджелудочную железу в отдельности полному гельминтологическому вскрытию. Методом последовательного промывания из печени кошек выбрали 251 экземпляр *Opisthorchis felineus*, а из печени собак 333 [3].

#### **Выводы.**

Таким образом, при изучении нами научной литературы по данной теме, было установлено, что основным источником выделения во внешнюю среду яиц описторхисов является кошка и, в чуть меньшей степени, собака. Эти животные не являются естественными хозяевами *O. felineus*. Тем не менее, паразит легко адаптируется к ним, что, по-видимому, объясняется наличием у него широких адаптационных возможностей в связи с паразитированием в естественных условиях у большого числа видов животных и человека.

Самыми резистентными к инвазированию животными являются мыши, поэтому использование их в качестве экспериментальной модели нецелесообразно.

Удобной экспериментальной моделью является описторхоз хомяка. Это животное отличается высокой восприимчивостью к заражению *O. felineus*.

#### **Литература**

1. Экспериментальный описторхоз: исследование состава форменных элементов крови, гемопоэза и стартл-рефлекса у лабораторных животных / Д. Ф. Августиневич, И. А. Орловская, Л. Б. Топоркова [и др.] // Вавиловский журнал генетики селекции. – 2016. – № 20 (2). – С. 155-164.

2. Экспериментальная модель описторхоза на хомяках (*Mesocricetus auratus*) / Г. А. Максимова, Н. А. Жукова, Е. В. Кашина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 11(6). – С. 59-63.

3. Сидихов, Б. М. Описторхоз плотоядных в Западно-Казахстанской области Республики Казахстан (диагностика, эпизоотология, меры борьбы / Б. М. Сидихов. – М.: Мир науки, 2020. – 102 с.

4. Шибитов, С. К. Развитие метацеркариев *Opisthorchis felinus* в разных средах *in vitro* и в морских свинках при разных методах введения *in vivo* / С. К. Шибитов // Российский паразитологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 39-42.

РЯБКИНА Т.А., ДЬЯКОВ А.В.

## **ПОЛИМОРБИДНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии*

*Курского государственного медицинского университета, г. Курск*

Научный руководитель – к.м.н., доцент Ю.И. Лебедев

RYABKINA T.A., DIYAKOV A.V.

## **POLYMORBIDITY OF TUBERCULOSIS IN MODERN CONDITIONS**

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology*

*Kursk State Medical University, Kursk*

Supervisor: Associate Professor Y.I. Lebedev

**Введение.** Одним из проявлений современного патоморфоза туберкулеза является полиморбидность, то есть сочетание с другой патологией, что создает проблемы в его выявлении, лечении и профилактике. Особое значение полиморбидность при туберкулезе имеет на первом его этапе, который отличается малосимптомностью и может длительное время скрываться под маской сопутствующего заболевания. Известны наиболее частые сочетания туберкулеза с другими заболеваниями, снижающими противотуберкулезный иммунитет, но их частота и особенности течения туберкулеза в этих случаях с позиции современной парадигмы патогенеза требует уточнений [1,4,6]. В связи с этим целью исследования стало изучение особенностей течения туберкулеза легких при полиморбидности у впервые выявленным больных.

### **Материалы и методы исследования.**

Проанализировано 200 историй болезни пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями, находившимися на лечении в Курском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в течение последних 5 лет. Средний возраст больных составил  $40 \pm 0,82$  года, соотношение мужчин и женщин было 3:1. Инфильтративный туберкулез обнаружен у 76 (38%), диссеминированный – у 64 (32%), очаговый – у 18 (9%), казеозная пневмония – у 12 (6%), кавернозная и фиброзно-кавернозная – у 20 (10%), другие формы – у 10 (5%) человек. Результаты проведенного исследования сравнивались с аналогичными средними показателями, полученными в ходе составления годовых отчетов за тот же период времени. Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Microsoft Office 6.

## **Результаты.**

При сравнении структуры форм заболевания с данными годовых отчетов при полиморбидности установлено существенное преобладание распространенных и запущенных форм туберкулеза. Полиморбидность повлияла и на большую частоту фазы распада (75%) и бактериовыделения (86%). Чаще всего с туберкулезом, сочетались болезни дыхательной системы, обнаруженные у 80 чел (40%). Хронический бронхит установлен в 28%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – в 6%, бронхиальная астма (БА) – в 6% случаев, преимущественно у пациентов старше 50 лет. Преобладающей формой туберкулеза у этой категории пациентов была инфильтративная (36%), с объемом поражения не менее 3-х сегментов и с распадом у половины больных. Бронхогенная диссеминация с наличием крупных полигональных очагов в нижней доле противоположного легкого отмечалась у 34% пациентов.

Заболевания органов пищеварения в сочетании с туберкулезом встречались у 48 чел (24%) и диагностировались преимущественно у лиц трудоспособного возраста (2 место по частоте сочетаний туберкулеза с сопутствующими заболеваниями). В 13% это была патология верхних отделов пищеварительного тракта, представленная язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. В 10% случаев из 13% у этой категории больных диагностировалась диссеминированная форма туберкулеза легких с выраженным казеозно-некротическим компонентом и наличием распада легочной ткани. Обнаружен алкогольно-токсический гепатит, который наблюдался в 6% случаев. У 5% пациентов встречались хронические гепатиты В и С, включая стадию цирроза печени.

Сочетание туберкулеза легких и сахарного диабета 2 типа встречалось в 13% случаев (3 место по частоте сочетаний туберкулеза с сопутствующими заболеваниями), причем, в 2% случаев сахарный диабет был выявлен на фоне туберкулеза легких. Преобладающей формой туберкулеза легких у лиц с сахарным диабетом была инфильтративная, при этом мы обратили внимание на нередкую локализацию процесса в нижней доле левого легкого (7%) и частую фазу распада (у 12% пациентов).

Сочетание туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции наблюдалось у 10 % (20 чел.) больных туберкулезом легких в возрасте от 21 до 48 лет, (4 место по частоте сочетаний туберкулеза с сопутствующими заболеваниями). при этом у 10 из них зарегистрирована 4Б стадия ВИЧ. В 5 случаях было выявлено сочетание хронического вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, что отягощало течение туберкулеза. У подобной категории пациентов определялись разные формы туберкулеза легких с преобладанием диссеминаций гематогенного генеза. В остальных случаях (13%) туберкулез легких сочетался с хроническими болезнями почек, железодефицитной анемией, эпилепсией, сифилисом, болезнью Альцгеймера и раком легких.

## **Обсуждение.**

Преобладание удельного веса бактериовыделения над фазой распада у больных с сочетанием туберкулеза легких и других заболеваний, по нашему мнению, указывает на тенденцию к формированию мелких деструкций при полиморбидном туберкулезе, которые из-за малых размеров не выявлялись

современными методами рентгенодиагностики. Экссудативно-некротические процессы в области туберкулезной инфильтрации и тенденция к бронхогенному обсеменению при сочетании туберкулеза с болезнями дыхательной системы мы объясняем нарушениями дренажной функции бронхов, снижением выработки сурфактанта и подавлением активности альвеолярных макрофагов при хронических воспалительных заболеваниях легких [3].

Особенности туберкулеза при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки были, по-видимому, связаны с особенностями вегетации бактерий *Helicobacter pylori*. Эти бактерии вырабатывают различные ферменты и фактор активации тромбоцитов, которые активируют моноциты, несущие рецепторы к ИЛ-2, и вырабатывают свободные радикалы кислорода, влияющие как на воспалительный процесс в желудке, так и, по-видимому, на изменения в легочной ткани. Активированные лейкоциты повреждают сосудистый эндотелий, нарушают микроциркуляцию и трофику, способствуют развитию воспалительных, дистрофических и некробиотических изменений [2]. Учитывая изложенное, следует ожидать нарушения баланса иммунокомпетентных клеток, микроциркуляции с тенденцией к гематогенной диссеминации и казеозно-некротических изменений при сопутствующем туберкулезе. Подобное предположение нашло отражение в представленной структуре форм туберкулеза у больных язвенной болезнью.

Развитие туберкулеза при сахарном диабете частично можно объяснить особенностями иммунитета при этом сопутствующем заболевании, снижением функциональной активности нейтрофилов, повышением уровня С-протеина, микро- и макроангиопатиями, а также выраженными гипергликемией и гипертриглицеридемией [3]. Эти особенности могут стимулировать прогрессирование старых туберкулезных очагов, локализующихся в разных отделах легких, включая нижние доли.

Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, по данным литературы, объясняется снижением количества лимфоцитов разных типов и их соотношением, что препятствует формированию туберкулезных гранулем и способствует гематогенной диссеминации [5].

Таким образом, нами обнаружено более тяжелое течение туберкулеза при сочетании с различными заболеваниями, повышающими риск туберкулеза, а также ранжирована частота таких сочетаний.

#### **Выводы.**

1. Сопутствующая патология у большинства впервые выявленных больных туберкулезом легких наиболее часто встречается в виде заболеваний органов дыхательной системы, пищеварения, сахарного диабета 2 типа и ВИЧ-инфекции.

2. Характер сопутствующих заболеваний влияет на форму и тяжесть туберкулеза легких в зависимости от особенностей нарушения иммунного статуса на их фоне.

3. Полученные данные требуют строгого соблюдения сроков профилактических осмотров на туберкулез у лиц с сопутствующими заболеваниями и диктуют необходимость разработки индивидуальных программ ведения пациентов с сопутствующей патологией.

#### **Литература**

1. Арямкина, О. Л. Хронические неспецифические заболевания внутренних органов при туберкулезе легких / О. Л. Арямкина // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 60-63.
2. Байкова, Э. Р. Язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, предраковые состояния и рак желудка / Э. Р. Байкова, М. М. Фазлыев // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 36-40.
3. Белякова, Н. А. Состояние иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. А. Белякова // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-immunnoy-sistemy-u-bolnyh-saharnym-diabetom-2-tipa> (дата обращения: 08.03.2021).
4. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией / Э. В. Ваниев, И. А. Васильева, А. Э. Эргешов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (7). – С. 56-60.
5. Манина, В. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики / В. В. Манина, А. М. Старшинова, А. А. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 7-16.
6. Сысоев, П. Г. Качество жизни больных туберкулезом легких / П. Г. Сысоев, О. Е. Русских, У. С. Ваганова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 3. – С. 48-51.

САТТОРОВА Н.В., МАГАШОВА З.С., КРАВЧУК Э.С.  
**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
ПРИ COVID-19**

*Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии  
Тверского государственного медицинского университета, г. Тверь*

SATTOROVA N.V., MAGASHOVA Z.S., KRAVCHUK E.S.  
**UNDESIRABLE CONSEQUENCES OF ANTIBIOTIC THERAPY  
IN COVID-19**

*Department of Microbiology and Virology with the Course of Immunology  
Tver State Medical University, Tver*

**Введение.** Применение большинства лекарственных препаратов имеет определённые риски. И антибиотики не исключение. Их чрезмерное и неправильное использование при лечении людей и животных, производстве продуктов питания, культивировании агрокультур и в других сферах, к сожалению, вносит свой вклад в развитие устойчивости к противомикробным препаратам у бактериальных патогенов [10]. А в наши дни, в период пандемии COVID-19, очень широко используются антибактериальные препараты, что может привести к развитию тотальной лекарственной устойчивости и повлечёт за собой высокую заболеваемость и смертность людей от разных бактериальных инфекций.

**Цель работы** – провести анализ современных источников литературы, позволяющих определить риски развития антибиотикоустойчивости при применении противомикробных препаратов в период пандемии Covid-19.

**Материалы и методы:** Было проведено анкетирование 100 респондентов от 18 до 60 лет обоого пола, которое позволило оценить знания и отношение населения к антибиотикам. Кроме этого, был осуществлен подбор, анализ и систематизация современных отечественных и зарубежных источников литературы с использованием следующих баз данных: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed, MedLine, Web of Science, Russian Science Citation Index, а также последних временных методических и клинических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", содержащих современную информацию об антибиотикорезистентности и их использовании при лечении.

**Результаты и их обсуждение.** В 2019 году медцентры США по контролю и профилактике заболеваний, ВОЗ и Всемирный банк признали, что проблема устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) является одной из наиболее серьезных угроз общественному здоровью и экономике будущего. Ещё в 2016 г. известный британский экономист Джим О'Нил опубликовал доклад, в котором предупреждал, что если человечество не сможет остановить развитие лекарственной резистентности, то к 2050 году от лекарственно-устойчивых инфекций умрет больше людей, чем от онкозаболеваний. Более того, если этот вопрос не будет решен в ближайшее время, то УПП обойдется системам здравоохранения стран мира в триллионы долларов, и еще более важно, будет стоить жизни миллионам людей [7,9].

Феноменом устойчивости культуры микроорганизмов к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов является антибиотикорезистентность. Бактерии становятся устойчивыми к противомикробным препаратам в результате хромосомных изменений или обмена генетическим материалом через плазмиды и транспозоны. Это объясняет, что резистентность является естественным явлением, которому предшествует современное избирательное давление клиническое применение антибиотиков [4,8].

Так, при анкетировании нами было установлено, что 37% опрошенных не знали, на что конкретно направлено действие антибиотиков. Причем 22% из них считали, что данные препараты применяют при борьбе с вирусными и бактериальными инфекциями, а 15% - только с вирусными. Однако более половины респондентов (55%) считали, что вирусные инфекции (в т.ч. COVID-19) можно вылечить антибиотиками. 63% респондентов заявили о том, что в 2020 г. перенесли респираторную инфекцию, но 23% из них не знали, какой возбудитель стал его причиной. 61% занимались самолечением, а 24% самостоятельно (без назначения врача) применяли антибиотиками.

Наши результаты подтверждают данные, полученные в результате метанализа 2015 года. В частности, 34 % опрошенных не знали, что антибиотики могут лечить бактериальные инфекции, а 54% не знали о их бесполезности против вирусов. Кроме того, хотя 59 % респондентов знали об устойчивости к

антибиотикам, но 27% из них даже не представляли, что их неправильное использование приводит к этой проблеме [6].

Итак, результаты нашего анкетирования и метанализа ярко характеризуют современную проблему УПП и частично ее социальные причины. Так, социальная неосведомленность населения об опасности самолечения антибиотиками и их неэффективности против простуды и сезонного гриппа, а также возможность практически свободного приобретения антибактериальных препаратов в аптеках являются основными причинами их чрезмерного, нерационального и неправильного использования в течение десятилетий. Ведь до сих пор в большинстве европейских стран отпуск из традиционных аптек антибиотиков без рецепта не ограничен действующим законодательством (в 43% стран-респондентов: Белоруссия, Польша, Норвегия, Албания, Великобритания, Германия, Сербия, Румыния, Румыния, Болгария и др.). Однако небольшие ограничения распространены на дистанционные аптеки, т.е. возможность приобретения антибиотиков без рецепта через он-лайн продажи существует только в 12% государств (Финляндия, Албания, Молдавия и др.). Кроме этого, существует серьезная проблема надлежащей утилизации просроченных или неиспользованных антибактериальных препаратов для предотвращения нецелевого применения этих лекарств. Ведь их возвращение для уничтожения может стать основным шагом к их разумному использованию и предотвращению развития УПП.

В настоящее время уже большинство микроорганизмов, вызывающих респираторные (в т.ч. внебольничные пневмонии) и кожные инфекции: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus*, а также представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, вызывающие диарею, мочевую инфекцию и сепсис, устойчивы практически ко всем известным антибиотикам [8]. Широкое использование антибиотиков в амбулаторной и стационарной практике подпитывает этот кризис. Как указано в клинических рекомендациях по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ), в ряде городов России до 30% штаммов *S. pneumoniae* нечувствительны к азитромицину, эритромицину и другим 14-членным макролидам. Устойчивость к хлорамфениколу сохраняют 92% штаммов *S. pneumoniae*, к клиндамицину – 95,5%, имипенему и ванкомицину – 100%. Высокая резистентность *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* к ко-тримоксазолу и тетрациклину делает эти препараты больше неприменимыми. *S. pneumoniae* полностью резистентны к гентамицину и другим аминогликозидам, их использование для монотерапии недопустимо [3,8].

Все эти показатели объясняют обеспокоенность ВОЗ сложившейся ситуацией. И в конце 2020г. ВОЗ опубликовала доклад, сообщающий об угрожающем росте числа антибиотикоустойчивых бактериальных инфекций в результате ненадлежащего применения антибиотиков во время пандемии COVID-19 [5].

Однако COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. В патогенезе поражения легких при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, лежат иммунные механизмы – синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового

шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Антибактериальную терапию применяют лишь при осложнённых формах заболевания при наличии убедительных признаков бактериальной коинфекции [2].

Систематические обзоры, основанные на ранних результатах, показали, что распространенность присоединения бактериальных инфекций во время пандемии COVID-19 фактически нечасты [7]. Так, в метаанализе 24 исследований (3338 пациентов), была выявлена частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью – у 3,5% пациентов; вторичные бактериальные коинфекции – 14,3%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – 8,1%. Это говорит о том, что лишь малая часть пациентов из общей массы заболевших нуждаются в лечении противомикробными препаратами [2].

При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии и назначается в виде пероральных лекарственных форм. Характерно применение ступенчатой терапии: амоксициллин/клавулановая кислота либо макролид (азитромицин, эритромицин) – переход на прием респираторных фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) с цефалоспоридами III поколения парентерально (цефтриаксон, цефотаксим, цефтриаксон/сульбактам) с последующим переходом на цефдиторен [2].

Однако, в начале распространения пандемии COVID-19 было практически невозможно провести различие между вирусными или бактериальными инфекциями, а крупномасштабное подтверждающее не было доступно, поэтому значительный процент тяжелобольных пациентов с COVID-19 лечились антибиотиками. Это подтверждается данными аналитической компании DSM Group. Так, продажи антибиотиков за 2020г. выросли на 35% в сравнении с результатами 2019 г. Наибольшую динамику продемонстрировал азитромицин, продажи которого увеличились на 77% [1].

Частое применение одного и того же антибиотика, в свою очередь, приводит к выработке резистентности, в результате чего препарат перестает действовать. Это может привести к тому, что уже через полгода устойчивость к таким препаратам будет у значительной части населения страны и в случае возникновения у таких пациентов реальной бактериальной инфекции лечить их будет нечем.

### **Выводы.**

Глобальное распространение антибиотикоустойчивости среди населения планеты ставит под угрозу способность лечения существующих и возникающих распространенных инфекционных заболеваний, а также подрывает многие другие улучшения в области здравоохранения, оказывая влияние на более широкую экономику, зависящую от здорового населения. В настоящее время применяется несколько основных подходов для ограничения бактериальной устойчивости такие, как программы контроля антибиотиков, улучшение гигиены и синтез агентов с улучшенной антимикробной активностью.

Пандемия COVID-19 показала, что, несмотря на современные медицинские достижения, достигнутые за последние сто лет, человеческая раса остается

уязвимой к инфекционным заболеваниям. Все слои общества были вынуждены осознать, что борьба с инфекционными агентами необходима не только для поддержания здоровья человека, но и для защиты глобальной экономики и нашей социальной системы в целом. Одна из причин этого заключается в том, что пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на общественное понимание профилактики инфекций и борьбы с ними.

### Литература

1. Большинство людей верят, что антибиотики помогут победить вирусы // Ведомости. – 2020. – URL: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2020/12/08/850129-bolshinstvo-grazhdan> (дата обращения: 16.02.2021).
2. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 10 (08.02.2021). – URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные\\_МР\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf) (дата обращения 14.03.2021).
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей // Союз педиатров России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству: официальный сайт. – 2014. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8021-klinicheskiere> (дата обращения: 15.03.2021).
4. Матвеев, А. В. Вопросы безопасности эритромицина / А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, Е. А. Егорова // КМАХ. – 2018. – № 3. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-eritromitsina> (дата обращения: 11.03.2021).
5. Рекордное количество стран предоставляют данные, свидетельствующие о тревожных показателях устойчивости к противомикробным препаратам // Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): официальный сайт. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance> (дата обращения: 02.02.2021).
6. General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis / M. R. Gualano, R. Gili, G. Scaioli [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2015. – № 24. – P. 2-10.
7. Antimicrobial Resistance, the COVID-19 Pandemic, and Lessons for the Orthopaedic Community / W. J. Metsemakers, C. Zalavras, E. M. Schwarz [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2021. – Vol. 103, № 1. – P. 4-9.
8. Neu, H. C. The crisis in antibiotic resistance / H. C. Neu // *Science.* – 2002. – № 257 (5073). – P. 1064-1073.
9. O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations / J. O'Neill // *The review on antimicrobial resistance.* – 2016. – URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (дата обращения: 15.03.2021)

10. Vedadhir, A. A. Social science research contributions to antimicrobial resistance: protocol for a scoping review / A. A. Vedadhir, C. Rodrigues, H. Lambert // Syst. Rev. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 24.

СЕЛИВАНОВ Ф.О.  
**ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ПОМОЩИ  
ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ**

*Кафедра физической культуры  
Кемеровского государственного университета г. Кемерово*  
Научный руководитель – старший преподаватель А.М. Прокудин

SELIVANOV F.O.  
**PREVENTION OF DIABETES MELLITUS WITH THE HELP  
OF PHYSICAL EXERCISES**

*Department of Physical Culture  
Kemerovo State University, Kemerovo*  
Supervisor: Senior Lecturer A.M. Prokudin

**Введение.** Сахарный диабет – опасное заболевание, но если соблюдать правила здорового образа жизни, то справиться с болезнью будет проще. Для эффективной профилактики необходимо знать, как правильно распределить нагрузку, какие упражнения надо делать и как часто их необходимо выполнять.

**Цель исследования** – проанализировать причины сахарного диабета, чем он опасен для пациента и какие существуют меры его профилактики с помощью физических нагрузок.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели проведен анализ научной литературы по заявленной теме; применялись общенаучные методы исследования, выявление причинно-следственных связей.

**Результаты и их обсуждение.** Сахарный диабет – это группа заболеваний, в основе которых лежит невосприимчивость к инсулину. Они характеризуются разнообразными нарушениями обмена веществ. Это заболевание известно с давних времен, но полноценного лечения все еще не разработано, поэтому вопрос профилактики очень остро стоит в современной медицине, так как сахарный диабет очень распространен (1-2% населения стран мира). Состояние, предшествующее сахарному диабету, называется предиабетом. Именно на него и направлено воздействие профилактики.

Существует 2 основных типа сахарного диабета:

1) Сахарный диабет 1 типа. Характеризуется снижением уровня инсулина в крови из-за деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Заболевание развивается при наличии генетической предрасположенности (больные обычно молодые люди до 30 лет) и пускового момента (инфекция, травма и т. д.). При данном заболевании проводится обязательная инсулинотерапия.

2) Сахарный диабет 2 типа обусловлен инсулинорезистентностью, то есть пониженной восприимчивостью к действию инсулина при повышенном или нормальном уровне инсулина в крови. Он проявляется при наличии генетической предрасположенности, переизбытке, обычно проявляется у людей

старше 45 лет, имеющих излишний вес и не занимающихся спортом. Этот вид диабета лечится при помощи диеты, физической активности, сахароснижающих неинсулиновых средств, введение инсулина (сахарный диабет 2 типа с признаками истощения  $\beta$ -клеток) [1].

Преиабет – это нарушения углеводного обмена, которые могут привести к развитию сахарного диабета. Это слабовыраженные нарушения, которые могут относиться к сахарному диабету 2 типа, но на этой стадии возможно предотвращение заболевания [2].

Эффективным немедикаментозным методом профилактики преиабета является изменение образа жизни для снижения массы тела (преиабет, как и диабет 2 типа, характеризуется увеличением массы тела, но не вызывает выраженной симптоматики). Каждый сброшенный пациентом килограмм снижает риск развития сахарного диабета 2 типа на 16%. Суть метода заключается в умеренных физических нагрузках (150 минут в неделю) и соблюдении низкокалорийной диеты с ограничением жиров [3,4].

При выборе упражнений необходимо соблюдать следующие правила:

1) Выполнять упражнения необходимо 3 раза в неделю или больше для сохранения регулярности нагрузки

2) При наличии заболевания рекомендуется не затягивать занятия, поскольку при увеличении продолжительности физической нагрузки возрастает шанс формирования отсроченной гипогликемии (инсулин начинает действовать спустя несколько часов после упражнений)

3) В зависимости от возраста больного необходима корректировка перечня упражнений

4) Медленные нагрузки снижают уровень инсулина в крови, что подходит для больных диабетом 2 типа. Резкие нагрузки высокой интенсивности наоборот повышают уровень инсулина в крови, задействуя энергетические резервы организма из-за выделяющегося адреналина. Подобные упражнения больше всего подходят для больных 1 типом.

Польза физической нагрузки обусловлена понижением содержания глюкозы в крови (при нагрузках мышцы поглощают в 20 раз больше глюкозы), нормализацией веса (нормализуются обменные процессы организма, что значительно снижает шанс развития сахарного диабета или облегчает его течение для больных). Также упражнения способствуют предотвращению заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Наиболее эффективные программы для профилактики диабета:

1) Кардиотренировки – езда на велосипеде, теннис, бадминтон, плавание, пешие прогулки и так далее. Благодаря этим упражнениям в норму приходит артериальное давление, снижается риск инфаркта.

2) Аэробные упражнения – прыжки через скакалку, бег на лыжах, гребля (в течение 12 минут), бег, танцы (в течение 15 минут), ходьба, велосипедные нагрузки (20 минут). Подобная нагрузка также способствует укреплению сердечно-сосудистой системы, снижению веса за счет воздействия на крупные мышцы.

3) Растяжка – позволяет укрепить организм для более легкой переносимости физических нагрузок.

4) Силовые нагрузки – занятия на тренажерах или комплексы упражнений с гантелями облегчают контроль сахара в крови, имеют укрепляющее воздействие на организм

5) Повседневная активность также сильно помогает при профилактике сахарного диабета. При выборе между лифтом и лестницей всегда стоит выбирать лестницу, если есть возможность пройтись до места назначения, то всегда стоит использовать ее [5].

**Выводы.** В данной работе были рассмотрены причины возникновения сахарного диабета, его симптоматика и способы профилактики этого заболевания. Основным и самым эффективным способом являются физические упражнения и параллельное соблюдение диеты. Используя советы, описанные в этой работе, можно добиться либо предотвращения заболевания, либо облегчения его течения. Следить за своим здоровьем очень важно, особенно в такое время, как наше.

#### **Литература:**

1. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 976 с.
2. Атлас IDF. – 7-е изд. – 2015.
3. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or met-formin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, №.6. – P. 393-403.
4. Pi-Sunyer, F. X. Weight loss and mortality in type 2 diabetes / F. X. Pi-Sunyer // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, № 10. – P. 1451-1452.
5. Бикмуллина, А. Р. Двигательная активность при сахарном диабете: учебно-методическое пособие / А. Р. Бикмуллина, З. Р. Бикмуллина. – Казань: Казанский Федеральный Университет, 2019. – 40 с.

СИНЯКОВА П.А.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АЛАЛИИ И АФАЗИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

*Кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – д.м.н., профессор Т.Л. Визило

SINYAKOVA P.A

### **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ALALIA AND APHASIA IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN**

*Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: MD, PhD, Professor T.L. Vizilo

**Введение.** Речь – это важнейшая составляющая нервно-психического развития ребенка, становление которой в первые годы жизни определяет ее качество во все последующие возрастные периоды, очень важно уметь

дифференцировать разные виды речевых нарушений друг от друга. Понятия «алалия» и «афазия» имеют схожесть по своим клиническим проявлениям, являются предвестниками разных неврологических заболеваний (например, алалия является ранним признаком детского церебрального паралича).

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование проведено с помощью анализа литературных данных и научных медицинских статей по неврологии.

### **Результаты**

Алалия – отсутствие или недоразвитие речи вследствие органического поражения речевых зон коры левого полушария во внутриутробном или раннем периоде развития ребенка при сохраненном интеллекте; представляет собой системное недоразвитие речи, при этом происходит расстройство всех компонентов речи, а именно повреждается лексико-грамматический строй и фонетико-фонематическая сторона. Выделяют моторную, сенсорную, сенсомоторную и оптическую алалию [3, 4, 6, 7].

Причинами возникновения алалий являются: в антенатальном периоде – гипоксия плода, травматизация плода вследствие падений и ушибов матери, внутриутробные инфекции и воспаления, обменные нарушения при внутриутробном развитии; в перинатальном периоде – сложные или патологические роды; в первые годы жизни – травмы головного мозга, заболевания, вызывающие истощение нервной системы, воспалительные процессы головного мозга.

Афазия – это расстройство ранее сформированной речевой деятельности, при котором частично или полностью утрачивается способность пользоваться собственной речью и/или понимать обращенную речь, при этом сохранен артикуляторный аппарат и слух. Афазия представляет собой нарушение лексической и грамматической структуры речи. Выделяют 7 форм афазий, из которых 2 основные формы – корковые моторная и сенсорная афазии [1,2,3].

Наиболее частые причины возникновения афазий – острые нарушения мозгового кровообращения, травматические повреждения головного мозга, опухоли, инфекционно-воспалительные поражения ткани головного мозга (энцефалиты) [2].

Для выделения отличий алалии и афазии необходимо сравнить моторные и сенсорные формы данных видов нарушения речи.

Моторная (экспрессивная) алалия – системное недоразвитие речи центрального органического характера, которое обусловлено нарушением речевого высказывания, однако сенсомоторные и смысловые операции сохранены. Нарушение при данной форме алалии находится в корковом отделе речедвигательного анализатора. Механизм моторной алалии – нарушение структуры и функционирования языковой функциональной системы. Ребенок понимает чужую речь, но его собственная речь не развивается. Чаще всего моторная алалия может свидетельствовать о спастической диплегии и гемипаретической форме ДЦП при правосторонней локализации гемипареза [3,4,8].

В зависимости от того, какая именно зона была поражена, выделяют подвиды: афферентная – поражение локализуется в постцентральной зоне

нижнего отдела теменной доли левого полушария, проявляется неправильной или затрудненной артикуляцией; эфферентная – поражение локализуется в премоторной зоне коры в области задней трети нижней лобной извилины (центр Брока - отвечает за воспроизведение речи), проявляется нарушением слоговой структуры слов [3,4] .

Моторная (экспрессивная) афазия разделена на три формы: афферентную, эфферентную и динамическую. При афферентной форме моторной афазии повреждение локализуется в постцентральных отделах доминантного полушария. Появляются ошибки при произнесении отдельных речевых звуков, особенно со сходными фонетическими особенностями. Речь становится невнятной, возникают многочисленные замены звуков, сам больной не может контролировать речь [1,2].

При эфферентной моторной афазии повреждение локализуется в нижних отделах премоторной зоны в задней части нижней лобной извилины. Главная особенность эфферентной формы моторной афазии – это затрудненное переключение с одной речевой единицы на другую, хотя артикуляция отдельных звуков при этом сохранена. Речь замедленная, изобилует многочисленными повторениями, больной немногословен, артикуляция требует от него значительных усилий. При выраженных проявлениях этой формы афазии возможно формирование у больных «речевых эмболов», то есть повторение некоторых слов, которые больной проговаривает «не к месту», передавая при этом интонацией свое отношение к ситуации. Нарушены номинативная функция речи (называние предметов), активное чтение и письмо, но понимание устной и письменной речи относительно сохранено [1,2].

При динамической моторной афазии больной имеет возможность артикулировать все звуки, произносить слова, но мотивация к речи у такого больного снижена. Он неохотно вступает в речевой контакт, речь упрощенная [1,2].

Сенсорная (импрессивная) алалия – самое тяжелое детское речевое расстройство, так как ребенок без видимых интеллектуальных расстройств, обладающий достаточным слухом, не начинает вовремя понимать обращенную речь и, как следствие, говорить. Поражение при импрессивной алалии локализуется в височной доле коры доминантного полушария головного мозга, проявляется после поражений речеслухового анализатора (сам слуховой анализатор здоров). Ребенок не понимает смысл обращенных к нему слов, не говорит сам. Сенсорная алалия проявляется повышенной эмоциональной возбудимостью, неустойчивостью слухового внимания, эхολалией (непроизвольным автоматическим повторением слов чужой речи). Это выглядит так, что будто произошел разрыв между смыслом и звуком слова. Чаще всего может свидетельствовать о гиперкинетической форме ДЦП [5, 8].

Сенсорная (акустико-гностическая) афазия возникает при локализации повреждения в зоне Вернике (сенсорная речевая зона, отвечающая за процесс усвоения и понимания письменной и устной речи), расположенной рядом с корковым концом слухового анализатора в задней части верхней височной извилины. В основе сенсорной афазии лежит расстройство распознавания речи в общем звуковом потоке. Это происходит вследствие нарушения

фонематического слуха, что ведет к нарушению звукобуквенного анализа и отчуждению смысла слов [1,2].

При сенсорной афазии больной не может дифференцировать фонемы и не может уловить различие между такими словами, как «гости» и «кости», «злой» и «слои» и т.д., не может повторять такие сочетания слогов, как «па-ба», «ка-га» и т.д., так как не замечает различий между ними. Больной не понимает речи окружающих и поэтому не может отслеживать собственную речь. Он говорит бегло, многословен, его речь изобилует аграмматизмами (подмена нужных звуков и слов другими звуками и словами). В словах больного трудно обнаружить смысл. Также утрачена способность к повторению слов. Наряду с нарушением устной речи нарушается возможность понимания письменной речи, чтения. В связи с расстройством фонематического слуха больной с сенсорной афазией делает ошибки при письме, особенно при письме под диктовку [1,2].

В качестве примера дифференциальной диагностики приводим клинический случай.

Клинический случай: Пациент Р., 3 года. Из анамнеза: ребенок от 1-ой физиологически протекавшей беременности, первых срочных стремительных родов, масса тела ребенка при рождении – 3700 г, рост – 54 см. Предречевое развитие: на 1-ом году жизни речевая активность бедная (преимущественно гуление), лепет появился после 11 мес. К 2 годам ребенок хорошо понимал обращенную речь, выполнял сложные инструкции, знал цвета, по просьбе показывал предметы на картинках указательным пальцем левой руки. Активный словарный запас – несколько лепетных слов. В неврологическом статусе: фразовая речь отсутствует. Говорит несколько слов. Выполняет сложные инструкции. Для общения пользуется мимикой и жестами.

### Обсуждение

После проведения дифференциальной диагностики алалии и афазии, стало понятно, что в клиническом случае описана моторная алалия, т.к. на 1-ом году жизни речевая активность ребенка бедная, в 3 года отсутствует фразовая речь, говорит несколько слов, для общения использует мимику и жесты, но понимает обращенную речь и выполняет сложные инструкции.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика алалии и афазии у детей.

<b>Алалия</b>	<b>Афазия</b>
Речь не формируется изначально	Утрата уже имевшейся речи
Недоразвитие речи как системы	Избирательность в поражении какой-либо из подсистем речи (лексической, грамматической, фонематической)
Дети в возрасте до 3 лет	Дети старше 3 лет и взрослые
Стремление говорить угасает	Стремление говорить сохраняется
Словарный запас расширяется до определенного уровня	Словарный запас расширяется постоянно
Полного овладения речью не происходит, необходима целенаправленная речевая коррекция	Возможно спонтанное восстановление и развитие речи

## **Выводы.**

1. Принципиальное отличие алалии и афазии состоит в том, что афазия – это утрата уже имевшейся речи, которая вызвана локальным органическим поражением речевых зон головного мозга. При афазии возможность вербального общения нарушается только после того, как речевая функция уже была сформирована (у детей в возрасте старше трех лет или у взрослых). При алалии речь не формируется изначально, так как в основе алалии лежит недоразвитие или заторможенность речевых систем коры больших полушарий до формирования более или менее устойчивой речи (то есть до трехлетнего возраста), далее затрудняется образование временных условных связей во второй сигнальной системе.

2. У больных с афазией сохраняется стремление говорить, остаются некоторые слова и фразы из прежней речи, а больные алалией обычно не желают говорить из-за неполного овладения речью при моторной форме алалии или из-за непонимания речи при сенсорной форме алалии, что затрудняет обучение их нормальной речи.

3. При вовремя выявленной афазии можно наблюдать спонтанное восстановление и развитие речи, а при алалии полного овладения речью не происходит, словарный запас расширяется до определенного уровня.

Таким образом, необходимо вовремя выявить нарушение развития речи и уметь дифференцировать данные виды нарушения речи для выбора правильной тактики дальнейших действий при восстановлении речи детей.

## **Литература**

1. Никифоров, А. С. Общая неврология: учебное пособие / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.

2. Артамонова, Н. В. Афазия / Н. В. Артамонова // Медицинский справочник болезней. – 2020.

3. Храковская, М. Г. Афазия и алалия с позиций изучения высшей нервной деятельности в трудах Н. Н.Трауготт / М. Г. Храковская, Г. М. Сумченко // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 2. – С. 11-15

4. Современные представления о моторной алалии / Т. П. Аршинцева, Л. В. Некипелова, Е. Н. Матвиенко [и др.] // Модернизационный потенциал образования и науки как социальных институтов. – 2020. – С. 87-90.

5. Александрова, Н. Ш. Импрессивная (сенсорная) алалия / Н. Ш. Александрова, О. А. Александрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2016. – С. 114-120.

6. Петрухин, А. С. Детская неврология // Н. Ш. Александрова, О. А. Александрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 2. – С. 482-484.

7. Отставание развития речи в практике педиатра и детского невролога / Н. Н. Заваденко, И. О. Щедеркина, А. Н. Заваденко [и др.] // Вопросы по современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 132-139.

8. Трепилец, В. М. Нарушение речевого развития у детей с церебральным параличом / В. М. Трепилец. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

СКРИПКО В.А., ФИРСТОВА Д.Е.  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПОСЛЕ  
ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

SKRIPKO V.A, FIRSTOVA D.E.  
**EFFICACY OF PROBIOTICS AFTER ERADICATION THERAPY**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Применение пробиотиков при эрадикационной терапии на протяжении нескольких лет является одним из важных направлений лечения заболеваний, вызываемых *Helicobacter pylori*. С накоплением большего объема знаний лечение по стандартным схемам уходит в прошлое, становясь неполным, значительно увеличивающим риски неблагоприятного исхода и повышающим большее количество осложнений.

Целью исследования является изучение основных схем терапии, основных причин, влияющих на неэффективность лечения, а также изучение назначения пробиотиков при проведении эрадикационной терапии, направленной на полное уничтожение *H. pylori*.

**Материалы и методы.**

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций.

**Результаты и обсуждение.**

Эрадикационная терапия – комплекс лечебных мероприятий, направленный на полное уничтожение *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки (ДПК) с целью улучшения качества заживления язв и других повреждений слизистой, а также уменьшения их дальнейшей травматизации.

Необходимо учитывать тот факт, что при инфекциях, вызванных *H. pylori*, значительно возрастает риск возникновения НПВС-гастропатии, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [4]. Выявлена взаимосвязь *H. pylori* и других заболеваний, не связанных с ЖКТ: паркинсонизм, атеросклероз, почечная недостаточность, эндометрит и аднексит, железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и др. [5]. С позиции современной медицины инфекция, вызванная *H. pylori*, является ведущим патогенетическим фактором развития заболеваний гастродуоденальной зоны.

Микроорганизм широко распространен во всем мире и представлен микроаэрофильной грамотрицательной оксидазо- и каталазоположительной спиралевидной бактерией [15]. Она вырабатывает большое количество уреазы, повреждающей слизистую оболочку желудка и ДПК. Микроорганизм хорошо адаптировался к жизни в кислой среде, обладает 4-6 жгутиками и высокой скоростью передвижения в разных средах.

*Helicobacter pylori* индуцирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, фактора некроза опухолей). В результате происходит инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами слизистой оболочки желудка. ИЛ-8 выполняет функцию стимулятора хемотаксиса нейтрофилов, что приводит к развитию воспаления и дальнейшему некрозу слизистой оболочки желудка. Геном *H. pylori* содержит 1600 генов [15]. Некоторые из них (*vacA*, *cagA*, *iceA*, *babA*) ассоциированы с высокой патогенностью микроорганизма.

Характер воздействия на организм зависит от локализации патологического процесса. Например, поражение антрального отдела желудка под влиянием нарушения секреции соматостатина, увеличивает синтез гастрина, что влечет за собой развитие препилорической, дуоденальной язвы. Вовлечение в патологический процесс тела желудка влечет за собой появление атрофического гастрита и снижение секреции кислоты [10].

На данный момент существует две основные схемы проведения эрадикации. Терапия первой линии, согласно Маастрихтским рекомендациям [1], предполагает использование трехкомпонентной схемы лечения. Назначают ингибитор протонной помпы (ИПП) 2 раза в сутки в стандартной дозировке, а также два антибиотика. Продолжительность курса составляет от 7 дней, но наиболее выраженный эффект наступает при двухнедельном лечении. Ожидаемый эффект достигает 95%. При неэффективности рекомендован переход на вторую линию эрадикационной терапии [14], которая является четырехкомпонентной и включает применение ингибитора протонной помпы, противоязвенное, антацидное, вяжущее, антидиарейное вещество, 2 антибиотика [21]. Относительно недавно появилась новая схема лечения продолжительностью 10 дней, включающая поэтапное применение различных лекарственных средств. Благодаря такой тактике у пациентов, зараженных *H. pylori* с высокой резистентностью к кларитромицину, эрадикация повысилась с 29% до 89%. У других пациентов с низкой эрадикацией использования первой линии показатель повысился с 78% до 91% [17].

Вышеперечисленные стандартные рекомендации эрадикационной терапии обладают низкой эффективностью в силу роста антибиотикорезистентности и несоблюдения рекомендаций приема лекарственных средств пациентом.

Выделены следующие причины, снижающих эффект приема антибиотиков. К первой группе причин относят фенотипическую устойчивость *H. pylori* в организме человека к воздействию антибиотиков. Возбудитель образует метаболически неактивные U-кокковые формы, которые могут развиваться в неблагоприятных для размножения условиях (колебания pH, прием лекарств). Также *H. pylori* образует биопленку на поверхности слизистой желудка и кишечника, защищающую бактерию от агрессивных факторов организма [15]. Научно доказано существование двух разных штаммов в ЖКТ, которые приобретают резистентность, трансформируясь при передаче генетической информации с помощью плазмид или внеклеточной ДНК, входящей в состав биопленок. Имеется информация о том, что при осложненных течениях язв, эрадикация менее эффективна, чем при полном отсутствии осложнений (34, 5% и 84%, соответственно) [18]. *H. pylori* выживают внутри фагоцитов, вырабатывая

каталазу и супероксиддисмутазу, что блокирует бактерицидные молекулы. Данная способность снижает цитотоксичность нейтрофилов, приводит к незавершенности фагоцитоза, что объясняет отсутствие эффекта от приема большинства антибиотиков. При изучении биоптатов наблюдалось проникновение *H. pylori* в слизистую оболочку с образованием вакуолей, а также проникновение возбудителя в субэпителиальный слой и сохранение его жизнеспособности.

Вторая группа факторов снижения эффективности лечения подразумевает неадекватное и некорректное применение антибиотиков. Курс антибактериальной терапии должен начинаться только после предварительной коррекции морфофункциональных расстройств [18]. Необходимым условием успеха терапии является правильный подбор антисекреторного препарата, обеспечивающий оптимальную кислотность желудка. С учетом физиологических свойств целесообразно применение антибиотиков с внутриклеточным механизмом действия. Оправдано использование препаратов висмута для восстановления барьерных свойств слизистой оболочки. При сложном течении язвенной болезни рекомендован прием иммуностропных препаратов. Они способствуют утилизации антигена *H. pylori* и иммунных комплексов, активации Th-1 хелперов, подавляя внутриклеточные патогены.

Третьим фактором является неадекватный контроль эффективности эрадикационной терапии [18]. Повышение количества ложноположительных результатов создает впечатление о «малой эффективности» применяемых схем эрадикационной терапии и росте «резистентности» *H. pylori* к рекомендованным схемам. Маастрихтский консенсус предлагает использовать в качестве диагностики быстрый уреазный тест, где положительный результат позволяет начать немедленное лечение. Но его не рекомендуют использовать в качестве показателя эффективности проведенной терапии. Для подтверждения эффективности схем признане получил уреазный дыхательный тест.

Для увеличения эффективности эрадикационной терапии и снижения антибиотикорезистентности в последнее время активно стали использовать пробиотики. Пробиотики представлены микроорганизмами с антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Их применение восстанавливает микробиоту кишечника. Пробиотики подавляют секрецию провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками, что значительно снижает риск злокачественных новообразований желудка и кишечника. Многие штаммы вырабатывают антибактериальные субстанции, ингибируют рост *H. pylori*, уменьшают адгезию к эпителиоцитам желудка.

В большинстве клинических исследований изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spp.*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* [5].

Пробиотики способны стимулировать иммунитет пациента [11]. Молочная кислота снижает кислотность желудка, ингибирует уреазу. *L. reuteri* синтезируют реутерин, подавляющий рост спиральных бактерий. Антимикробные свойства реутерина объясняются способностью индуцирования окислительного стресса в микробах за счет модификации тиоловых групп белков и малых молекул.

*L. plantarum* 299v и *L. rhamnosus* GG увеличивают экспрессию гена MUC2 и MUC3-гена с последующей внеклеточной секрецией муцина, что защищает слизистую оболочку желудка от колонизации и прикрепления *H. pylori*. *L. reuteri* и *B. confusa* могут конкурировать с возбудителем за место адгезии. *L. reuteri* (JCM 1081, TM105) ингибируют связывание спиральных бактерий с рецепторами гликолипида асиало-GM1 и сульфатида.

Отдельные виды пробиотиков синтезируют витамины, обладают ферментативной активностью, метаболизмом желчных солей. Пробиотики способны изменять ферментативные процессы в ЖКТ. Например, в просвете тонкой кишки происходит переваривание лактозы, метаболизм липидов. В толстой кишке – переваривание трудноусвояемых пищевых углеводов (пробиотики), метаболизм белка и аммиака [16].

Для изучения эффективности назначения пробиотиков было проведено много исследований. Так, в работе [2] проведена оценка эффективности работы препарата Линекс как пробиотической терапии при нарушении кишечной микрофлоры, развившейся на фоне воздействия *H. pylori*. Выявлено снижения риска осложнений антихеликобактерной терапии, заметна нормализации состава микрофлоры кишечника и восстановление ее активности. Добавление Хелинора в схемы антихеликобактерной терапии приводят к повышению эффективности эрадикации [3]. Изучение эффективности применения препарата Нормобакт

в профилактике дисбиоза при эрадикационной терапии у детей показало, что Нормобакт является безопасным методом профилактики дисбиоза у детей [6]. Применение Натума Бактофлор 12+ на фоне модифицированной антихеликобактерной терапии увеличивает процент эрадикации *H. pylori*, а также уменьшает воспаления слизистой оболочки желудка [7]. В работе [8] проведена оценка эффективности применения нескольких пробиотических добавок, содержащих виды *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, с тройной эрадикационной терапией *H. pylori*. Использование пробиотиков на основе *Lactobacillus* во время лечения положительно влияет на повышение уровня эрадикации *H. pylori*, и уменьшения частоты рецидивов [9]. Изучены возможности использования пробиотика *Saccharomyces boulardii* в сочетании с четырехкратной терапией висмутом для эрадикации *H. pylori*. Получен результат: пробиотики в сочетании с терапией не повышают скорость эрадикации, но могут снизить частоту побочных реакций и диспептические явления, характерные для заболевания [11]. В другой работе говорится, что введение в терапию различных штаммов пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium infantis*) рассматривается как вариант увеличения скорости терапии, однако влияние на побочные эффекты остается неясным [12]. Использование пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*) показало эффективность по критерию частоты эрадикации [13], для других видов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*) также выявлена повышенная эффективность эрадикационной терапии [1].

#### **Выводы.**

До сих пор нет достаточной доказательной базы, объясняющей положительный эффект применения пробиотиков при эрадикационной терапии. Несмотря на это, большинство научных исследований подтвердили их благоприятное влияние на организм. Включение пробиотиков в схемы лечения является перспективным направлением дальнейшего изучения вопроса профилактики и лечения заболеваний, вызванных *H. pylori*. Своевременное и раннее назначение и проведение такой терапии значительно ускоряет выздоровление.

### **Литература**

1. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6-30.
2. Хавкин, А. И. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей / А. И. Хавкин, С. Ф. Блат // *Детские инфекции*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 53-58.
3. Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования / Н. В. Бакулина, Т. А. Ильчишина, И. Г. Бакулин [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 58-64.
4. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance / I. Thung, H. Aramin, V. Vavinskaya [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43. – P. 514-533.
5. Probiotic *Lactobacillus* spp. act Against *Helicobacter pylori*-induced Inflammation / Y. H. Chen, W. H. Tsai, H. Y. Wu [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – pii: E90.
6. Сичинава, И. В. Исследование эффективности синбиотика Нормобакт в профилактике дисбиоза у детей при эрадикационной антихеликобактерной терапии / И. В. Сичинава, А. В. Горелов // *Фарматека*. – 2015. – № 11. – С. 58.
7. Старостин, Б. Д. Эффективность модифицированной последовательной эрадикационной терапии с синбиотиком «Натума бактофлор 12+» / Б. Д. Старостин // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2017. – №. 1. – С. 47-54.
8. Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study / S. Grgov, T. Tasić, B. Radovanović-Dinić [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2016. – Vol. 73, № 11. – P. 1044-1049
9. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / M. Lü, S. Yu, J. Deng [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – e0163743.
10. Ferreira, R. M. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota / R. M. Ferreira, J. Pereira-Marques, I. Pinto-Ribeiro // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – P. 226-236.
11. Influence of *Saccharomyces boulardii* Sachets combined with bismuth quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication / X. Y. Zhu, J. Du, J. Wu [et al.] // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2017. – Vol. 97, № 30. – P. 2353-2356.

12. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis / Y. Dang, J. D. Reinhardt, X. Zhou [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e111030.
13. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis / M. M. Zhang, W. Qian, Y. Y. Qin [et al.] // World J. Gastroent. : WJG. – 2015. – Vol. 21, № 14. – P. 4345-4357.
14. Миленин, Д. О. Микробная биопленка *Helicobacter pylori* и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. О. Миленин // Фарматека. – 2010. – № 20. – С. 20-24
15. Пробиотики в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у детей раннего возраста / Л. А. Балыкова, Е. С. Самошкина, Л. И. Дзюбич [и др.] // Педиатрия. – 2015. – № 1(294). – С. 60-65.
16. Минушкин, О. Н. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков, Ю. Б. Баркалова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 34, № 297. – С. 50-52.
17. Назаров, В. Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления / В. Е. Назаров // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 4-12.

СКРИПКО В.А., ДАУТОВ Р.Г.

**АНЕМИЯ ФАНКОНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Кафедра патологической физиологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, Кемерово*

Научный руководитель – д.м.н., профессор Г.П. Макшанова

SKRIPKO V.A., DAUTOV R.G.

**FANCONI ANEMIA: MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE DISEASE**

*Department of Pathological Physiology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: MD, PhD, Professor G.P. Makshanova

**Введение.** Анемия Фанкони (АФ) – редкое наследственное заболевание. Является вариантом апластической анемии и одной из наиболее распространенных генетических причин гематологических злокачественных новообразований [2]. Частота встречаемости 1:360000 новорождённых, соотношение мальчиков и девочек 1,1:1. Чаще выявляется среди евреев-ашкенази, северных европейцев, африканцев, афроамериканцев к югу от Сахары, испанских цыган и других. В литературе на данный момент описано более двух тысяч случаев анемии Фанкони. Количество больных с данной патологией быстро увеличивается, что объясняется внедрением новых, более чувствительных и эффективных методов диагностики.

**Целью исследования** является изучение этиологических факторов, патогенеза, а также следующие из этого клинические проявления, тактику лечения и диагностику заболевания.

#### **Материалы и методы.**

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций.

#### **Результаты и их обсуждения.**

Этиология. АФ – это наследственное заболевание, относящее к группе моногенных заболеваний.

Причина данного заболевания – генные мутации. Чаще всего АФ вызывают спонтанные (самопроизвольные) мутации. Эти мутации обусловлены влиянием мутагенных факторов. Наиболее значимые мутагенные факторы – это:

1) Химические вещества (ХВ):

а) органической природы: бензол, псорален, диэпоксибутан;

б) неорганической природы: соли золота, неорганические соединения мышьяка, азотистый иприт.

Не меньшее значение имеют лекарственные средства (противоопухолевые средства, антибиотики, НПВС, противосудорожные, противотуберкулезные, антидиабетические, противомаларийные, противоглистные препараты и др.).

Кроме ХВ мутагенным эффектом обладают:

2) Физические факторы: ионизирующее излучение; избыточное УФ-излучение; вибрация.

3) Биологические факторы: Инфекционного характера: некоторые вирусы (вирус гепатита В, С, инфекционного мононуклеоза, эпидемического паротита); некоторые бактерии (микобактерии туберкулеза и другие)

2. Неинфекционного характера (антинуклеарные антитела). Известно, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях (например, системная красная волчанка) развивается АФ.

Патогенез. Патогенез до конца не изучен, но установлено, что под влиянием вышеперечисленных мутагенных факторов в генетическом аппарате происходят следующие патологические точечные мутации:

а) инсерция (вставка отдельных нуклеотидов или целых триплетов в цепь ДНК);

б) трансверсия (замена одного основания на другое, например, пуриновое основание (аденин, гуанин) замещается пиримидиновым (урацил, тимин, цитозин) и наоборот).

Установлена связь между возникновением заболевания и мутациями. Известны 19 генов, связанных с АФ и отвечающих за мутации, преимущественно в генах FANCA, FANCB, FANCC, FANCG, FANCM, ответственных за синтез ферментов, участвующих в репарации ДНК [3].

Соответственно, при мутации клетка не способна адекватно выполнять механизмы детекции и репарации поврежденной ДНК. При накоплении нерепарированных повреждений ДНК происходит активация p53 проапоптотического пути и запуск поздней p21(Cdkn1a)-зависимой блокировки клеточного цикла в фазе G0/G1. Это приводит к дальнейшей элиминации ранних гемопоэтических предшественников из костного мозга [5], [10].

Активация механизма происходит в пренатальном периоде, когда формируется пул стволовых клеток и ранних клеток-предшественников гемопоэза. Патологический механизм приводит к чрезмерному снижению их количества [11].

Кроме апоптоза клеток-предшественников нарушаются базовые свойства стволовых кроветворных клеток (самоподдержание собственной популяции, пролиферация, дифференцировка в линии гемопоэза).

### **Клиника**

Клинически АФ проявляется не сразу после рождения. Как правило, недостаточность функционирования красного костного мозга начинается проявляться в среднем к 7,5 годам жизни; в редких случаях – в раннем детском возрасте. К 40 годам риск развития любых гематологических нарушений составляет 90% [7].

В начале заболевания у больных в периферической крови наблюдается тромбоцитопения и лейкопения с последующим присоединением прогрессирующей анемии. Анемия имеет нормохромный характер, сопровождается анизоцитозом (в сторону макроцитоза), пойкилоцитозом. Кроме этого в крови повышен уровень фетального гемоглобина. Костномозговой пунктат малоклеточный, встречаются плазматические, тучные клетки и стромальные элементы. В трепанобиоптатах на начальных стадиях заболевания встречаются гиперклеточные участки активного остаточного гемопоэза, которые исчезают по мере прогрессирования заболевания.

Наряду с изменениями со стороны системы крови, у больных с АФ в 75% случаев отмечаются аномалии физического развития. Это проявляется задержкой роста в пренатальный и послеродовой период, и низкой массой тела при рождении. Наряду с этим встречаются пороки опорно-двигательного аппарата, генерализованная гипер- и гипопигментация, морфометрические нарушения головы и шеи. Для больных характерны патологии мочеполовой системы, врожденные пороки сердца, ЖКТ, ЦНС и эндокринной системы.

Иногда первым проявлением данного заболевания являются опухоли. Наиболее распространенной опухолью у больных с АФ является плоскоклеточный рак кожи и слизистых оболочек головы и шеи с выраженной тенденцией к рецидиву, заболеваемость которым в 500-700 раз выше, чем среди населения в целом. Характерным отличием для этой формы рака является то, что он возникает в более раннем возрасте (20-40 лет), чаще всего локализуется в полости рта и плохо поддается терапии [9].

Наряду с этим люди с АФ подвержены повышенному риску вторичного рака кожи и мочеполовых путей.

### **Осложнения**

Одним из основных осложнений является депрессия иммунной системы (обусловленная нарушением дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки красного костного мозга), проявляющаяся развитием частых ангин, бронхитов, герпеса и сепсиса. У больных АФ резко (в 500 раз в сравнении со здоровыми людьми) возрастает риск развития острого миелобластного лейкоза.

Из-за формирующейся тромбоцитопении у больных АФ нарушается свертываемость крови, приводя к массивным неконтролируемым кровотечениям и развитию ДВС-синдрома.

### **Диагностика**

Диагностика АФ проводится на пре- и постнатальном периодах.

1. Пренатальная диагностика включает как:

а) неинвазивные методы – УЗИ плода, на которой выявляют задержку роста, дефекты формирования опорно-двигательного аппарата (микроцефалию, поли- и синдактилию) и нарушение полового развития (гипогенитализм, транспозицию полового члена и мошонки) [4];

б) инвазивные методы, в частности – исследование ворсинок хориона (биопсия) [8].

Пренатальная диагностика проводится в семьях, где ранее уже были установлены патологические мутации.

2. Постнатальная диагностика.

Основным методом диагностики АФ является цитогенетический метод (секвенирование), заключающийся в установлении последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК [1], [12].

### **Профилактика**

Для профилактики анемии Фанкони проводится медико-генетическое консультирование пар, планирующих беременность и входящих в группу риска, позволяющее точно рассчитать вероятность возникновения заболевания у плода. При положительном результате будет предложено искусственное прерывание беременности.

### **Принципы терапии АФ**

1. Этиотропное лечение на данный момент считается практически невозможным, так как можно добиться только снижения скорости разрушения костного мозга, а не его полного восстановления.

2. Патогенетическое лечение включает в себя:

а) гормонотерапию:

- андрогены (оксиметолон, станазол, оксандролон) – для стимуляции эритроцитопоэза и тромбоцитопоэза,

- кортикостероиды – для стимуляции лейкопоэза;

б) трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (аллогенного костного мозга, стволовых клеток пуповинной крови) – при тяжелой форме анемии [6].

3. Симптоматическое лечение включает в себя:

а) переливание донорских компонентов (эритроцитарная и тромбоцитарная массы);

б) применение обезболивающих, жаропонижающих лекарственных средств, антибиотиков;

в) проведение плазмафереза и лимфоцитафереза.

### **Прогноз**

Продолжительность жизни зависит от степени поражения функции костного мозга и, как правило, непродолжительна. Изредка пациенты доживают до 30-40 лет, но большая смертность приходится на детский возраст,

объясняющаяся развитием тяжелой анемии или злокачественными перерождениями [2].

Общий прогноз неблагоприятный, но при своевременном проведении трансплантации костного мозга и грамотном лечении прогноз выздоровления и улучшения состояния существенно возрастают, что значительно увеличивает продолжительность жизни.

#### **Выводы.**

Таким образом, установлено, что АФ является моногенным заболеванием, в возникновении которого решающая роль отводится наследственной предрасположенности, но для клинического проявления необходимо воздействие множества факторов. Патогенез развития данного заболевания довольно сложен и полностью до конца не изучен.

#### **Литература**

1. Панферова, А. В. Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы / А. В. Панферова, Н. М. Тимофеева, Ю. В. Ольшанская // Онкогематология. – 2016. – № 11 – С. 76-83.
2. Рыбас, А. В. Апластическая анемия / А. В. Рыбас // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 45-49.
3. Шарапова, С. О. Анемия Фанкони у детей: клиническая характеристика и спектр вариаций в гене FANCA / С. О. Шарапова, А. С. Романцова, А.В. Тарасова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 5. – С. 93-95.
4. Killick, S. B. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia / S. B. Killick, N. Bown, J. Cavenagh [et al.] // Br. J. Haematol. – 2016. – Vol. 172, № 2. – P. 187-207.
5. Kitao, H. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response / H. Kitao, M. Takata // Int. J. Hematol. – 2011. – Vol. 93, № 4. – P. 417-424.
6. Gene Therapy for Fanconi Anemia in Seattle: Clinical Experience and Next Steps / A. Jennifer, P. Becker, D. Chandrasekaran [et al.] // Blood. – 2016. – P. 128-3510.
7. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations / M. Castella, R. Pujol, E. Callén [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 14. – P. 3759-3769.
8. Fanconi Anemia: Guidelines for diagnostic and management. Fourth edition 2014 Fanconi Anemia Research Fund, Inc., Eugene, Oregon, 2014.
9. Founder haplotype analysis of Fanconi anemia in the Korean population finds common ancestral haplotypes for a FANCG variant / J. Park, M. Kim, W. Jang [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 79, № 3. – P. 153-161.
10. Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells / R. Ceccaldi, K. Parmar, E. Mouly [et al.] // Cell Stem Cell. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 36-49.
11. Briefreport: human pluripotentstem cell models of fanconi anemia deficiency reveal an important role for fanconi anemia proteins in cellular

reprogramming and survival of hematopoietic progenitors / S. K. Yung, K. Tilgner, M. H. Ledran [et al.] // *Stem. Cells.* – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 1022-1029.

12. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and PCR-Based Sanger Sequencing / J. J. Gille, K. Floor, L. Kerkhoven [et al.] // *Anemia.* – 2012. – 2012. – P. 1-14.

СОЛОВЬЕВА В.А.<sup>1</sup>, СОЛОВЬЕВА Н.В.<sup>2</sup>, ИШЕКОВ Н.С.<sup>1</sup>

**ЗНАЧИМОСТЬ АПОБЕЛКОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НАРУШЕНИЯХ  
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ**

*Кафедра биологии и биотехнических систем<sup>1</sup>*

*Северный (Арктический) федеральный университет, г. Архангельск*

*Кафедра патофизиологии<sup>2</sup>*

*Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск*

SOLOVIEVA V.A., SOLOVIEVA N.V., ISCHEKOV N.S.

**THE SIGNIFICANCE OF APO PROTEINS AND FATTY ACIDS IN LIPID  
METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH ALCOHOL  
DEPENDENCE SYNDROME**

*Department of Biology and Biotechnical Systems Northern (Arctic) Federal  
University, Russia, Arkhangelsk*

*Department of Pathological Physiology*

*Northern State Medical University, Arkhangelsk*

**Введение.** Наиболее частым видом нарушений липидного обмена является атерогенная дислипидемия. Как правило, она проявляется «липидной триадой»: гипертриглицеридемией, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и повышением фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)[4]. Известна прогностическая значимость этих параметров в развитии ишемической болезни сердца, однако данные не однозначны, что не позволяет адекватно оценить значение некоторых липидных маркеров риска развития атеросклероза [1]. В то же время, высокий уровень холестерина – не единственный и далеко не главный фактор, ответственный за развитие патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности, инфаркта миокарда [3].

Метаболизм этанола способствует нарушению липидного обмена [2]. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении алкогольной зависимости, остаются недостаточно изученными многие аспекты изменений липидного обмена у лиц с алкогольной зависимостью, как имеющих сформированный диагноз синдрома зависимости от алкоголя (СЗА), так и находящихся в группе наркологического риска [5].

Поиск более специфичных и чувствительных тестов оценки липидного спектра приводит к аполипопротеинам, представляющим перспективную альтернативу существующим методом выявления дислипидемии [10] и жирных кислот (ЖК)[9]. Избыток в пище насыщенных жирных кислот (НЖК) способствует повышению холестерина ЛПНП. Напротив, увеличение

потребления полиненасыщенных (ПНЖК), особенно  $\omega$ -3, уменьшает риск развития атеросклероза и возникновения заболеваний ССС. У пациентов с заболеваниями ССС часто наблюдается высокое содержание  $\omega$ -6 и низкое –  $\omega$ -3 ПНЖК [6,7]. Однако сведений о содержании в сыворотке крови аполипопротеинов и ЖК у пациентов СЗА не достаточно, что и обуславливает необходимость их изучения и уточнения роли в нарушениях липидного обмена.

**Цель работы:** установить роль апобелков и ЖК в нарушениях липидного обмена у пациентов СЗА.

#### **Материал и методы**

Обследовано 208 мужчин, проживающих в г. Архангельск, ср. возраст  $42,3 \pm 1,1$  г., в т.ч. I гр. - 96 чел. – с СЗА второй стадии, ср. возраст  $41,52 \pm 1,68$  г., находившихся на лечении в наркологическом отделении; II гр. - 112 чел. - практически здоровые (ПЗ) лица во время профосмотров, ср. возраст  $43,57 \pm 1,43$  г. В сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим и турбидиметрическим методами содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПНП, ЛПВП, апо-А и апо-В апобелки, рассчитывали соотношение апо-В/апо-А. Методом газожидкостной хроматографии определяли НЖК, мононенасыщенные (МНЖК), ПНЖК. Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 20.0. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При проведении факторного анализа использовали метод главных компонент.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У лиц с СЗА наблюдалось увеличение содержание ОХ на 12,5% ( $p=0,002$ ) и ЛПВП – на 37,3% ( $p<0,001$ ), но более низкое содержание ТГ – на 25,7% ( $p=0,009$ ), атерогенной фракции ЛПНП – на 17,1% ( $p=0,004$ ) по сравнению с ПЗ. Содержание апо-А, входящих в состав ЛПВП, у лиц с СЗА было ниже на 60,1% ( $p=0,03$ ), тогда как апо-В – выше на 56,4% ( $p=0,04$ ) по сравнению с ПЗ. Соотношение апо-В/апо-А, более полно отражающее содержание апо-А и апо-В [8], у лиц с СЗА в 2,6 раза ( $p=0,001$ ) превышало данный параметр у ПЗ. Обнаружено низкое содержание НЖК-пентадекановой – на 28,0% ( $p=0,032$ ), маргариновой – на 39,03% ( $p=0,0001$ ), концентрация которых часто бывает повышена при заболеваниях ССС. Следует отметить, что содержание основных НЖК, входящих в состав ТГ, - пальмитиновой и стеариновой – не отличалось от ПЗ лиц. Среди МНЖК установлено пониженное содержание миристоолеиновой – на 18,87% ( $p=0,001$ ), тогда как концентрация пальмитоолеиновой – на 38,59% ( $p=0,0001$ ) была выше, чем у ПЗ. Содержание олеиновой кислоты не отличалось от ПЗ лиц. У наркологических больных суммарное содержание ПНЖК было значимо ниже – на 18,08% ( $p=0,004$ ), чем у ПЗ; при этом суммы  $\omega$ -6 ЖК – на 19,88 ( $p=0,005$ ) и  $\omega$ -3 – на 55,46% ( $p=0,008$ ) также были ниже, чем у ПЗ. У наркологических пациентов отмечено низкое содержание линолевой – на 25,57% ( $p=0,01$ ), арахидоновой – на 54,29% ( $p=0,001$ ) ЖК. Содержание  $\omega$ -3 ПНЖК у лиц с СЗА оказалось ниже, чем у ПЗ за счет  $\alpha$ -линоленовой – на 37,17% ( $p=0,025$ ), эйкозопентаеновой (ЭПК) – на 13,14% ( $p=0,002$ ), докозогексаеновой (ДГК) – на 63,67% ( $p=0,001$ ).

При проведении факторного и корреляционного видов анализа было показано, что наибольшие нагрузки в составе 1 фактора у ПЗ лиц приходятся на «традиционные» параметры липидного обмена (ЛПОНП (0,732), ЛПНП (0,529)) + НЖКмиристиновая (0,894), пальмитиновая (0,891), маргариновая (0,838), стеариновая (0,783) + МНЖК пальмитоолеиновая (0,831), олеиновая (0,931) + ПНЖК (омега-6:линолевая (0,514), омега-3 – линоленовая (0,745)). 2 фактор составили трансминазы (АСТ (0,902), АЛТ (0,858), ГГТ (0,803)). Содержание трансминаз соответствовало физиологическим значениям, что говорит об адекватном функционировании печени. Имели место корреляции АСТ с АЛТ ( $r=0,454$ ;  $p=0,0001$ ) и ГГТ ( $r=0,249$ ;  $p=0,015$ ). 3 фактор включал ПНЖК: омега-6 линолевою (0,686), арахидоновую (0,856), омега-3 ЭПК (0,645), ДГК (0,888). Были выявлены корреляции ТГ с миристиновой ( $r=0,649$ ;  $p=0,0001$ ), пентадекановой ( $r=0,469$ ;  $p=0,0001$ ), пальмитиновой ( $r=0,581$ ;  $p=0,0001$ ), маргариновой ( $r=0,560$ ;  $p=0,0001$ ), стеариновой ( $r=0,551$ ;  $p=0,0001$ ), миристоолеиновой ( $r=0,448$ ;  $p=0,0001$ ), пальмитолеиновой ( $r=0,529$ ;  $p=0,0001$ ), олеиновой ( $r=0,647$ ;  $p=0,0001$ ), линолевой ( $r=0,425$ ;  $p=0,0001$ ), линоленовой ( $r=0,484$ ;  $p=0,0001$ ), ДГК ( $r=0,245$ ;  $p=0,005$ ). Можно считать, что у ПЗ лиц происходит встраивание НЖК в структуру ТГ. Установлены взаимосвязи омега-6 ПНЖК линолевой с арахидоновой ( $r=0,333$ ;  $p=0,0001$ ), омега-3 линоленовой ПНЖК с ЭПК ( $r=0,501$ ;  $p=0,0001$ ) и с ДГК ( $r=0,496$ ;  $p=0,0001$ ). Это свидетельствует о том, что у ПЗ лиц происходит процесс образования ЖК из их предшественников: из омега-6 линолевой ЖК образуется арахидоновая; из омега-3 линоленовой - ЭПК и ДГК. Следовательно, можно предположить адекватное функционирование ферментов элонгаз и десатураз.

У лиц с СЗА 1 фактор, в отличие от ПЗ, составляли аполипопротеины + НЖК + МНЖК + ПНЖК. Так, в этот фактор входили аполипопротеины (апоВ (0,691) и соотношение апоВ/апоА (0,678), НЖК пентадекановая (0,900), маргариновая (0,523), стеариновая (0,792), МНЖК пальмитоолеиновая (0,587), ПНЖК омега-6 линолевая (0,652), арахидоновая (0,891), омега-3 линоленовая (0,750), ЭПК (0,841), ДГК (0,644). Во 2 факторе НЖК + МНЖК + ПНЖК оказались НЖК: миристиновая (0,714), пальмитиновая (0,859), МНЖК пальмитоолеиновая (0,636), олеиновая (0,831), ПНЖК (0,527) линолевая. 3 фактор – традиционные параметры липидного обмена - ЛПОНП (0,856), ЛПВП (-0,640), ТГ (0,856). В отличие от ПЗ лиц у наркологических пациентов не было выявлено корреляций ТГ с НЖК. ПНЖК обнаружили взаимосвязи омега-6 линолевой с арахидоновой ( $r=0,708$ ;  $p=0,0001$ ); омега-3 ЭПК (C20:5т3) с ДГК (C22:6т3) ( $r=0,641$ ;  $p=0,0001$ ), но отсутствовали корреляции линоленовой кислоты с ЭПК и ДГК. По-видимому, происходит процесс образования омега-6 ЖК из их предшественников, но отсутствие корреляций ЭПК и ДГК с линоленовой свидетельствует о нарушении образования этих ЖК из их предшественницы – линоленовой. Происходит конкурентная «борьба» за ферменты десатуразы и элонгазы. Они используются для процессов преобразования  $\omega$ -6 ЖК, а не  $\omega$ -3. Выявленный дисбаланс  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК указывает на нарушение синтеза про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием уменьшения синтеза противовоспалительных, что

может играть роль в развитии и потенцировании повреждения сосудистой стенки и атеросклероза.

**Выводы.** Таким образом, при СЗА при высоком уровне содержания ОХ, ЛПВП, но низкой концентрации ТГ, ЛПНП, выявлено низкое содержание апо-А, входящих в ЛПВП, высокая концентрация апо-В, содержащихся в ЛПНП, и соотношения апо-В/апо-А, что свидетельствует о скрытых изменениях липидного обмена. Низкое содержание суммы ПНЖК и дисбаланс  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 указывают на нарушение синтеза про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием уменьшения синтеза противовоспалительных, что может играть роль в развитии и потенцировании повреждения сосудистой стенки и атеросклероза. Данные факторного и корреляционного анализа подтверждают значимость определения апобелков и ЖК, особенно  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК в качестве маркеров ранних нарушений липидного обмена при СЗА.

### Литература

1. Аполипопротенин В100 и липопротеид (а) как факторы риска развития острого инфаркта миокарда / Г. Г. Арабидзе, А. И. Ипатов, О.В. Полякова и др. // Клиническая фармакотерапия. – 2005. – № 14. – С. 87-89.
2. Драпкина, О. М. Атерогенная дислипидемия и печень / О. М. Драпкина, Е. Л. Буеверова, В. Т. Ивашкин // Атеросклероз и дислипидемия. – 2010. – № 1. – С. 25-31.
3. Зайцева, Л. В. Баланс полиненасыщенных жирных кислот в питании / Л. В. Зайцева, А. П. Нечаев // Пищевая промышленность. – 2011. – № 11. – С. 56-59.
4. Звенигородская, Л. А. Роль модифицированных липопротеинов в развитии атерогенной дислипидемии / Л. А. Звенигородская, А. А. Чурикова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерологии. – 2011. – № 11. – С. 73-78.
5. Мордовский, Э. А. Алкогольный анамнез и фактор места наступления смерти: роль в смертности от ведущих заболеваний сердечно-сосудистой системы / Э. А. Мордовский, А. Г. Соловьев, А. Л. Санников // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 9. – С. 26-33.
6. Осипенко, А. Н. Жирные кислоты и их альдегиды как участники атеросклеротического процесса / А. Н. Осипенко // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 122-126.
7. Пищевые жирные кислоты. Влияние на риск болезней системы кровообращения / Н. В. Перова, В. А. Метельская, Е. И. Соколова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7. – С. 620-627.
8. Роль насыщенных жирных кислот в нарушениях липидного обмена у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя / В. А. Соловьева, С. Н. Лейхтер, Н. В. Соловьева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 20, № 9. – С. 93-97.
9. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев / В. Н. Титов, А. В. Ариповский, С. И. Каба [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2012. – № 7. – С. 3-8.

10. Шаханова, А. Т. Роль дислипидемия, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии. Обзор литературы / А. Т. Шаханова, Д. К. Кожаметова, А. У. Нуртазина // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 2. – С. 144-158.

СПЕВАК Е.М.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БИСФОСФОНАТНОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ**

*Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
Ставропольского государственного медицинского университета,  
г. Ставрополь*

Научный руководитель – д.м.н., доцент Д.Ю. Христофорандо

SPEVAK E.M.

## **MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF BISPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAW**

*Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery  
Stavropol State Medical University, Stavropol*

Supervisor: MD, Associate Professor D.Y. Hristoforando

**Введение.** Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) – лекарственное поражение челюстных костей, которое возникает при приеме бисфосфонатов и протекает как атипичный остеомиелит[5]. Бисфосфонаты – препараты антирезорбтивного действия, применяющиеся для лечения целого ряда заболеваний: остеопороз, метастатическое поражение костей скелета, болезнь Педжета, несовершенный остеогенез и др. [2]. Назначение их происходит повсеместно в мире и не имеет тенденции к снижению, что в свою очередь приводит к увеличению количества пациентов с остеонекрозом. Лечение БОНЧ является непростой задачей для врачей стоматологов и челюстно-лицевых хирургов ввиду того, что на настоящий момент клинические рекомендации по БОНЧ в нашей стране отсутствуют [1,3].

**Цель исследования** – рассмотреть и обобщить современные подходы к лечению бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

### **Материалы и методы**

Проанализированы основные позиционные документы по БОНЧ, принятые в США [6], Японии [7], Италии [4].

### **Результаты**

В протоколах, принятых в медицинских организациях США, Японии и Италии, каждой выделенной стадии соответствует стратегия лечения.

Рекомендации Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) по лечению БОНЧ (2014г.).

Группа риска. В этой группе специальное лечение не показано, необходимо обучение пациентов.

Стадия 0. Систематическое лечение: использование обезболивающих препаратов и антибиотиков.

Стадия 1. При этой стадии показано полоскание полости рта антисептиками, клиническое наблюдение ежеквартально, обучение пациентов и наличие показаний для продолжения терапии бисфосфонатами.

Стадия 2. Полоскание полости рта антисептиками, симптоматическое лечение пероральными антибиотиками, контроль боли, санация для снятия раздражения тканей и борьбы с инфекцией.

Стадия 3. Полоскание полости рта антисептиками, антибактериальная терапия и обезболивание, хирургическая санация/резекция для длительного лечения инфекции и боли.

Японский союзный комитет по остеонекрозу челюсти (позиционный документ от 2017г.) несколько расширяет перечень манипуляций, проводимых для лечения БОНЧ.

Стадии 0 и 1. Применение противомикробных средств для полоскания рта, промывание свищей и пародонтальных карманов, а также местное применение или инъекция местных антимикробных средств.

Стадия 2. Комбинация антимикробного ополаскивателя для рта и антисептических средств, при трудноразрешимых случаях: комбинация различных противомикробных агентов, долгосрочное использование внутримышечных и внутривенных антибиотиков, удаление секвестра, некрэктомия (кюретаж) и остеотомия.

Стадия 3. Удаление секвестров, некрэктомия, остеотомия, удаление зубов как источников инфекции, находящихся в оголенной/некротизированной кости, парентеральное питание, а также маргинальная или сегментарная резекция расширяющегося некротического очага кости.

Протокол итальянской организации Итальянского общества патологии полости рта и медицины SIPMO (2013г.) наиболее подробен и содержит большинство из известных на сегодня методик лечения БОНЧ, в т.ч. экспериментальных, а также рекомендации по препаратам и сроки диспансеризации пациентов.

*Стадия 1 (очаговый остеонекроз)*

I. Стандартный протокол: комбинированное медико-хирургическое лечение.

1. Денто-альвеолярная хирургия

- кюретаж кости, секвестрэктомия и / или фистулэктомия (местная/проводниковая анестезия) с использованием слизисто-надкостничных лоскутов для первичного закрытия хирургического участка, без натяжения;
- маргинальная резекция, (местная/проводниковая анестезия): удаление альвеолярного гребня (альвеолярного отростка), сглаживание костных краев, первичное закрытие хирургического участка слизисто-надкостничными лоскутами, без натяжения. Показания: рецидив БОНЧ после кюретажа кости.

Рекомендуется: использование пьезохирургии и лазерной хирургии, чтобы уменьшить травматизм костной ткани и слизистой оболочки полости рта.

2. Антисептическая терапия

- стадия 1a (отсутствие нагноения): 0,2% р-р хлоргексидина спиртового (2 полоскания в сутки) со дня операции до заживления места операции

- стадия 1б (наличие нагноения): 0,2% р-р хлоргексидина спиртового (2 полоскания в сутки), начать за неделю до операции и продолжать до заживления места операции

### 3. Периоперационная системная антибактериальная терапия

- Стадия 1а (отсутствие нагноения): амоксициллин с клавулановой кислотой или сультамициллин, дополнительно с метронидазолом. У пациентов с аллергией на пенициллин рекомендуются эритромицин, клиндамицин или ципрофлоксацин. Способ введения: per os. Продолжительность: со дня операции в течение 7-10 дней до заживления места операции

- Стадия 1б (наличие нагноения): те же препараты. Продолжительность: за 1 неделю до операции и продолжать в течение 7-10 дней до заживления места операции

### 4. Периоперационная отмена бисфосфонатов

Рекомендуется приостановить прием бисфосфонатов с момента операции до заживления тканей (4-6 недель).

Послеоперационный контроль: контрольный визит в 1-3-6-12 месяцев. Рентгенологический контроль в 6 и 12 месяцев. В случае выздоровления пациент попадает в группу наблюдения.

### II. Альтернативный протокол: нехирургическая медицинская терапия.

Следует рассматривать после отказа пациента либо при невозможности применения стандартного протокола. Нехирургическая медицинская терапия состоит из поддерживающей антисептической терапии 0,12% р-ром хлоргексидина биглюконата (2 полоскания/день в течение 7 дней в месяц) и антибактериальной терапии в соответствии со стадией 1б, которая начинается с появления боли и нагноения и продолжается в течение 7-10 дней, а также применение экспериментальных методик (озонотерапия, лазер, гипербарическая кислородная терапия).

### *Стадия 2 (диффузный остеонекроз)*

I. Стандартный протокол: комбинированное медико-хирургическое лечение.

#### 1. Резекционная хирургия

- маргинальная резекция (как для стадии 1)

Показания: остеонекроз нижней челюсти

- сегментарная резекция (общая анестезия): иссечение на всю толщину кости, в том числе надкостницы. Доступ: внутриротовой для верхней челюсти, вне- и внутриротовой (комбинированный) для нижней челюсти. Особенности: сохранение мягких тканей (слизистых оболочек и кожи) в месте резекции костной ткани; реконструкция нижней челюсти с титановой пластиной в случае субтотальной резекции; костный аутооттрансплантат малоберцовой кости (васкуляризированный) в случае мандибулэктомии; реконструкция верхней челюсти с клапаном Vichat для разделения полости рта и полости носа; реконструкция с васкуляризированным лоскутом малоберцовой кости в случае удаления мезоструктуры; предоперационная оценка полей резекции (МСКТ, МРТ); отдельное гистологическое исследование полей резекции.

Показания: остеонекроз верхней челюсти, рецидив БОНЧ после предельной маргинальной резекции челюсти.

Рекомендуется: использование пьезохирургии и лазерной хирургии для уменьшения травматизации кости

2. Антисептическая терапия

- стадия 2а (отсутствие нагноения): как при стадии 1а
- стадия 2б (наличие нагноения): как при стадии 1б

3. Периоперационная системная антибактериальная терапия

• Стадия 2а (отсутствие нагноения): сульбактам/ампициллин или цефтриаксон, дополнительно с метронидазолом. У пациентов с аллергией на пенициллин рекомендуются эритромицин, клиндамицин или ципрофлоксацин. Способ введения: внутривенный и внутримышечный. Продолжительность: та же, что при 1а

• Стадия 2б (наличие нагноения): предоперационно – амоксициллин с клавулановой кислотой или сультамициллин, дополнительно с метронидазолом, пери/послеоперационно – сульбактам/ампициллин или цефтриаксон. Продолжительность: за 1 неделю до операции и продолжать в течение 7-10 дней до заживления места операции

4. Периоперационная отмена бисфосфонатов

Та же, что для стадии 1.

Послеоперационный контроль: тот же, что для стадии 1.

II. Альтернативный протокол: нехирургическая медицинская терапия.

Тот же, что для стадии 1.

*Стадия 3 (осложненный остеонекроз)*

I. Стандартный протокол: комбинированное медико-хирургическое лечение.

1. Резекционная хирургия

сегментарная резекция (общая анестезия): как при стадии 2.

Показания: рецидив БОНЧ у пациентов со стабилизацией основного онкологического заболевания (на основании заключения онколога)

2. Антисептическая терапия - как для стадии 2б.

3. Периоперационная системная антибактериальная терапия

Та же, что для стадии 1.

Послеоперационный контроль: тот же, что для стадии 1.

II. Альтернативный протокол: нехирургическая медицинская терапия.

Тот же, что для стадии 1.

Таким образом, способы лечения БОНЧ можно условно разделить на 3 группы: консервативные, хирургические и экспериментальные методики.

К консервативным относится курсовое использование различных антисептиков и антибиотиков, ежедневная обработка очагов поражения костной ткани растворами антисептиков, а также тщательное соблюдение гигиены полости рта.

Хирургические методы в настоящее время стали применяться более широко, поскольку появляются сообщения о накопленных положительных результатах радикального лечения по сравнению с ограниченной хирургической обработкой дефектов и/или консервативным лечением. Сегодня при БОНЧ рекомендуются разные варианты лечения: некрэктомия, секвестрэктомия, резекция челюсти, в том числе паллиативное лечение - вскрытие и дренирование

гнойных очагов, выполнение иммобилизации при патологических переломах челюстей.

В отношении резекции челюсти рассматривается как более щадящий подход, заключающийся в устранении только видимо пораженной кости, так и более радикальный, который предусматривает границу резекции по здоровой кости и реконструктивно-пластический компонент.

В последние годы наметилась тенденция по расширению показаний для использования многих методик лечения у онкологических больных. Поэтому стало возможным применение у данной группы пациентов экспериментальных методик лечения БОНЧ: КВЧ-терапии, озонотерапии, лазеротерапии, гипербарической оксигенации, экзогенной NO-терапии. В литературе описаны работы по применению трансплантации костного мозга и стволовых клеток в очаги некроза, использованию обогащенной тромбоцитарной плазмы, токоферола и пентоксифиллина.

С 2007 г. появились сообщения об использовании в комплексной терапии БОНЧ терипаратида - рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона, который в настоящее время применяется для лечения остеопороза у мужчин и женщин подкожно в область бедра или живота, 1 раз в день, в дозе 20 мкг (максимальная продолжительность лечения – 18 месяцев).

Использование данного препарата комбинировалось с антибиотиками пенициллинового ряда, хирургическим вмешательством в виде секвестрэктомии и консервативной обработкой очагов поражения раствором хлоргексидина. В исследовании было отмечено, что на фоне приема терипаратида быстрее образовывались секвестры, и после их хирургического удаления происходила эпителизация дефектов. Авторы связывают этот эффект с тем, что терипаратид способствует дифференцировке бластных клеток в остеобласты, подавляет апоптоз остеобластов и способствует укреплению костной ткани, а также стимулирует активность остеокластов через мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли – RANKL expression<sup>17</sup>. За счет этого нормализуется метаболизм костной ткани, которая восстанавливает свою способность отторгать некротизированные фрагменты кости. Сроки заживления, по данным исследователей, составляли в среднем от 7 до 12 месяцев от начала приема препарата.

В настоящее время большую популярность набирает комплексный подход к лечению БОНЧ, который совмещает и использует по показаниям множество методик с разной степенью эффективности.

### **Обсуждение**

Выбор тактики лечения БОНЧ зависит от множества переменных факторов, к которым относят возраст больного, тяжесть основного заболевания, стадию некроза, наличие сопутствующей патологии. В настоящее время разработаны различные протоколы лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей, которые направлены на борьбу с уже имеющимися проявлениями некроза, а также его осложнениями.

### **Выводы.**

Учитывая отсутствие единого алгоритма, считаем, что наиболее перспективной тактикой лечения БОНЧ является персонализация, знание и сочетание различных методик для каждого конкретного пациента.

#### **Литература**

1. Заславская, Н. А. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносумаб») / Н. А. Заславская, А. Ю. Дробышев, А.Г. Волков // *Cathedra*. – 2014. – № 47. – С. 32-34.
2. Виноградова, Н. Г. Распространенность и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей / Н. Г. Виноградова, К. В. Львов, М. П. Харитоновна // *Проблемы стоматологии*. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 38-42.
3. Фомичев, Е. В. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей / Е. В. Фомичев, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 1 (69). – С. 3-8.
4. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione (by SICMF – SIPMO) / A. Bedogni, G. Campisi, A. Agrillo [et al.] // *Padova : CLEUP sc – Coop. Libreria Editrice Università di Padova*, 2013.– 151 с.
5. Khan, A. A. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus / A. A. Khan, A. Morrison, D. A. Hanley // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 3-23.
6. Ruggiero, S. L. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update / S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, J. Fantasia // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 72, № 10. – P. 1938-1956.
7. Yoneda, T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw / T. Yoneda, T. Hagino, H. Sugimoto // *J. Bone Miner. Metab.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 6-19.

ТРУСОВА А.Д.

### **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЕРЕЖИВАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЗАЦИИ**

*Кафедра клинической психологии*

*Рязанского государственного медицинского университета*

*им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань*

Научный руководитель – к.п.н. А.Г. Фаустова

TRUSOVA A.D.

### **A MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF EXPERIENCE OF PSYCHOLOGICAL TRAUMATIZATION**

*Department of Clinical Psychology*

*Ryazan State Medical University, Ryazan*

Supervisor: PhD A.G. Faustova

**Введение.** Проблема исследования психологической травмы давно интересует научное общество. Однако раньше фокус внимания ученых был преимущественно направлен на анализ посттравматического стресса, связанного с участием в боевых действиях или террористических актах.

В настоящее время интерес представляет изучение причин или источников происхождения психологической травмы. Люди, пребывая в условиях современного сообщества, все чаще подвергаются насилию не только и не столько со стороны террористов, сколько со стороны своего ближайшего окружения, испытывают влияние негативных факторов, угрожающих здоровью и жизни. Стресс могут вызвать события как психологического, так и физического характера. Утрата близких людей, измены, предательства, эмоциональное пренебрежение, а также физическое насилие, сексуальные надругательства – это немногочисленные примеры событий, которые становятся колоссальным стрессом, и оставляют яркий отпечаток на личностном и социальном функционировании субъекта.

Количество людей, испытавших психотравмирующее воздействие приводится во многих статистических сводках. Одним из самых крупных исследований последних лет является исследование Kessler R. C. и его коллег. Ими опрошено почти 69000 участников из разных стран и выявлено, что 70% респондентов имели опыт одного и нескольких травматических событий в различных областях (насилие, ДТП, пренебрежение). 75% указывали, что переживали больше одной психотравмы, в среднем около 5 [21].

Не только для ученых, но и для практикующих специалистов особую сложность представляет отсутствие единого и непротиворечивого определения феномена психологической травмы. Помимо этого, существует сравнительно небольшое количество исследований, касающихся взаимосвязи возраста психологической травматизации и последствий, которая она оказывает на личность в будущем. По большей части современные исследования в этой области ограничиваются описанием переживаний пострадавших, что располагает к размышлениям в этой области и формированию гипотез.

В настоящей статье мы будем опираться на определение В.Д. Менделевича о том, что «психотравма – это жизненные события и ситуации, затрагивающие значимые стороны существования человека» [15].

На данном этапе исследования вопроса психологической травмы, представлено множество её классификаций по различным основаниям. Одна из них принадлежит Ф. Рупперту. В своей теории автор отмечает, что травма по большей части представляет собой социальное явление, и исходя из этого основанием для классификации выступают типы неразрешенных эмоциональных конфликтов. Выделяются следующие 4 типа:

1. Экзистенциальные психологические травмы, к которым относятся ситуации различных форм насилия, ситуации угрозы жизни и здоровью человека.

2. Травмы потери – сюда следует отнести широкий спектр ситуаций от утраты близкого человека до потери значимого условия жизни.

3. Травма отношений – изначально в данной категории рассматривались травмы, которые связаны с нарушением удовлетворения первичных

потребностей ребенка в привязанности. Чуть позже к этой группе стали относить любые нарушения эмоциональных связей, такие как предательство, измена, отвержение.

4. Травмы системных отношений напрямую связаны с системой общественных или семейных отношений. Данный тип связан с ситуациями, когда все члены системы оказываются подвержены влиянию психотравмирующего события, произошедшего из-за действий конкретного члена этой системы.

Травмы могут быть получены на различных этапах жизни человека. Несмотря на то, что выявлены обобщенные закономерности влияния психотравмирующего события, на каждом индивиде перенесенная психологическая травма сказывается по-своему. Чаще последствия психологической травматизации охватывают эмоциональную сферу субъекта, в особенности это относится к непроработанным, болезненным эмоциональным переживаниям из детства. В исследовании Н.Н. Казымовой подтверждается предположение о том, что, чем больше было травматических событий в прошлом, тем интенсивнее актуальное переживание травматического события в настоящем. Другими словами, психологическая уязвимость для воздействия новых стрессоров повышается.

В исследовании Н.Е. Харламенковой показано, что вне зависимости от возраста наиболее травмирующими событиями для индивида являются известия о серьезной травме; эмоциональное оскорбление или пренебрежение; эмоциональные нарушения у близких [20]. Н.Н. Казымовой выявлены основные психотравмирующие события в период ранней взрослости, среди которых: смерть близкого человека (31%), ДТП (15%), риск возникновения соматических заболеваний или получение травм (9%) [8]. Н.В. Тарабрина отмечает, что для периода средней взрослости наиболее стрессогенными событиями выступают оскорбления и унижения личности, в то время как для поздней взрослости – переживание потери близкого, осложненные соматические заболевания, психическое нездоровье близкого (употребление ПАВ, депрессии). При этом более травмирующими в период средней взрослости воспринимаются ситуации, которые носят случайный характер, а в период поздней взрослости – целенаправленный [19].

Особенности переживания экзистенциальных травм. Данная категория включает ситуации угрозы жизни и здоровью, в том числе – насилие (физическое, сексуальное, психологическое).

В работе С.С. Даренских и А.А. Труновой описаны психологические последствия пережитого в детстве физического насилия в родительской семье. Было выявлено, что юношам и девушкам присуща эмоциональная возбудимость, тревожность, замкнутость, застенчивость и неуверенность в себе. Все эти характеристики оказывают непосредственное влияние на личностную эффективность, значимо снижая её [5]. М.В. Шавшаева в своем исследовании указывает, что для жертв насилия характерен запрет на проявление как позитивных, так и негативных эмоций.

Относительно ситуаций угрозы жизни и здоровью, следует отметить, что степень их воздействия также велика. Согласно исследованию Н.Н. Казымовой,

последствия такого психотравмирующего события, как ДТП не проходят бесследно, сохраняют свою актуальность даже спустя длительное время. При переживании последствий угрозы жизни от тяжелых заболеваний женщинам присущи выраженные симптомы обсессивно-компульсивного расстройства и повышенная враждебность [7].

Особенности переживания травм потери. Потеря близкого человека является одним из наиболее болезненных событий в жизни человека любого возраста. Помимо совладания с ситуацией горевания, многие переживают сильнейшие эмоциональные нарушения, у них отмечается психопатологическая симптоматика. В исследовании Е.А. Буриной и А.Ю. Добряковой выявлены различия между индивидами, переживающими нормальное и осложненное горе, по выраженности психопатологической симптоматики. Наиболее значимыми являются паранойяльность, враждебность, депрессия и фобии. Данные показатели свидетельствуют о том, что психотравмирующая ситуация настолько сильна, что даже после периода переживания горя, её последствия отражаются на психическом статусе [3]. В исследовании Н.Н. Казымовой и Н.Е. Харламенковой отмечается, что для группы людей, переживавших утрату близкого в связи с естественными причинами, более характерны такие эмоциональные последствия, как депрессия, гнев, а также снижение волевой регуляции. В это же время, для группы респондентов, чьи близкие погибли по неестественным причинам, более характерным является проявление психосоматических симптомов [9]. Среди эмоционально-психологических последствий переживания потери близкого в исследовании О.А. Митогуз выявлены ипохондрия, чрезмерный субъективизм в оценке окружающих, высокая потребность в актуализации своей индивидуальности [14].

В исследовании Н.Н. Казымовой выявлены гендерные особенности переживания потери близкого человека в период ранней зрелости. Так, для женщин более характерно проявление симптомов соматизации, депрессии, тревожности, интерперсональной чувствительности, паранойяльности и психотизма. У мужчин на первый план выходят проявления обсессивно-компульсивного расстройства. При этом со временем у женщин интенсивность переживаний может снижаться, для мужчин она остается прежней. По результатам исследования М.Е. Ворониной выявлено, что уровень психологического благополучия женщин среднего возраста, переживших потерю родителей, значимо ниже, чем у женщин, чьи родители живы. Такие женщины обладают предприимчивостью, могут противопоставлять себя группе, однако часто чувствуют неуверенность в межличностных отношениях [4].

Особое место среди психологических травм, возникающих в период зрелости, занимает «психотравма развода». В.А. Махов в своем исследовании показал, что эмоциональная сфера разведенных людей характеризуется понижением показателей позитивного аффекта и повышением показателей отрицательного аффекта, что является подтверждением факта наличия психотравмирующих обстоятельств. Помимо этого, выявлено, что ситуация развода является одинаково травмирующей как для мужчин, так и для женщин [12,13].

Разрыв отношений с близким человеком в любом возрасте является эмоционально сложной ситуацией. Значимыми здесь выступают критерии длительности и степени близости с партнером. О.А. Екимчик, Т.Л. Крюкова опубликовали исследование, в котором проведено сравнение переживаний, связанных с завершением отношений в подростковом возрасте и в периоде ранней взрослости. Для подростков характерны суицидальные мысли, высокая напряженность копинг-стратегий, внешне-обвинительная позиция. Для представителей ранней взрослости характерными являются эмоционально-ориентированный копинг и ориентация на привлечение к себе внимания [6].

Особенности переживания травм отношений. В исследовании Н.Е. Харламенковой проводилась оценка психологических последствий эмоционального пренебрежения и оскорблений. Так, если индивид в возрасте 25-45 лет пережил эмоциональное оскорбление и/или пренебрежение, то отмечается высокая вероятность проявления симптомов ПТС в позднем возрасте.

Помимо изменений в эмоционально-личностном плане, переживание психологических травм в детском возрасте часто отображается на формировании аутодеструктивного поведения (например, склонности к употреблению психоактивных веществ). В статье А.А. Мартыновой приводится исследование детских травм и их взаимосвязи с алкогольной зависимостью. Выявлено, что у мужчин с зависимостью намного чаще отмечались факты психологической травматизации в детстве. Среди психологических травм отмечались алкоголизация родителей, отстраненность, эмоциональное насилие [11].

Особенности переживания травмы семейных отношений. Семейные отношения всегда являются системой, «элементы» которой находятся в тесной взаимосвязи. В ситуациях, когда происходит какое-либо изменение в привычном образе жизни, оно затрагивает каждого члена семьи.

В своем исследовании С.Е. Лупко оценивает психологические особенности взрослых людей, переживших травматический опыт в детском возрасте. Им обозначены следующие категории: (1) смерть родителя в детстве; (2) деструктивное поведение одного из родителей по отношению к другому; (3) аутодеструктивное поведение родителей. Для респондентов из первой группы оказались характерными низкая контролируемость мира, средний уровень жизнестойкости; они сохраняют некий контроль над жизнью, но ситуации неопределенности у них вызывают страх. У тех респондентов, чьи родители демонстрировали деструктивные формы поведения, во взрослом возрасте проявились низкий уровень доверия к миру, малоценность собственного «Я»; они обладают низким уровнем жизнестойкости, нарушена способность к контролю. Респонденты, родители которых были склонны к аутодеструктивному поведению, также демонстрируют сниженный уровень жизнестойкости, что может компенсироваться чрезмерной обдуманностью поведения в различных ситуациях. Для второй и третьей группы характерно отсутствие позитивного самоотношения. В ходе исследования выявлено, что детские психотравмы оказывают непосредственное влияние на взрослого человека. Наибольшим психотравмирующим потенциалом обладают ситуации, связанные с деструктивным и аутодеструктивным поведением родителей [10].

Суицид – событие, которое значительно меняет функционирование семейной системы. При анализе такой психотравмирующей ситуации следует обращать внимание на тип суицида, кто из членов семьи его совершил и при каких обстоятельствах. Е.В. Борисоник в своей статье отмечает, что члены семьи после суицида родственника могут становиться более подозрительными, у них часто отмечаются переживания тревожно-депрессивного спектра [1]. Совместно с А.Б. Холмогоровой было проведено исследование психологического состояния членов семьи, чьи родственники совершили различные формы суицида. Были получены следующие данные: 70% родственников испытывали симптомы депрессии, при этом тревога выявлена всего у 30%. Выраженность депрессивных переживаний выше у респондентов, чьи родственники завершили суицид. Независимо от формы суицида, уровень жизнестойкости у респондентов снижен – самые низкие показатели наблюдались у родственников, чьи близкие многократно повторяли свои попытки уйти из жизни [2].

М.А. Одинцовой было проведено исследование преодолевающих стратегий у людей со схожим психотравмирующим опытом. Группы наркозависимых и здоровых респондентов были разделены на группы согласно классификации Ф. Рупперта. В ходе исследования выявлено, что чаще всего в данной выборке встречаются травмы отношений. Наиболее давними, которые оказывают значимое влияние на протяжении долгого времени, выступают экзистенциальные травмы и травмы потерь. Трудностями для их преодоления выступают пассивные копинг-стратегии, а также использование игровой роли жертвы. К снижению уязвимости приводит повышение жизнестойкости у указанных групп. Для группы с травмами отношений наиболее характерным является защитное поведение. Отмечается некоторые противоречия в поведении – стремление к избеганию отношений сочетается со стремлением к социальным контактам. Наиболее тяжело переживается травма системных отношений, которая, по мнению автора исследования, укрепляет виктимный потенциал личности. Уровень стремления к социальным контактам напрямую взаимосвязан здесь с уровнем общей травматизации [16].

Психотравмирующие ситуации не проходят бесследно. Особое внимание научного сообщества привлекают психотравмирующие события, произошедшие в детстве, и то, какое влияние они оказывают на психическое здоровье и субъективное благополучие во взрослом возрасте. Е.А. Петрова подтверждает, что чем раньше произошло психотравмирующее влияние, тем больше искажаются когнитивные схемы оценки реальности. Такие взрослые часто могут использовать когнитивные схемы, которые применялись ими в детстве для контроля психотравмирующего воздействия [17,18].

Проведенный анализ особенностей переживания психологических травм различного генеза позволяет с уверенностью констатировать, что нарушения прослеживаются и на когнитивном, и на эмоциональном, и на поведенческом уровнях функционирования личности. Внушительный объем информации до сих пор требует систематизации, конкретизации стрессогенных и протективных факторов и последствий. В частности, это касается особенностей формирования личности индивида, перенесшего психологическую травму в детском возрасте.

*Исследование выполняется в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых – кандидатов наук (проект МК-1199.2020.6 «Генетические и поведенческие корреляты психологической устойчивости при психологических травмах»).*

### **Литература**

1. Борисоник, Е. В. Клинико-психологические последствия суицида для семьи жертвы / Е. В. Борисоник, Е. Б. Любов // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 25-41.
2. Борисоник, Е. В. Психологическое состояние членов семей, переживших разные формы суицида близкого человека (однократная попытка, хроническая социальность, завершённый суицид) / Е. В. Борисоник, А. Б. Холмогорова // Консультативная психология и психотерапия. – 2018. – Т. 26, № 1. – С. 56-75.
3. Бурина, Е. А. Клинико-психологические особенности лиц, переживших осложнённое горе / Е. А. Бурина, А. Ю. Добрякова // Петербургский психологический журнал. – 2018. – № 25. – С. 94-120.
4. Воронина, М. Е. Потеря родителей и психологическое благополучие женщины среднего возраста / М. Е. Воронина // Ярославский педагогический вестник. – 2017. – № 1. – С. 214-221.
5. Даренских, С. С. Психологические последствия пережитого насилия / С. С. Даренских, А. А. Трунова // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2020. – № 2 (18). – С. 227-233.
6. Екимчик, О. А. Психология совладания с завершением близких отношений / О. А. Екимчик, Т. Л. Крюкова // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2015. – № 4. – С. 117-125.
7. Казымова, Н. Н. Посттравматический стресс и предшествующий травматический опыт в раннем взрослом возрасте / Н. Н. Казымова // Общество: социология, психология, педагогика. – 2020. – № 12 (80). – С. 157-160.
8. Казымова, Н. Н. Психологические особенности переживания травматических событий в период ранней взрослости / Н. Н. Казымова, Д. А. Никитина // Психическое здоровье и образование : материалы докл. II Конгр. «Психическое здоровье человека XXI века», г. Москва, 5-7 октября 2018 г. – М., 2018. – С. 142-145.
9. Казымова, Н. Н. Тяжелые жизненные события и их психологические последствия: утрата или угроза потери близкого / Н. Н. Казымова, Н. Е. Харламенко // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2019. – № 2. – С. 96-102.
10. Лупко, С. Е. Мировоззренческие особенности жизненных отношений людей с детским опытом психотравм семейного происхождения разных типов / С. Е. Лупко // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2013. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mirovozzrencheskie-osobennosti-zhiznennyh-otnosheniy-lyudey-s-detskim-opytom-psihotravm-semeynogo-proishozhdeniya-raznyh-tipov> (дата обращения: 27.06.2021).

11. Мартынова, А. А. Связь детских психотравм с алкогольной зависимостью / А. А. Мартынова // Наука молодых. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 34-41.
12. Махов, В. А. Влияние психотравмы развода на изменение жизненной перспективы личности / В. А. Махов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Познание. – 2020. – № 5. – С. 49-52.
13. Махов, В. А. Гендерные особенности переживания психотравмы разводы / В. А. Махов // Проблемы современного педагогического образования. – 2020. – № 69-3. – С 295-298.
14. Митогуз, О. А. Анализ эмоционально-психологической особенности личности, пережившей потери близкого человека / О. А. Митогуз // Центральный научный вестник. Медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 10-13.
15. Михеева, А. В. Психическая травма в определениях и понятиях современных ученых / А. В. Михеева // Вестник РУДН. Серия : Вопросы образования: языки и специальность. – 2009. – № 2. – С. 142-148.
16. Одинцова, М. А. Преодолевающие стратегии поведения лиц, объединенных схожим травматическим опытом / М. А. Одинцова // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия : Философия, Психология, Педагогика. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 104-110.
17. Петрова, Е. А. Детские психотравмы: проблема отсроченного влияния на личность взрослого человека / Е. А. Петрова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – № 79. – С. 96-100.
18. Петрова, Е. А. Эмоциональное состояние взрослых, переживших в детстве психотравмирующие ситуации / Е. А. Петрова // Современный взгляд на будущее науки : материалы докл. межд. науч.-практ. конф., г. Челябинск, 28 октября 2015. – Уфа, 2015. – С. 226-228.
19. Посттравматический стресс и картина травматических событий в разные периоды взрослости / Н. В. Тарабрина, Н. Е. Харламенкова, Ю. В. Быховец [и др.] // Психологический журнал. – 2016. – Т. 37, № 6. – С. 94-108.
20. Харламенкова, Н. Е. Эмоциональное оскорбление и пренебрежение и его психологические последствия для личности в разные периоды взрослости / Н. Е. Харламенкова // Психология повседневного и травматического стресса: угрозы, последствия и совладание. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2016. – С. 193-214.
21. Trauma and PTSD in the WHO world mental health surveys / R. C. Kessler, S. Aguilar-Gaxiola, J. Alonso [et al.] // Eur. J. Psychotraumatol. – 2017. – № 8. – P. 1353383.

ФАКЕЕВА К.А.

**КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА.  
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии, вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева*

FAKEEVA K.A.  
**SKIN DISEASES AS A MANIFESTATION OF DYSBIOSIS.  
ATOPIC DERMATITIS.**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** В настоящее время проблема возникновения аллергических заболеваний кожи как у детей, так и у взрослых приобретает все большую актуальность в связи с ростом заболеваемости, течение которого снижает качество жизни больных. Среди аллергических заболеваний кожи по распространенности одно из ведущих мест принадлежит атопическому дерматиту. В современной медицине атопический дерматит рассматривают как хроническое заболевание воспалительно-аллергического происхождения с явлениями иммунной несостоятельности. Данное заболевание часто поражает детей раннего возраста. Начало развития атопического дерматита начинается с первого года жизни детей, а к школьному возрасту, как правило, формируется повышенная чувствительность на фоне снижения иммунитета и сопутствующей соматической патологии. Не менее важным является факт распространения атопического дерматита в развитых и городских регионах, по сравнению с тропическими широтами и сельскими районами, где риск возникновения атопического дерматита гораздо ниже.

**Цель исследования** - проанализировать взаимосвязь между микробиотой кишечника и развитием атопического дерматита.

**Материал и методы.**

Проведен обзор отечественных и зарубежных научных публикаций.

**Результаты и обсуждение.**

Клиническими симптомами атопического дерматита являются: зуд, сыпь, гиперемия кожи, а также сухость, которая обусловлена снижением барьерной функции кожи и повышенной потерей воды. Основная роль в развитии заболевания отводится нарушениям со стороны иммунной системы, которые приводят к развитию хронического аллергического воспаления кожи. За последние годы наблюдается рост заболеваемости атопическим дерматитом, на развитие которого влияют нарушения со стороны ЖКТ [5].

Дисбактериоз, как заболевание желудочно-кишечного тракта, напрямую связано с развитием патологий иммунной системы. Дисбиотические нарушения способны запускать процессы пищевой аллергии. Антигены микроорганизмов активируют макрофаги и стимулируют возникновение воспаления, а также влияют на гиперпродукцию IgE. У пациентов, имеющих в анамнезе дисбактериоз кишечника, наблюдается увеличение титров антител к гликолипиду, а также циркулирующих иммунных комплексов в момент обострения аллергии на фоне дисбактериоза.

При повреждении эпителия кишечника, при снижении его защитных свойств и нарушении микробиоценоза, получают развитие воспалительные процессы, которые распространяются по всему организму, в том числе и на кожный покров. Как только токсины из системного кровотока достигают кожи, в

работу включается Th2-клеточный ответ, который приводит к развитию воспаления. Переход наивных Т-клеток в различные субтипы Т-клеточной популяции, такие как Th1, Th2 и Th17 или Foxp3 + Treg, зависит от биотопа кишечника. Treg клетки предотвращают дифференцировку наивных Т-клеток в Th-клетки и контролируют воспалительные процессы, снижая активность тучных клеток, эозинофилов и базофилов, а также снижают продукцию IgE и увеличивают содержание IgG4 (которые определяют связь с пищевыми аллергенами). *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, и *Streptococcus*, а также продукты из метаболизма – масляная и пропионовая кислоты, способны индуцировать Treg-клетки. Регуляторные Т-клетки дифференцируются в тимусе (tTreg), однако наивные Т-клетки могут дифференцироваться в регуляторные также и на периферии (pTreg). Популяции регуляторных Т-клеток контролируют Th2-опосредованное (атопическое) воспаление. Нормальная микрофлора индуцирует субпопуляцию Th-3 лимфоцитов, которая вырабатывает TNF- фактор некроза опухоли, он же препятствует развитию атопии. Противовоспалительный цитокин IL10, который способен переключать дифференцировку с Th2- на Th1-иммунный ответ [1, 6]. При дисбактериозе наблюдается сдвиг в обратную сторону. Стоит отметить, что у лиц, страдающих атопическим дерматитом, условно-патогенная микрофлора обнаруживается не только в кишечнике, но и на коже. Причинами колонизации бактерий кожных покровов являются снижение барьерной функции кожи, нарушение местного иммунитета, снижение pH в щелочную сторону.

Микробиота при дисбактериозе не способна качественно выполнять свои функции, что, в свою очередь, способствует повышению риска формирования патологических состояний. Органические поражения органов ЖКТ встречаются у большинства детей, страдающих атопическим дерматитом, при этом расстройства без структурных нарушений встречаются у пациентов вне зависимости от возраста. В числе взрослых людей с проявлениями атопического дерматита наблюдаются различные расстройства ЖКТ (дискинезия желчных путей, гастродуодениты), панкреатиты, микробиологические нарушения микробиоценоза кишечника.

Развитие аллергических реакций и атопического дерматита в детском возрасте напрямую связано со снижением бактериального разнообразия кишечника и повышением уровня представителей родов *Clostridium*, *Bacteroides*, *Staphylococcus* и *Enterobacteriaceae* на ранних этапах жизни. Кроме того, у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, отмечается снижение содержания *Bifidobacterium* в кишечном биотопе, а фекальная микробиота детей с проблемной кожей, в сравнении со здоровыми детьми, содержит повышенное количество *E. coli*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* и сниженное – *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*, *F. prausnitzii*, и *Akkermansia muciniphila* [1, 4].

Принимая во внимание доказанную тесную патогенетическую связь между нарушениями микробиологии кишечника и развитием атопического дерматита, следует рассматривать нормализацию кишечной микробиоты как один из методов терапии. В ходе лечения атопического дерматита следует дополнить терапию энтеросорбентами, которые направлены на выведение токсинов и

продуктов метаболизма микроорганизмов. В свою очередь, будет повышаться функциональная активность как клеточного, так и гуморального иммунитета, как итог – снижение проявлений симптомов атопического дерматита.

Существуют различные варианты энтеросорбентов, но одним из наиболее эффективных является лигнин, он не усваивается в пищеварительном тракте и адсорбирует микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, а также пищевые токсины и аллергены. В связи с этим его широко используют в комплексной терапии атопического дерматита. Помимо энтеросорбентов следует рассмотреть про- и пребиотики [8]. На сегодняшний день имеются различные комбинации лекарственных средств, которые содержат как пребиотик, так и энтеросорбент. Например, препарат Лактофильтрум, который состоит из лигнина и пребиотика-лактоулозы [2, 3]. В результате применения препарата рН просвета толстого кишечника сдвигается в кислую сторону, что приводит к подавлению жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и к угнетению процессов гниения. Кроме того, являясь пребиотиком, лактулоза стимулирует рост собственных бифидо- и лактобактерий в кишечнике. Как следствие, происходит восстановление микрофлоры кишечника, угнетение воспалительных процессов и реабилитация кожных покровов. Интересно, что пробиотические препараты обладают иммуномодулирующими свойствами. Они способны усиливать врожденный иммунный ответ через активацию НК-клеток хозяина и стимулирование Т-хелперов клеточных реакций 1-го типа.

Существуют и другие варианты нормализации микрофлоры кишечника. Так, прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот оказывает положительное влияние на кишечный микробиом [7]. В ходе такой терапии уменьшается количество *Faecalibacterium*, а это, в свою очередь, не приводит к увеличению *Bacteroidetes* и бактерий семейства *Lachnospiraceae*. Омега-3 ПНЖК восстанавливают микрофлору кишечника при дисбактериозе, а также продуцируют жирные кислоты с короткой цепью, что оказывает противовоспалительный эффект. Среди омега-3 ПНЖК основными активными формами у человека являются докозагексоеновая и эйкозапентаеновая кислота.

#### **Выводы.**

Проведен анализ и сравнение микрофлоры кишечника в норме и при дисбактериозе. При данном расстройстве наблюдается снижение уровня *B. breve*, *B. adolescentis*, *F. prausnitzii*, и *A. muciniphila* в кишечном биотопе. А также повышение содержания *Clostridium*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *B. pseudocatenulatum*. В статье рассмотрены основные механизмы возникновения атопического дерматита, появление которого провоцируют нарушения со стороны ЖКТ и иммунной системы.

#### **Литература**

1. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications / J. Kim, B. E. Kim, D. Y. M. Leung // Allergy asthma proc. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 84.
2. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota / L. Costantini, R. Molinari, B. Farinon [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 2645.
3. Антонян, А. А. Особенности межмикробных взаимоотношений микрофлоры толстого кишечника / А. А. Антонян, Е. А. Горбунова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 1. – С. 23-23.

4. Изучение микробиоценоза кожи и кишечника у больных атопическим дерматитом / О. В. Джорджиева, Л. Ш. Тогоева, О. О. Мельниченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 11. – С. 32-35.

5. Новый подход к оценке и коррекции нарушений биоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом / Д. В. Печкуров, О. Н. Зайнуллина, А. А. Тяжева [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 53-57.

6. Атопический дерматит в детском возрасте / В. К. Котлуков, Т. В. Казюкова, А. С. Айрапетян [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 1-6.

7. Круглова, Л. С. Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении / Л. С. Круглова, М. Н. Петрий, Е. М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 22-27.

8. Носиров, Ш. Б. Значение микрофлоры кишечника в развитии заболевания кожи / Ш. Б. Носиров, Х. А. Абидов // Образование, наука и технологии: проблемы и перспективы: сб. науч. тр. по материалам II междунар. науч.-практ. конф., 30 декабря 2019 г. – М.: ИП Туголуков А.В., 2019 – С. 110-113.

ХАМИДОВА Г.С.

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ОММПЦ**

*Кафедра факультетской и госпитальной терапии*

*Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г.Ургенч*

*Республика Узбекистан*

Научный руководитель – к.м.н. Р.К. Сотликов

KHAMIDOVA G.S.

**DIANOSTIC EXAMINATIONS AND TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PYELONEURITIS IN PATIENTS WITH A NEPHROLOGICAL DEPARTMENT OF OMPMTC OF THE KHOREZM REGION**

*Department of Faculty and Hospital Therapy*

*Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan*

Supervisor: MD, PhD R.K. Sotlikov

**Цель исследования** – клиническое наблюдение за больными с острыми и хроническими пиелонефритами, лечение и разработка профилактических мероприятий у больных, находившихся в нефрологическом отделении ОММПЦ за период с января по декабрь 2020 года.

**Материалы и методы исследований.** Проведено наблюдение больных в нефрологическом отделении ОММПЦ за период с января по декабрь 2020 года. Было изучено клиническое течение у больных с острыми и хроническими пиелонефритами также противорецидивная терапия и её эффективность препаратом нитрофурантоином.

**Результаты и обсуждение.** Всего за период с января по декабрь в отделении находилось 536 больных с пиелонефритом и с инфекцией мочевыводящих путей, из них 250 мужчин, 286 женщин. Наибольшее

количество поступивших больных составили сельские жители. Основную массу составили больные с острым пиелонефритом в количестве 270 больных, из них сельских жителей 248 и с хроническим пиелонефритом – 266 больных, 210 больных составили сельские жители. Клиническая картина заболевания зависела от возраста больных. Общими симптомами острого пиелонефрита явились слабость, повышение температуры тела, снижение аппетита, иногда рвота. Местными признаками были боль в пояснице. При вовлечении в процесс мочевого пузыря (цистит) и мочеиспускательного канала (уретрит) на первый план выступали симптомы- учащенное болезненное мочеиспускание, боли в животе [1, стр 234]. У больных молодого возраста пиелонефрит сопровождался беспокойством перед и во время мочеиспускания. Чаще всего встречался у мужчин [2, стр 67]. Хронический пиелонефрит наблюдался больных старшего возраста, также у больных преимущественно недолеченных, всем больным проводилось исследование клинического анализа мочи (или по Нечипоренко) и крови, посева мочи на микрофлору, анализ бактериурия, проведена реакция на определения клеток Штейнгермер-Мальвина и чувствительность к антибиотикам. Диагноз устанавливали при наличии изменений в моче, выявленных с помощью лабораторных методов диагностики: в общей анализе мочи отмечалась лейкоцитурия, бактериурия. При бактериологическом исследовании мочи – выявляли бактерии в моче, при проведении пробы Зимницкого наблюдалось изменение относительной плотности мочи. В общей анализе крови отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ. При проведении УЗИ почек выявляли увеличение размеров почек при остром пиелонефрите [3, стр 234]. Основными условиями для постановки диагноза явились лихорадка, боли в пояснице, дизурия, лабораторные данные (лейкоцитурия, бактериурия), инструментальные данные (УЗИ почек и мочевого пузыря). Проводилось бактериологическое исследование мочи. У основной группы больных при бактериологическом посеве у 80% выделено E.coli, у остальных у 20% выделено Enterocolica, у 3,5% выделены Klebsiella, у 1-2% грибки [4, стр 117]. Больные придерживались диетотерапией чередовали растительную (подщелачивающую) и белковую (подкисляющую) пищу каждые 3-5 дней, создавая неблагоприятные условия для размножения и роста бактерий. Из рациона исключали острые, соленые, аллергизирующие блюда. В остром периоде пиелонефрита проводилось эмпирическое подключение аминогликозидов гентамицина, меркоцина (амикоцина) 5-6 мг/кг с последующим высевом по чувствительности. При хронизации процесса антибактериальная терапия продолжалась прерывистыми курсами на протяжении нескольких месяцев или лет под контролем общего состояния и показателей анализов мочи [5, стр 241]. Противорецидивирующая терапия при остром пиелонефрите проводилась нитрофурантоина в течение по 50 мг 2 раза в сутки и 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течении 10 дней или при хроническом пиелонефрите мы непрерывно назначали антибиотикотерапию уросептиками, чередуя препараты по 8-10-дней от 3 до 6 месяцев под контролем лабораторных данных. По последним рекомендациям препаратами первого выбора при лечении бактериального пиелонефрита и цистита являются фосфомицинатрометамол и нитрофураны. [6, стр 35]. Препараты разработаны

довольно давно применяются в клинической практике от 30 до 60 лет но при этом сохраняют эффективность благодаря хорошей к ним чувствительности уропатогенной кишечной палочки – основного возбудителя цистита по всем международным и российским исследованиям [7, стр 28]. Применение альтернативных антибактериальных препаратов, таких как фторхинолоны и цефалоспорины 3 поколения привели к широкому распространению серьезных нежелательных побочных реакций на препараты и резистентности к ним, особенно за счет выработки бета-лактамаз широкого спектра действия [8, стр 81]. Из группы нитрофуранов наиболее высокие концентрации в моче достигаются у нитрофурантоина и фуразидина, поэтому они показаны для лечения инфекции мочевых путей. Нитрофураны активны против широкого круга бактерий, включая стафилококки, коринебактерии, клостридии и многие энтеробактерии [9, стр 85]. Устойчивы к ним: *Serratiamarcescens* *Pseudomonasaeruginosa* *Proteusspp.* Нитрофураны менее активны в щелочной среде, но этот феномен не связан с уреазо-продукцией целевых микроорганизмов. Они также активны против штаммов *Helicobacterpylori* [10, стр 234]. Нитрофураны являются химиотерапевтическими препаратами. Противомикробными свойствами обладают только соединения, содержащие нитрогруппы строго в положении 5-го фуранового цикла. Нитрогруппа имеет антимикробные свойства и является решающим элементом химических формул нитрофуранов, нитроимидазола, хлорамфеникола 6-нитропроизводных хинолона. [11, стр 9]. Активный фрагмент представляет собой 5-нитро 2-фурил, который может быть активирован биологическим восстановлением нитрогруппы до гидроксиламиногруппы. В периоде ремиссии проводилась фитотерапия-чередовались травы ромашки, с применением лекарственных форм травяных настоев канефрона, фитолизина. Лечение острого и хронического пиелонефрита у больных проводили антибиотиками с предварительным анализом мочи на чувствительность к антибиотикам. При лечении хронического пиелонефрита использовали цефалоспорины 4-5 поколения, защищенные пенициллины, ампицид 5-7 дней, бисептол 480 10-15 дней, широко использовали канефрон по 2 таблетки 3 раза в сутки в течении 1 месяц [12, стр 22]. Больные с острым пиелонефритом поступали в основном в конце 1 недели от начала заболевания. Предшественниками заболевания явились чаще всего простудные заболевания, обострение хронических очагов инфекции. Больные с хроническим пиелонефритом поступали в различные периоды от начала заболевания после обострения хронических заболеваний. Сроки пребывания в стационаре зависели от нормализации биохимических и лабораторных данных крови и мочи. Пребывание больных в стационаре составило в среднем 8-10 дней [13, стр 416].

#### **Выводы.**

1. Целесообразно продолжить сравнительное изучение эффективности различных лекарственных средств для противорецидивной терапии.

2. В целом антибиотикотерапия и терапия нитрофурановыми препаратами имело хорошую переносимость у 80% больных, получавших длительную противорецидивную терапию. Отмечено снижение количества рецидивов и увеличение длительности межрецидивных периодов.

3. Высокоэффективное применение фитопрепаратов, фитолизина,

трявяных настоев канефрона, уролесана, почечного сбора позволили снизить рецидивы заболевания. У больных после отмены препарата сохранилась клинико-лабораторная ремиссия в течение 6 месяцев [14, стр 288].

4. Учитывая высокий процент поступивших больных из сельской местности, необходимо усилить профилактические мероприятия, проводить диспансерное наблюдение за больными перенесшими острый пиелонефрит.

#### **Литература**

1. Нефрология : практическое руководство / под ред. И. Е. Тареева. – М.: Медицина, 2000. – С. 234-239.

2. Киличева, Т. А. Противорецидивная терапия и профилактика острых и хрон.пиелонефритов у детей / Т. А. Киличева, И. С. Шарипова, И. И. Рахманова // Авиценна. – 2019. – № 31. – С. 16-18.

3. Перепанова, Д. С. Нитрофураны в урологической практике: все ли они одинаковые и почему мы возвращаемся к ним сегодня? / Д. С. Перепанова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 91-101.

4. Иванов, А. В. Клинические и анамнестические характеристики нормальной беременности и беременности с хроническим пиелонефритом / А. В. Иванов // XVI научно-технической конференция. – Владикавказ, 2017.

5. Лопаткин, Н. А. Урологические заболевания почек у женщин / Н. А. Лопаткин, А. Л. Шабад. – М.: Медицина, 2015. – 240 с.

6. Климкин, А. С. Особенности показателей антиоксидантной системы при гестационном пиелонефрите / А. С. Климкин, С. В. Петров // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 1.– С. 35-36.

7. Взаимосвязь между различными формами неосложненного пиелонефрита и особенностями интерлейкинового статуса во время беременности / С. В. Петров, М. Г. Газазян, С. П. Серегин [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 61, № 6. – С. 28-32.

8. Петров, С. Особенности врожденного иммунитета беременных на фоне гестационного пиелонефрита / С. Петров, С. Серегин, А. Климкин // Врач. – 2014. – № 8. – С. 81-83.

9. Гисто-функциональные изменения плаценты при неосложненном пиелонефрите беременных / А. В. Хардигов, А. С. Климкин, С. В. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (51). – С. 85-86.

10. Применение системы оценки технологий здравоохранения в принятии эффективных управленческих решений / Л. И. Светый, В. А. Лопухова, И. В. Тарасенко [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 234-235.

11. Хардигов, А. В. Изменения фетоплацентарного комплекса при беременности на фоне хронического воспалительного процесса в почках / А. В. Хардигов, А. С. Климкин, С. В. Петров // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 8-9. – С. 5-9.

12. Хронический пиелонефрит беременных / А. Климкин, А. Фрейдин, С. Петров [и др.] // Врач. – 2017. – № 1. – С. 22-24.

13. Прищепа, И. М. Возрастная анатомия и физиология : учеб. пособие / И. М. Прищепа. – Минск: Новое знание, 2006. – 416 с.

14. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.

ХАМИДОВА Г.С.

**ИЗУЧЕНИЕ НПВС ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ С  
АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

*Кафедра факультетской и госпитальной терапии  
Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, г. Ургенч,  
Республика Узбекистан*  
Научный руководитель – С.Х. Юлдашева

KHAMIDOVA G. S.

**STUDY OF NSAID GASTROPATHIES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE  
DISEASES**

*Department of Faculty and Hospital Therapy  
Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan*  
Supervisor: S. Kh. Yuldasheva

**Введение.** Системная красная волчанка – сложное заболевание, причина которого не известна. Вероятно, что это не одна причина, а скорее комбинация нескольких факторов, среди которых генетические, факторы окружающей среды и, возможно, гормональные, сочетание которых может вызвать заболевание. На данный момент системная красная волчанка является неизлечимым заболеванием. [1, стр 864.]. Волчанка является темой многочисленных исследований, так как ученые стараются определить, что вызывает волчанку и как лучше ее лечить. Это заболевание в настоящее время считается моделью аутоиммунных заболеваний. Поэтому понимание многих механизмов болезни при СКВ является ключом к пониманию тех иммунных нарушений, которые происходят при многих заболеваниях человека [2, стр 234]. Некоторые вопросы, над которыми работают ученые, включают: что точно вызывает волчанку и почему? Почему чаще болеют женщины, чем мужчины? Почему больше случаев волчанки в некоторых расовых и этнических группах? Что нарушается в иммунной системе и почему? Как мы можем корректировать функции иммунной системы при ее нарушениях? Как лечить, чтобы уменьшить или излечить симптомы волчанки? На данный момент СКВ является неизлечимым заболеванием [3, стр 234]. Благодаря постоянному приему лекарственных препаратов достигается длительная ремиссия. СКВ встречается преимущественно у молодых (20-30 лет) женщин, однако случаи заболевания нередки у подростков и людей более старшего возраста (более 40-50 лет) [4,стр 39]. Среди заболевших отмечается только 10% мужчин, однако болезнь протекает у них тяжелее, чем у женщин. Провоцирующими факторами часто оказываются инсоляция, лекарственная непереносимость, стресс; у женщин – роды или аборт. [5,стр13]. Дисфункция печени не считается основной патологией органов в СКВ [6,стр 2]. Нарушения функции печени не включены в классификационные и диагностические критерии СКВ [7, стр 1167]. Частота

дисфункции печени или аномальные значения фермента печени в течение СКВ варьировались от 19% до 60% [8, стр 367]. Более того, распространенность гепатомегалии у пациентов с СКВ варьировалась от 12 до 55%. Флуктуации в значениях аланиновой трансаминазы, соответствующие активности СКВ, отмечались у некоторых пациентов с СКВ [9, стр 125]; однако никакой корреляции между активностью СКВ и частотой заболевания печени не было выявлено ни в одном из рассмотренных случаев [10, стр 234]. Это расхождение может быть связано с различными причинами дисфункции печени или аномальными значениями ферментов печени у пациентов с СКВ. [11, стр 17]. На сегодняшний день было мало систематических обзоров литературы по сопутствующим случаям СКВ и ПБК, а клинические признаки и патофизиология сопутствующих случаев СКВ и ПБК остаются неясными. [12, стр 391]. Тем не менее, может быть необходимо различать осложнения РВС у пациентов с СКВ с участием печени, потому что некоторые пациенты с ПБК могут прогрессировать до скрытой конечной печеночной недостаточности, а длительное использование глюкокортикостероидов для СКВ потенциально связано со значительными побочными эффектами, включая остеопороз, которая колеблется от 20% до 44% у пациентов с ПБК, увеличиваясь с прогрессированием ПБК [13, стр 19]. Напротив, печень является мишенью аутоиммунных реакций, как это наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, таких как аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБК) и первичный склерозирующий холангит (ПСКХ). Участие печени у пациентов с СКВ включает в себя несколько заболеваний печени или сам по себе СКВ, и необходимо различать причины дисфункции печени или аномальные значения фермента печени. Тем не менее, иногда сложно проводить различия между причинами поражения печени у пациентов с СКВ, а использование иммуносупрессивной терапии СКВ может искажать клинические и лабораторные данные о лежащем в основе аутоиммунного заболевания печени, что приводит к диагностической задержке или оккультной прогрессированию цирроза печени (LC) [14, стр 201].

**Целью** исследования явилось изучение основных клинических проявлений у больных с системной красной волчанкой (СКВ), особенно поражения печени у больных.

#### **Материалы и методы исследования.**

Наблюдали 50 больных 16-60 лет с СКВ (36 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 17 до 60 лет. Средний возраст пациентов составил 38,5 лет. Все больные находятся в диспансерном учете, регулярно получают стационарное лечение в ревматологическом отделении Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра.

#### **Результаты исследования.**

Лабораторная диагностика. При постановке диагноза прежде всего надо ориентироваться на состав периферической крови. У 90% больных с СКВ нормохромная анемия, лейкопения и резкое увеличение СОЭ. У 83% больных с СКВ в анализах мочи – протеинурия разной степени выраженности, лейкоцит-, эритроцит- и цилиндрурия. Характерно, что среди белков мочи преобладают грубодисперсные фракции, то есть протеинурия не селективна. Типичным считается обнаружение LE-клеток. Однако в настоящее время показано, что этот

феномен характерен не только для красной волчанки и встречается к тому же относительно редко. У 48% больных обнаружено LE-клеток. Наибольшее значение имеет определение антител к нативной ДНК и антинуклеарного фактора (то есть антител к денатурированной ДНК в сыворотке крови). Уровень общей гемолитической активности комплемента в сыворотке снижен за счет активации его по классическому пути. У 94% больных с СКВ обнаружено антител к нативной ДНК и антинуклеарного фактора.

Биохимический анализ крови: повышения креатинина, АЛАТ, АСАТ – у 25% больных, повышения креатинкиназы у 28% больных. Рентген и компьютерная томография грудной клетки – у 38% больных поражение плевры (плеврит), волчаночную пневмонию, эмболию легочной артерии. Ядерно-магнитный резонанс и ангиография – у 56% выявляют поражение ЦНС, васкулиты.

Эхокардиография – у 78% больных выявлена жидкость в перикардальной полости, поражение перикарда, поражение клапанов сердца и др. УЗИ-диагностике у 60% больных обнаружена диффузная уплотнения печени, у 35% больных – гепатоспленомегалия.

По анализам и клиническим обследованиям поражения кожи в начале заболевания проявляются лишь у 20-25% больных, у 60-70% больных они возникают позже, у 10-15% кожные проявления болезни и вовсе не возникают. Кожные изменения проявляются на открытых для солнца участках тела: лицо, шея, плечи. Поражения имеют вид эритемы (красноватые бляшки с шелушением), по краям расширенные капилляры, участки с избытком или недостатком пигмента. На лице такие изменения напоминают вид бабочки, так как поражается спинка носа и щеки. Выпадение волос (алопеция), проявляется редко, обычно поражая височные области. Волосы выпадают на ограниченном участке. Повышенная чувствительность кожи к солнечным лучам (фотосенсибилизация), возникает у 30-60% больных. Покраснение, снижение пигментации, нарушение питания тканей губ (хейлит). Раздражительность, депрессия – редко. Энцефалопатия (21-67%)

Психозы: паранойя или галлюцинации, миелопатии, нейропатии и другие нарушения образования оболочек нервов (миелина), мононевриты, полиневриты, асептические менингиты у 68% больных.

Клинические поражения пищеварительного тракта диагностируются у 20% больных СКВ. Поражение пищевода, нарушение акта глотания, расширение пищевода встречается в 5% случаев. Язвы желудка и 12-ой кишки вызваны как самой болезнью, так и побочными эффектами лечения, особенно после лечения с НПВС и кортикостероидами.

Все больные по течением процесса (острый, подострый, хронический) получают следующие препараты: из цитостатических иммунодепрессантов циклофосфамид (ЦФ) или азатиоприн, метотрексат (по индивидуальной дозе). Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сут.), с умеренной активностью – средние дозы (20–40 мг/сут.). При наличии тяжелой органной патологии – диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите, гематологических нарушений (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном

поражении кожи – необходимы более высокие дозы ГК – > 40 мг/сут. Особое место в лечении больных СКВ занимают аминоксалиновые производные (АП). Хлорохин фосфата и гидроксихлорохин сульфата (Плаквенил) в течение многих лет с успехом применялись при СКВ, главным образом при невысокой и умеренной активности болезни. Отличительной особенностью АП является низкая частота побочных реакций, требующих прекращения лечения, при этом токсичность гидроксихлорохина (Плаквенила) в два раза ниже по сравнению с хлорохином. Большие надежды у больных СКВ, безусловно, связаны с ритуксимабом, который представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов – CD20. Блокаторы ФНО- $\alpha$  (Инфликсимаб, Адалимумаб, Этанерцепт). Основная часть больных получали монотерапию ритуксимабом (4 инфузии в неделю из расчета 375 мг/м<sup>2</sup>), и 30% – сочетание препарата с ЦФ. В целом лечение ритуксимабом приводило к достоверному снижению активности заболевания более чем у 80%. Клинический эффект ритуксимаба сопровождался положительной динамикой морфологических изменений в клубочках по данным повторных биопсий.

**Обсуждение.** После длительных назначений НПВС препаратов (диклоберл, нимесил, ортафен, наклоген), глюкокортикоидов, блокаторов ФНО- $\alpha$  (Инфликсимаб, Адалимумаб, Этанерцепт) со стороны желудочно-кишечного тракта больные жаловались на отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, изжогу, боль в различных отделах живота.

**Выводы.** По биохимическим и лабораторным показателям больным рекомендована следующие препараты: кобавит (гепатопротектор узбекского производства) по 0,01 x 3 раза в сутки в течении 1 месяца, желчегонный сбор Ходжиматова (Species Chologoge Chodjimatovi) 2 раза в сутки, коришпан (желчегонный) по 1 таблетке 3 раза в сутки, Омез 20 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки, мизопростол по 400 мкг 2 раза в сутки. После этого лечения через месяц у больных жалобы на отсутствие аппетита, тошнота, рвота, изжога, боль в различных отделах живота резко уменьшились.

### **Литература**

1. Шерлок, Ш. Заболевание печени и желчных путей : практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Доули. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.
2. Biour, M. Drug-induced hepatic diseases / M. Biour, P. Jaillon // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 1999. – Vol. 47. – P. 928-937.
3. Denk, H. Medikamentöse Schädigungen der Leber [Drug-induced liver injury] / H. Denk // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 120-125.
4. Vaquero, J. Etiology and management of fulminant hepatic failure / J. Vaquero, A. T. Blei // *Curr. Gastroenterol Rep.* – 2003. – № 5. – P. 39-47.
5. Буеверов, А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // *РМЖ*. – 2001. – № 9. – С. 13-14.
6. Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени / А. И. Хазанов, О. Н. Румянцев, А. В. Калинин [и др.] // *Клинический вестник*. – 2000. – № 1. – С. 65-66.
7. Lammert, F. Hepatopathien durch medikamente / F. Lammert, S. Matern // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 1997. – Vol. 16. – P. 29-30.

8. Strohmeyer, G. Leberschadigung durch medicamente / G. Strohmeyer, G. Weik // Z. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 37, № 5. – P. 367-378.
9. Драпкина, О. М. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 37. – С. 44-49.
10. Телегина, И. А. Особенности клинических проявлений и коморбидная патология при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей / И. А. Телегина, Ю. А. Музалева, Е. В. Матвиенко // Innova. – 2020. – № 2 (19). – С. 16-20.
11. Bjorkman, D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract and the esophagus / D. Bjorkman // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 17-21.
12. Lapeyre-Mestre, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain / M. Lapeyre-Mestre, A. M. Rueda de Castro // Fundamental Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 20. – P. 391-395.
13. Drug biotransformation by human hepatocytes. In vitro/in vivo metabolism by cells from the same donor / X. Ponsoda, E. Pareja, M.J. Gomez-Lechon [et al.] // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34. – P. 19-14.
14. Lacroix, I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care / I. Lacroix, M. Lapeyre-Mestre, H. Bagheri // Fundamental Clinical Pharmacology. – 2004. – Vol. 18. – P. 201-216.

ХАМИДОВА Г.С.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ С НПВС-ГАСТРОПАТИЯМИ**

*Кафедра факультетской и госпитальной терапии*

*Ургенческого филиала Ташкентской медицинской академии, г.Ургенч*

*Республика Узбекистан*

Научный руководитель – к.м.н. Р.К. Сотликов

KHAMIDOVA G.S.

**OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID  
ARTHRITIS WITH NSAID-GASTROPATHIES**

*Department of Faculty and Hospital Therapy*

*Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan*

Supervisor: MD, PhD R.K. Sotlikov

**Введение.** Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [1, стр 2]. По данным официальной статистики в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции НПВП – наиболее широко используемой в клинической практике и повседневной жизни класс лекарственных средств [2, стр 37]. Они пользуется для лечения заболеваний и патологических состояний, связанных с наличием лихорадки воспаления. НПВП

сохраняют важнейшее значения для терапии социально значимых ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз [3, стр 57]. Именно в ревматологической практике НПВП используется длительно и высоких дозах. Данная патология весьма распространена и считается характерной для больных пожилого возраста. По классическим данным Fries J. (1996), примерно 1% больных, получающих постоянное лечение этими препаратами, в течение года развиваются тяжелые гастродуоденальные осложнения – ЖКК или перфорация язвы. Это патология является одной из наиболее важных причин гибели больных с ревматическими заболеваниями – так больные с РА погибают от гастродуоденальных осложнений в 2 раза чаще, чем в популяции [4, стр 77]. Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Назначение более безопасных НПВП и гастропротекторов позволяют снизить частоту данных осложнений [5, стр 49].

**Целью нашего исследования** являлась изучение эффективности препаратов мовалис и гастропротектора пантопразола, эффективность их взаимосвязи с клиническими проявлениями НПВП-гастропатии.

**Материалы и методы:** Было обследовано 40 больных, у которых имелся достоверный РА, со средней степенью активности. Средний возраст больных составил 39+ 16,1 года. Патологию со стороны ЖКТ выявляли тщательным клиническим обследованием. Всем больным проводили эндоскопическое исследование. Больные были распределены на 2 группы.

1) 20 больных (1 группа) получавшие Нимесулид-АТМ в дозе 100 мг/сут. в течении года с перерывами в период ремиссии

2) Мовалис – в дозе 15 мг/сут. 15 дней и пантопразол 40 мг\сут

Из 40 обследуемых больных РА 33 жаловались на боли эпигастральной области, у 19 обнаружен диспепсический синдром. При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) эрозивные поражения слизистой оболочки желудка обнаружены у 12 (60%) больных 1-й группы и у 9 (45%) больных 2-й группы; эзофагит обнаружен у 10 (50%) больных 1-й группы и у 8 (40%) больных 2-й группы. Мовалис является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Мелоксикам *in vivo* ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1) [6, стр 9]. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека *in vitro*.

Установлено, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E<sub>2</sub>, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). [7, стр 21]. Эти эффекты зависели от величины дозы. В исследованиях *ex vivo* показано, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама в дозах 7.5 и 15 мг, чем при приеме других НПВС, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли [8, стр 56]. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата [9, стр 411]. Для НПВП-индуцированных гастропатий типично развитие эрозий (часто множественных) или язв, локализованных в антральном отделе желудка. В тоже время, при НПВП-индуцированных гастропатиях язвы и множественные эрозии могут определяться н фоне минимально выраженной изменений слизистой, в отличие от *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, при которой характерным фоном язвы является хронический активный гастрит [10, стр 181]. Считается, что при НПВП-индуцированных язвах часто отсутствует субъективная симптоматика – немые язвы. Поэтому эндоскопическая исследование является единственным достоверным методом диагностики НПВП-индуцированных гастропатии и контроля противоязвенной терапии при данной патологии. НПВП-индуцированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала приёма лекарственных средств (1-3 месяца). Именно пациенты, впервые начинающие прием НПВП, требует особого внимания со стороны лечащего врача в плане своевременной диагностики гастродуоденальных осложнений. Мы выбрали препарат для терапии НПВП-индуцированных гастропатий, пантопрозола, который оказывает цитопротекторное действие, связанное с увеличением образования слизи в желудке и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка [11, стр 146]. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, пантопрозол подавляет базальную, ночную и стимулированную секрецию. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина. Повышает частоту и силу сокращений миометрия, оказывая слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. Порой даже длительные курсы (8 и более недель) ИПП не приводят к рубцеванию подобных язв, что требует дополнительного назначения гастропротективных препаратов. [12, стр 9]. Профилактический эффект ИПП так же может оказываться ниже у *H. pylori*-негативных больных. Это подтверждается результатами одного из последних исследований профилактического эффекта ИПП (пантопрозол) и мизопростола при НПВП - индуцированных гастропатиях, проведенного в США (Graham D. и сотр., 2002 г.). А также применения пантопрозола по 20 мг 2 раза в

сутки, кларитрамицина (макролид) 500 мг 2 раза в сутки и ампициллина 500 мг 2 раза в сутки эффективно влияло на язвы желудка.

### **Результаты.**

1. Сравнительная частота встречаемости НПВП-гастропатии у больных РА в зависимости от приёма неселективных и селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) позволили установить преимущество Мовалиса в сравнении Нимесулидом .

2. Длительный приём НПВП как неселективных, так и селективных, требует пристального внимания врача в отношении риска развития патологии ЖКТ, в частности, НПВП-гастропатии и сопутствующего поражения пищевода.

Нелишним поэтому будет напоминание о том, что асимптомность – характерный признак (критерий) 70-82% НПВС-гастропатий, объясняемый неспецифическим обезболивающим и противовоспалительным эффектом этих ЛС и никакой самый тщательный расспрос и клиническое обследование пациента не заменяют эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). [13, стр 14]. Обсуждения: Таким образом, можно утверждать, что препараты мовалис и пантопразол в суточной дозе 40 мг является безопасным и высокоэффективным препаратом выбора для профилактики и терапии гастропатий и эрозивно-язвенных изменений, вызванных приемом НПВП, в том числе у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими медикаментозного лечения.

### **Литература**

1. Вялов, С. С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении / С. С. Вялов // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 1. – С. 1-9.

2. Иммуногенетические аспекты раннего ревматоидного артрита / И. А. Гусева, Н. В. Демидова, Н. Е. Сорокова [и др.] // Актуальные вопросы ревматологии. – 2016. – № 4. – С. 36-43.

3. Ивашкин, В. Т. Влияние анальгетиков на слизистую оболочку желудка и состояние печени / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 57-61.

4. Калагова, А. В. НПВП-гастропатии у больных ревматоидным артритом / А. В. Калагова, Н. Р. Айларова, Г. Панагов // Вестник науки и образования. – 2019. – № 1-1 (55). – С. 35-37.

5. Маев, И. В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обусловленные подходы к профилактике и терапии / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д.Т. Дичева // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 49-54.

6. The Sydney system: A new classification of gastritis. 9th Congress of Gastroenterology. Working party reports. / J. J. Misiewicz, G. N. J. Tytgat, C. S. Goodwin [et al.] – Melbourne, Blackwell, 2017. – P. 1-10.

7. Иммунологические и клинические взаимосвязи при ревматоидном артрите, ассоциированном с аутоиммунным тиреоидитом / А. Э. Дворовкин, В. И. Один, О. В. Инамова [et al.] // Гены клетки. – 2016. – Том XI, № 3. – P. 144-149.

8. Циммерман, Я. С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (нпвп): нпвп-гастрит или нпвп-гастропатия? / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 14-21.

9. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents / J.-R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal [et al.] // Drug. Safety. – 2017. – Т. 27. – С. 411-410.

10. Циммерман, Я. С. Киотский консенсус – новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 181-188.

11. Roth, S. H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: We started in can we step it? / S. H. Roth // Arch Intern Med. – 1986. – Т. 146. – С. 1075-1076.

12. Циммерман, Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 8-14.

13. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sigano, J. Tack, EJ Kuipers et al. // Gut. – 2015. – № 64. – С. 1-15.

ХАЕС Б.Б.

**АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЮ КУЗБАССА  
И МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ ИХ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.э.н., доцент В.Б. Батиевская

КНАЕС В.В.

**ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE ECOLOGY OF KUZBASS  
AND MEASURES TO REDUCE THEIR NEGATIVE IMPACT**

*Department of Public Health, Healthcare and Medical Informatics*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor: PhD, Associate Professor V.B. Batievskaya

Кемеровская область образована Указом Президиума Верховного Совета СССР от 26.01.43 года «Об образовании Кемеровской области в составе РСФСР». На сегодняшний день Кузбасс является одним из самых динамично развивающихся регионов, основу отраслевой структуры экономики которого составляет угольная и химическая промышленность, черная металлургия, электроэнергетика, промышленное и гражданское строительство, транспорт [1]. Экологическая обстановка в Кузбассе характеризуется как крайне неблагоприятная [2]. К главным экологическим проблемам исследователи относят: загрязнение атмосферного воздуха вредными выбросами; загрязнение водных источников; разрушение земель и уничтожение сельскохозяйственных угодий; загрязнение твердыми бытовыми отходами и отходами производства.

**Цель исследования** – на основе анализа негативного воздействия отдельных отраслей промышленности на экологию Кемеровской области предложить мероприятия по его смягчению.

#### **Материалы и методы исследования**

Анализ публикаций российских ученых-экологов, контент-анализ сведений официальных сайтов органов государственной власти Кемеровской области.

#### **Результаты и их обсуждение**

Негативное влияние доминирующих отраслей промышленности Кузбасса на экологию заключается в следующем:

— угольная промышленность – ежегодно наращиваемые объемы добычи угля (особенно открытым способом) увеличивают вредные выбросы в атмосферу, уничтожают лесные массивы и пахотные земли [3].

— электроэнергетика – тепловые станции по выработке электричества выбрасывают в атмосферу летучую золу, которая содержит мышьяк, оксиды азота, ангидриды, соединения фтора и другие опасные вещества;

— автомобильный транспорт – выхлопные газы содержат оксиды азота и углерода, свинец которые обладают мутагенностью.

#### **Выводы.**

Для смягчения негативного воздействия добычи угля на истощение земельных, водных и лесных ресурсов рекомендуются следующие мероприятия:

— законодательное определение порядка отведения недр под разработку с учетом интересов не только государства, но и субъектов РФ, согласование с регионами вопросов выдачи лицензий на выработки;

— ужесточение контроля за деятельностью служб по экологическому и технологическому надзору, за выполнением работ по рекультивации и за соблюдением нормативов по охране окружающей среды.

Вредное воздействие тепловых электростанций можно нивелировать следующими технологиями:

— поддержка государством развития новых технологий сжигания топлива за счет подземной газификации угля и строительства Кемеровской области опытно-промышленной электростанции;

— применение новых технологий по обогащению угля, что позволяет производить топливо с высокой концентрацией энергии;

— создание при строящихся новых теплоэлектростанциях индустриальных парков, предусматривающих размещение в них энергоемких производств [4].

Проблему загрязнения атмосферного воздуха поможет решить скорейший переход на альтернативные виды энергии: природный газ и электричество.

В Кузбассе уже реализуется три национальных проекта, в том числе и проект «Экология». Он направлен на снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха, повышение качества питьевой воды для населения, обеспечение баланса выбытия и воспроизводства лесов, наилучшие производственные технологии. На реализацию мероприятий региональных проектов в 2020 году было направлено 2, 29 млрд. руб., в том числе 0,26 млрд. руб. из средств федерального бюджета, 0,13 млрд. руб. из областного бюджета и 1,9 млрд. руб. из внебюджетных источников [5].

#### **Литература**

1. Официальный сайт Администрации Правительства Кузбасса. – URL: <https://ako.ru/oblast/obshchaya-informatsiya/history.php> (дата обращения 12.03.2021).

2. Чернявская, И. В. Экологические проблемы Кузбасса / Чернявская И. В. // Экологические проблемы промышленно развитых и ресурсодобывающих регионов: материалы Всерос. молодеж. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2016. – С. 1-3.

3. Трушина, Г. С. Влияние угольной промышленности Кузбасса на экологию и продовольственную безопасность региона / Г. С. Трушина // Уголь. – 2018. – № 10. – С. 98-101.

4. Фахрисламова, Е. И. Топливо-энергетический комплекс Кемеровской области: статистический анализ, выявление проблем и методов их решения / Е. И. Фахрисламова // Экономика и управление в XXI веке: тенденции развития. – 2015. – № 24. – С. 47-65.

5. Национальные проекты в Кемеровской области – Кузбассе // Официальный сайт Администрации Правительства Кузбасса. – URL : <https://np.ako.ru/projects/ekologiya/>(дата обращения 10.03.2021)

ШЕВЕЛЕВ Д.А.

### **ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ**

*Кафедра оториноларингологии и клинической иммунологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово  
Научный руководитель – д.м.н., доцент Е.В. Шабалдина*

SHEVELEV D.A.

### **PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS OTITIS MEANS (TOM) IN CHILDREN**

*Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo  
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor E.V. Shabaldina*

**Введение.** Туберкулез (ТБ) и по сей день остается тяжелым и трудно излечимым заболеванием. В настоящее время заболеваемость туберкулезом принимает угрожающий характер. Инфекция поражает любой из органов верхних дыхательных путей (ВДП), но в большей степени страдает гортань. Туберкулез среднего уха наблюдается во всех возрастах и в большинстве

случаев вовлекается в специфический процесс вторично, когда в легких и лимфатических узлах уже существует очаг поражения. Первичный туберкулезный отит встречается очень редко и по большей части страдают им новорожденные. Информация о заболеваемости туберкулезом ВДП и уха самая различная. В хорошо развитых странах диагностика заболевания достигает 50%, в некоторых регионах этот показатель, по данным различных источников, значительно ниже, и составляет от 5 до 15%. Исходя из этого требуется повышенное внимание к диагностике ТБ.

Несмотря на научные достижения в области диагностики и лечения, профилактики заболеваний, вызванных микобактериями туберкулеза, проблема туберкулеза ЛОР органов остается актуальной и в настоящее время.

Диагностика туберкулеза ЛОР органов, также как и туберкулеза нижних дыхательных путей основана на сборе данных анамнеза, особенностях течения и клинических проявлений воспалительного процесса, бактериологической, патоморфологической и молекулярно-генетической верификации заболевания. Обязательным исследованием для выявления первичного поражения легких является компьютерная томография органов грудной клетки. Среди заболевших часто отмечают ближайших родственников, больных ТБ.

**Целью** данной работы является повышение эффективности диагностики ТБ среднего уха у детей.

Задачи:

1. Установить частоту поражения среднего уха у пациентов с подтвержденным туберкулезом ВДП и НДП
2. Изучение современных методов диагностики ТБ среднего уха у детей
3. Определить значимость КТ височной кости при диагностике ТБ среднего уха.
4. Разработка рекомендаций для диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление ТБ среднего уха.

**Материалы и методы исследования.** Произведен анализ научных публикаций, касающихся клинических случаев и методов диагностики туберкулезного среднего отита, а также исходов заболевания при своевременно назначенной противотуберкулезной химиотерапии.

**Результаты и их обсуждение.** Большая часть авторов подчеркивают, что туберкулезный средний отит - редкое заболевание, которое довольно сложно диагностировать, а медикаментозное лечение занимает продолжительное время и, несмотря на комбинированный прием противотуберкулезных препаратов, общий уровень положительных результатов чрезвычайно низкий.

Shilpam Sharma и др. в своём исследовании наглядно демонстрируют редкость данной патологии: Из 108 пациентов с внелегочным туберкулёзом у 69 были проявления ТБ в ЛОР-органы. Из них только у одного пациента был выявлен туберкулезный средний отит. Некоторые авторы четко формулируют несколько факторов приводящих к увеличению заболеваемости ТСО, например, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия, плохие социальные условия, диабет, недоедание и появление новых видов микобактерий, устойчивых к лекарствам [1, 2, 6]. Кроме того, ряд авторов придерживается противоречивого мнения о защитных или профилактических эффектах вакцинации БЦЖ [2, 5].

Существуют три основные теории, которые могут объяснить патогенез ТСО: (1-3) передача кровотока из отдаленных мест; (2) прямое распространение через евстахиеву трубу особенно у детей, которые пьют молоко, инфицированное *M. bovis*; (3) и, наконец, прямая имплантация через перфорацию барабанной перепонки [9, 11, 13].

В 1953 г. Валлнер описал классические проявления ТСО, такие как безболезненная оторрея, множественные перфорации барабанной перепонки, тяжелая потеря слуха, паралич ипсилатерального лицевого нерва, некроз кости и бледная грануляция ткани [16]. В настоящее время хронические безболезненные выделения из уха являются наиболее частой находкой, устойчивой к традиционной антибактериальной терапии [9]. Множественные перфорации редко наблюдаются на ранних стадиях ТСО. Гораздо чаще встречаются тотальные или субтотальные перфорации, сопровождающиеся бледной грануляционной тканью в барабанной полости [17]. Оталгия обычно развивается из-за вздутия, вызванного грануляцией ткани и бактериальными суперинфекциями [14, 15]. В большинстве случаев пациенты страдают кондуктивной тугоухостью (90%); однако нарушение слуха также может быть нейросенсорным (8%) или смешанным (2%) [14]. ТСО часто приводит к эрозии слуховых косточек и окружающих костных структур [14]. Паралич периферического лицевого нерва встречается примерно в 20% всех случаев ТСО [9, 11]. Хирургическая декомпрессия нерва не улучшает прогноз; однако ранняя диагностика и комбинированная противотуберкулезная химиотерапия, дополненная системным лечением стероидами, могут привести к полному восстановлению функций периферических лицевых нервов [14].

На ранних стадиях трудно распознать ТСО, так как его трудно отличить от Холестеатомы [4, 5, 6]. Однако в настоящее время нет реального консенсуса в диагностических процедурах и медикаментозном лечении или хирургическом лечении первичной или вторичной ТСО. Выяснение анамнеза и диагностика пациентов с активным туберкулезом являются фундаментальными шагами [14]. Бактериологические тесты недостаточно надежны из-за одновременного присутствия видов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Proteus* [17, 18]. Кроме того, эти бактерии также могут препятствовать росту *M. tuberculosis* [17, 18]. Последующей проблемой является маскирование эффекта местного лечения антибиотиками. Ушные капли, содержащие аминогликозиды, обладают легким противотуберкулезным действием, что может привести к снижению выявляемости *M. tuberculosis* [7, 11].

Микробиологическое обнаружение кислотоустойчивых бактерий (КУБ) методом Циля – Нильсена или флуоресцентным окрашиванием характеризуется низкой чувствительностью (0-20%) [11, 14]. Культивирование более чувствительно (0–44%); однако время инкубации занимает 6-8 недель [18, 19]. Тем не менее, КУБ довольно сложно культивировать при внелегочном туберкулезе из-за низкого количества живых патогенов [7]. Проба Манту, диаскинтест и T-spot могут быть двусмысленными и не очень полезными в диагностике [8, 17]. Гистопатологический анализ – самый надежный диагностический метод, имеющий 94-100% чувствительность при туберкулезе [7, 9, 11, 14].

Патогистологические данные могут подтвердить специфическое образование гранулемы с казеозным некрозом, наличие эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса [9, 14]. ПЦР (полимеразная цепная реакция) очень чувствителен (87,5%) и специфичен для обнаружения ДНК, происходящей от *M. tuberculosis*. Это обеспечивает раннюю диагностику, которая может быть оценена в течение нескольких часов; однако ПЦР не может отличить живые микобактерии от мертвых [11, 14]. Анализ высвобождения гамма-интерферона (IGRA) не позволяет различить латентный и активный туберкулез, как и T-spot. Поэтому его не рекомендуется использовать при первой диагностике. Конусно-лучевая и мультиспиральная КТ височных костей – полезные методы визуализации при обнаружении облитерации сосцевидного отростка и последующих эрозий костей [19, 20]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет довольно низкую чувствительность и не может оценить степень эрозий костей [15]. В заключение, о радиологических признаках, специфичных для ТСО, до сих пор не сообщалось [1, 8]. Однако МРТ очень полезно для дифференциальной диагностики и для поиска неврологических осложнений туберкулеза, таких как базилярный менингит или гидроцефалия, которые очень хорошо видны на МРТ, а также на расширении до основания черепа. Дифференциальный диагноз ТСО состоит из исключения других терапевтически устойчивых заболеваний, таких как злокачественные новообразования среднего уха, холестеатома, гранулематоз Вегенера, гистиоцитоз Х, срединная гранулема, саркоидоз, сифилис, грибковые инфекции и злокачественный наружный отит (остеомиелит основания черепа) [8, 10, 14].

В Европейском союзе стандартная противотуберкулезная химиотерапия основана на 6-месячном периоде комбинированного лечения [13]. Эти рекомендации, однако, могут быть изменены в зависимости от лекарственной устойчивости, подтвержденной ВИЧ-инфекции или предыдущего противотуберкулезного лечения [12]. Согласно предыдущим исследованиям, операция абсолютно показана в случае осложнений и должна рассматриваться как процедура многократного гистологического исследования [9, 11, 14]. Некоторые авторы сообщают, что пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство и послеоперационную противотуберкулезную терапию, достигли более быстрого заживления и более частого закрытия барабанной перепонки по сравнению с неоперированными пациентами с ТСО [11].

В объём оперативного лечения входит: удаление грануляционной ткани из сосцевидного отростка и из барабанной полости в случае ТСО и получение гистопатологических образцов ткани. Так же уточняется, что реконструкция барабанной перепонки или цепи слуховых косточек на первом этапе не рекомендуется [11].

### **Выводы.**

Туберкулезное поражение уха встречается чаще, чем диагностируется, что связано с недостаточной настороженностью врачей в отношении этой патологии и отсутствием алгоритма диагностики заболевания.

Для повышения эффективности диагностики данной патологии наряду с гистопатологическим исследованием, в обязательном порядке следует проводить КТ височной кости.

Являясь редким и потому трудно диагностируемым состоянием, туберкулезный средний отит имеет место в наше время. Своевременная диагностика, и, как следствие, раннее начатое лечение, определяют благоприятный исход заболевания.

### **Литература**

1. Sharma, S. ENT manifestations of tuberculosis: an important aspect of ENT practice / S. Sharma, A. K. Rana // *Pan Afr Med J.* – 2020. – Vol. 36. – P. 295.
2. Zelenkova Atipichnoe techenie vospaleniia v srednem ukhe [Atypical inflammation of the middle ear] / E. V. Garov, A. I. Kryukov, V. N. Zelenkova [et al.] // *Vestn Otorinolaringol.* – 2017. – Vol. 82, № 4. – P. 9-15.
3. Middle ear tuberculosis: diagnostic criteria / S. Jesić, S. Stosić, B. Milenković [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* – 2009. – Vol. 137, № 7-8. – P. 346-350.
4. Gyusan, A. O. Optimizatsiia diagnostiki tuberkuleza verkhnikh dykhatel'nykh putei i ukha na sovremennom étape [Optimization of the present-day diagnostics of tuberculosis of the upper respiratory tract and ears] / A. O. Gyusan, B. B. Uraskulova // *Vestn Otorinolaringol.* – 2018. – Vol. 83, № 6. – P. 18-21.
5. Middle ear tuberculosis: diagnostic criteria / S. Jesić, S. Stosić, B. Milenković [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* – 2009. – Vol. 137, № 7-8. – P. 346-50.
6. WHO. Global tuberculosis report 2013. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564656> (дата обращения 21.06.2021).
7. Oral manifestations in patients with pulmonary tuberculosis / P. M. Kumar, M. S. Kumar, S. Sarkar [et al.] // *Int. J. Biol. Med. Res.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 1565-1567.
8. Frequency of otorhinolaryngologies' manifestations in patients with pulmonary tuberculosis / R. T. de Sousa, M. F. S. Briglia, L. C. N. de Lima [et al.] // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 156-162.
9. The variable clinical presentation of tuberculosis otitis media and the importance of early detection / G. T. Abes, F. L. Abes, J. C. Jamir // *Otol. Neurotol.* – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 539-543.
10. Tuberculosis primitiva dell'orecchio medio: descrizione di due casi e revisione della Letteratura [Primary tuberculosis of the middle ear: description of 2 cases and review of the literature] / L. Di Rienzo, G. C. Tirelli, L. R. D'Ottavi [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 365-370.
11. Nalini, B. Tuberculosis in ear, nose, and throat practice: its presentation and diagnosis / B. Nalini, S. Vinayak // *Am. J. Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 39-45.
12. Ear tuberculosis: clinical and surgical treatment / L. P. Chmielik, J. Ziolkowski, R. Koziolok [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72, № 2. – P. 271-274.
13. Ahmad, S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection / S. Ahmad // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – 2011. – 814943.
14. Current concepts in the management of tuberculosis / I. G. Sia, M. L. Wieland // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – Vol. 86, № 4. – P. 348-361.

15. Dale, O. T. Challenges encountered in the diagnosis of tuberculous otitis media: case report and literature review / O. T. Dale, A. R. Clarke, A. J. Drysdale // J. Laryngol. Otol. – 2011. – Vol. 125, № 7. – P. 738-740.
16. Diagnostic challenges in tuberculous otitis media / I. P. Tang, N. Prepageran, C. A. Ong [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2010. – Vol. 124, № 8. – P. 913-915
17. Aremu, S. K. Tuberculous otitis media: a case presentation and review of the literature / S. K. Aremu, B. S. Alabi // BMJ Case Rep. – 2010. – bcr0220102721.
18. Shingadia, D. The diagnosis of tuberculosis / D. Shingadia // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012. – Vol. 31. № 3. – P. 302-305.
19. European Union standards for tuberculosis care / G. B. Migliori, J. P. Zellweger, I. Abubakar [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 807-819.
20. Atypical presentation of aural tuberculosis with complication / A. Singh, D. V. K. Irugu, H. Verma [et al.] // BMJ Case Rep. – 2018. – 2018. – bcr2017222482.

ШУЛЬГА М.А.<sup>1</sup>, ЛИПОВЦЕВА Е.И.<sup>2</sup>

**ЗНАЧЕНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ  
ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ**

<sup>1</sup>*Воронежская областная детская клиническая больница № 1  
Кафедра организации сестринского дела*

<sup>2</sup>*Воронежского государственного медицинского университета  
им. Н.Н. Бурденко*

Научный руководитель – к.м.н. О.А. Панина

SHULGA M.A.<sup>1</sup>, LIPOVTSEVA E.I.<sup>2</sup>

**THE IMPORTANCE OF FOOD BEHAVIOR FOR A HEALTHY LIFESTYLE**

<sup>1</sup>*Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No.1  
Department of Nursing Organization*

<sup>2</sup>*N.N. Burdenko Voronezh State Medical State Medical University  
Supervisor: MD, PhD O.A. Panina*

**Введение.** Пищевое поведение является одним из решающих факторов здоровья населения. Пищевое поведение основывается на нескольких параметрах: физиологических и психологических. Физиологические параметры определяются потребностью организма в потреблении и переваривании пищи, состоянием гомеостаза, который поддерживает динамическую стабильность внутренней среды организма и его функциональных систем, в том числе и пищеварительной системы. Большое значение ученые современности уделяют связи заболеваний с составом пищи [1-4].

Психологические параметры пищевого поведения и его нарушений в большей мере определяются личностным отношением к принятию пищи и его способам. В настоящее время множество исследований направлено на раскрытие причин и факторов, которые влияют на возникновение нарушений пищевого поведения. Анализ факторов риска у студентов помогает выявить нарушение пищевого поведения, что поможет правильно организовать обучение студентов.

Одна из главных составляющих здорового образа жизни - правильное пищевое поведение человека [5, 6]. Анализ факторов риска, которые влияют на возникновение нарушений пищевого поведения у студентов первого и пятого курсов помогает правильно организовать обучение студентов, включать такие инновационные методики, как экологизация знаний студентов, пропаганда здорового образа жизни и т.д.

Только правильное пищевое поведение способствует снижению риска развития целого ряда заболеваний: ожирения, гастрита, сердечно-сосудистых, аллергических и других заболеваний [7, 8]. Для выявления причин и факторов, влияющих на возникновение расстройств пищевого поведения используется опросник SEBQ (Child Eating Behavior Questionnaire, 2001), который считается одним из наиболее всеобъемлющих инструментов оценки пищевого поведения человека.

**Цель.** Анализ пищевого поведения студентов первого и пятого курсов для выявления факторов риска для здоровья и их последующей коррекции.

**Материал и методы исследования.** В исследовании принимали участие 53 студента 1 курса (юношей – 12 человек, девушек – 41; средний возраст составил  $17,7 \pm 0,8$  лет) и 64 студента 5 курса (юношей – 15 человек, девушек – 49; средний возраст составил  $23,6 \pm 1,3$  лет). Всем был предложен опросник по вопросам питания (SEBQ, 2001).

**Полученные результаты и их обсуждение.** Проведен анализ пищевого поведения и было выявлено, что среди студентов 1 курса отсутствие удовольствия от еды (EF) зарегистрировано у 9 человек (17% случаев), в то время как у старшекурсников – только 1 случай (1,7%).

Эмоциональное переедание (ЕОЕ) не является особенностью пищевого поведения у студентов 5 курса, оно обнаружено только у 3 человек (4,7% случаев), причем все эти случаи отмечались среди девушек – 6% случаев. Но эмоциональное недоедание (ЕУЕ) является общей чертой пищевого поведения среди этих студентов, оно было отмечено у 30% студентов.

Кроме того, эта характеристика с одинаковой частотой регистрировалась среди юношей и девушек: у юношей - 4 человека, у девушек – 14 человек (27% и 29% соответственно). Низкий уровень ответственности за питание (реакция на еду - FR) выявлен у всех участвовавших в опросе студентов, а самые низкие - только среди первокурсников - 15 человек (28% случаев). Высокий уровень пищевой ответственности продемонстрировали только 10 студентов, которые относились к группе старшекурсников (16% опрошенных).

Медленное употребление пищи (SE) является характерной чертой пищевого поведения людей с высоким уровнем пищевой культуры. Среди старшекурсников данный показатель был высоким почти у половины анкетированных (29 студентов – 45% случаев), а среди первокурсников обнаружено только 2 случая, что составило 4% в этой возрастной группы.

При анализе реакции на насыщение (SR) высокие показатели обнаружены у такого же количества студентов 5 курса: 24 студента - 38% соответственно, в то время как среди первокурсников этот показатель увеличился до 19 человек (36% случаев).

Пищевая избирательность (суетливость, нервозность – FF) является чертой поведения людей с повышенной нервной возбудимостью. Проведенный анализ данного вида пищевого поведения среди первокурсников показал, что 25 (47% случаев) имеют эту особенность, а среди студентов 5 курса выявлено только 18 случаев, что составило 28%. Низкое желание употребления напитков продемонстрировали пятикурсники: их количество составило – 11 человек (17%), среди первокурсников показатель «Желание пить - DD» составил 47%, т.е. 25 студентов.

**Выводы.** Анализируя количество факторов риска у студентов первого и пятого курсов, можно предположить, что первокурсники с большой долей вероятности имеют риск развития метаболических нарушений в более зрелом возрасте. Это говорит о необходимости усиления пропаганды здорового образа жизни среди студентов младших курсов.

### Литература

1. Бавыкина И. А. Синдром Дауна, как ассоциированная с целиакией патология / И. А. Бавыкина, И. В. Петрова, О. А. Панина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 70. – С. 176-179.

2. Прогностическое значение выявления генетических гаплотипов DQ2 И DQ8 в установлении типа непереносимости глютена / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина, Погорелова Е.И. [и др.] // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сб. статей. – СПб, 2016. – С. 58-65.

3. Нутритивный статус детей с синдромом Дауна / И. А. Бавыкина, Т. Л. Настаушева, Бавыкин Д.В. [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 72. – С. 98-100.

4. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, К.Ю. Гусев [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 72.

5. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов / П. А. Шелякина, А. Р. Маргарян, В. С. Сергеева [и др.] // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № 51. – С. 101-102.

6. Изучение факторов риска и оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний среди различных групп населения / П. А. Шелякина, А. В. Волков, Ю. В. Малеев [и др.] // XX Всероссийская студенческая научно-практическая конференция Нижневартковского государственного университета: сб. статей. – 2018. – С. 47-49.

7. Здоровьесберегающие технологии в школе / П. С. Русинов, М. А. Шульга, О.А. Панина [и др.] // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения : сб. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 204-212.

8. Роль пищевого поведения в формировании здорового образа жизни / С. А. Кособуцкая, А. В. Крючкова, О. А. Панина [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2019. – № 77. – С. 35-39.

ЧУРСИНА Ю.С  
**РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ОЖИРЕНИЯ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

CHURSINA Y.S.  
**THE ROLE OF CHANGES IN THE INTESTINAL  
MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Ожирение в современном мире является грандиозной, всеобъемлющей проблемой, которая наносит огромный урон здоровью и качеству жизни людей, становясь первопричиной, а также затрудняя течение многих заболеваний. Все осложнения, которые способна породить избыточная масса тела, можно перечислить с большим трудом, однако среди них обнаруживаются такие грозные патологии как: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая дистрофия печени, атеросклероз, гипертоническая болезнь, а также другие нарушения, напрямую или косвенно влияющие на работу различных органов и систем человеческого тела. Количество лиц, у которых диагностируется ожирение, продолжает непоколебимо расти. Данная патология давно стала спутником современной цивилизации, проникла во все социальные слои населения Земного шара, а особенно угрожающим представляется то, что избыточный вес сегодня все чаще обнаруживается у детей, нежели у взрослых, как это было ранее. Благодаря многочисленным исследованиям мы узнаем об ожирении все больше. Его патогенез представляется намного более сложным процессом, чем считалось ранее. И далеко не последнюю роль здесь играет кишечная микробиота.

**Цель исследования**

Проведение анализа изменений качественного и количественного состава кишечного микробиома человека и корреляция взаимосвязи между теми или иными отклонениями и их участием в патогенезе ожирения, а также поиск актуальных путей коррекции данного состояния.

**Материалы и методы**

Осуществлен анализ научных статей, характеризующих кишечную микробиоту в норме и при различных патологиях, зарубежных и отечественных авторов.

**Результаты и обсуждение**

*Характеристика нормальной микрофлоры кишечника человека, ее отличительные особенности*

Кишечный микробиом весьма многолик, его структурная организация отличается видовым разнообразием и включает в себя множество представителей различных доменов: *Bacteriae: Firmicutes (Ruminococcus,*

*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*), *Proteobacteria* (*Desulfovibrio*, *Escherichia*, *Helicobacter*), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*); *Archaea*: *Euryarchaeota* (*Methanobrevibacter*) [9]. *Bacteriae* господствует в экосистеме кишечника, домен представлен такими бактериальными филумами как: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, составляющие около 95% от численности всего сообщества и являющиеся преобладающими, оставшиеся 1-5% делят между собой филумы *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* [28]. Интестинальный микробиом внутри человеческого организма абсолютно уникален для каждого, его структура зависит от целого ряда факторов, основными из которых являются возраст и характер питания. Возрастные особенности качественного и количественного состава кишечной микрофлоры обусловлены, по всей видимости, физиологическими особенностями функционирования пищеварительной системы у детей, взрослых и пожилых людей. Так, у последней перечисленной возрастной группы в ходе исследований было выявлено существенное увеличение количества *E. coli* по сравнению с более молодыми людьми [17,18,3], помимо этих изменений для микробиоты пожилых людей также характерно снижение численности и видового разнообразия комменсальных анаэробов, особенно *Bacteroides sp.* и *Bifidobacterium sp.* [19,29]. Отличительной чертой младенческого кишечного микробиома стало небольшое общее количество бактерий по сравнению с другими исследуемыми возрастными группами [27]. В качестве особенности детской фекальной микробиоты можно отметить доминирование *Bifidobacterium sp.* в микробном сообществе, а также ощутимое преобладание их числа относительно числовых значений тех же микроорганизмов у людей среднего и зрелого возраста, являющееся атрибутом главным образом характерным для детской микробиоты в течение первого года жизни [14,16]. Помимо особенностей, перечисленных выше, относительно взрослого населения у детей первого года жизни отмечается довольно низкий уровень строгих анаэробов – *C. leptum* и *C. coccoides*, это связано с тем, что данные микроорганизмы заселяются в кишечник на более поздних этапах формирования энтеротипа [11,15,25].

Характер питания оказывает столь же большое влияние на состав и функционирование микрофлоры кишечника человека. В микробиоте детей, проживающих в сельской местности на африканском континенте и ведущих образ жизни, приближенный к первобытному, с минимальным присутствием жиров и животных белков в диете, но с преобладанием в рационе клетчатки и растительных волокон, *Bacteroidetes* доминируют над *Firmicutes*. Это объясняется тем, что для последних характерен активный метаболизм углеводов, а для первых – деградация по большей части белковых молекул, аминокислот, желчных кислот, холина. Микробиом европейских детей, принадлежащих к той же возрастной группе, имел ряд отличий. Преобладание в нем *Firmicutes* над *Bacteroidetes* позволяет связать эту особенность микрофлоры со спецификой питания жителей Европы, имеющих иной характер алиментарных привычек. Их пищевой рацион изобилует всевозможными жирами и углеводами, повышение содержания которых влечет за собой существенное возрастание поглощения из пищи всех остальных питательных веществ [8].

*Связь кишечной микрофлоры и патологии. Дисбактериоз как один из основополагающих факторов развития ожирения*

Как уже было сказано выше, состав кишечной микрофлоры весьма вариабелен и подвижен, но в то же время эта система имеет довольно жесткую организацию, и любые происходящие в ней изменения способны значительно отразиться на ее многочисленных функциях, которые, в свою очередь, тесно и неразрывно связаны с обеспечением правильной деятельности человеческого организма. В ходе многих исследований была выявлена связь между отклонением от нормальных значений качественного и количественного состава кишечного микробиома и развитием различных метаболических нарушений, а также возникновением сопряженных с ними патологических процессов.

Принято считать, что соотношение *Bacteroidetes: Firmicutes* наряду с другими характеристиками является одним из важных критериев, которые должны быть учтены при диагностике нарушений кишечной микрофлоры [21]. Микроорганизмы обоих вышеперечисленных типов присутствуют в составе кишечного микробиома, осуществляя взаимодополняющие превращения энергии и участвуя во многих метаболических процессах. Однако, если акцент смещается в сторону *Firmicutes*, в организме увеличивается риск возникновения ожирения, это становится возможным благодаря специфическим способностям данного типа бактерий. *Firmicutes* преумножают извлечение энергии из пищевых продуктов, что способствует ее преобразованию в белый жир, являющийся энергетическим депо. Это обусловлено динамичным метаболизмом углеводов представителями данного типа бактерий. Стоит упомянуть, что этот процесс сопровождается снижением числа *Bacteroidetes*, изменение количества которых в меньшую сторону служит подспорьем для появления избыточной массы тела. К *Bacteroidetes* относятся такие бактерии, как *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, причисляющиеся к бутират-продуцирующим. Бутират представляет собой короткоцепочечную жирную кислоту (КЦЖК), выполняющую множество функций в организме человека. Ее роль в предупреждении набора лишнего веса заключается в следующем: бутират стимулирует окисление жирных кислот, превращая их в бурый жир, который метаболически значительно более активен, нежели белый, что позволяет ему считаться одним из источников энергии. Функции данной КЦЖК этим не ограничиваются, бутират улучшает расщепление ТАГ, принимает участие в образовании митохондрий, препятствует развитию хронического воспаления.

Велико в патогенезе ожирения снижение *Bifidobacterium*, активно продуцирующих витамины группы В, а в частности В<sub>6</sub>, участвующий в метаболизме жиров. Вместе с тем бифидобактерии подавляют активность условно-патогенной флоры и усиливают продукцию КЦЖК, также немаловажных в поддержании нормального веса.

Кроме упомянутых выше особенностей, микробиота кишечника при избытке массы тела содержит в себе повышенное количество представителей так называемой условно-патогенной флоры: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, которые провоцируют вялотекущее хроническое воспаление, наблюдающееся при ожирении. Чрезмерное содержание бактериальных липополисахаридов (ЛПС) стимулирует выработку

цитокинов, а именно провоспалительных: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , которые, в свою очередь, влияют на липогенез, форсируя и наращивая его [1]. Метаболическое воспаление способно возникать на фоне избыточного содержания липидов, которые токсически воздействуют на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы (ГБС) [10,22]. Доказано, что нарушения со стороны ГБС коррелирует с воспалением, возникающим в жировой ткани, представляющей собой крупный источник ИЛ-6, от 15 до 35% которого вырабатывается именно в ней [24]. Расстройство ЖКТ ведет к увеличению проницаемости кишечного барьера, в результате чего патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, такие как ЛПС и бактериальные метаболиты: фенилацетат, триметиламин, имидазол, пропионат, проникая в кровоток, приводят к формированию хронического неспецифического воспаления путем стимуляции синтеза ИЛ-1 $\beta$ .

Метаболическое воспаление, как и любое другое сопровождается повышением в организме уровней циркулирующих белков острой фазы (таких как С-реактивный белок, фибриноген, гаптоглобин, сывороточный амилоид), довольно сильно влияющих на обмен веществ.

Помимо увеличенного количества вышеперечисленных условно-патогенных микробов наблюдается повышенный рост *Lactobacillus*, также стимулирующих клеточный иммунитет, способствуя усилению синтеза ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ .

Существует мнение, что *Ruminococcus gnavus*, а также некоторые виды *Bacteroides*, обладающие провоспалительным потенциалом могут превышать допустимые значения для нормы в составе интестинального микробиома, а микроорганизмы, способствующие купированию воспаления, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, напротив получили менее широкое распространение в сравнении с концентрацией данных бактерий у людей без лишнего веса [3]. Вместе с этим вышеуказанные изменения, наблюдаемые при избытке массы тела, дополнены меньшим разнообразием видов микроорганизмов в целом [18]. Связь между трансформацией микробиома кишечника и развитием ожирения очевидна.

*Перестройка микрофлоры кишечника у детей и возможность возникновения у них ожирения в будущем*

Микрофлора кишечника способна модернизироваться в течение всей нашей жизни. Особенно важным периодом в становлении микробиоты является раннее детство, а в частности первый год жизни ребенка, ведь именно в этот временной промежуток микробиом претерпевает значительные изменения, подвергается всевозможным перестройкам, трансформациям и модификациям, обретая свой окончательный вид, накапливая сложный и многокомпонентный состав микроорганизмов. Основным источником формирования микробиоты у младенцев служит материнское молоко. Пробиотики, в свою очередь, оказываются в молочных железах женщины путем транслокации из ее кишечника [13]. Данный факт позволяет утверждать, что структура интестинальной микрофлоры матери в значительной степени влияет на ее формирование у ребенка. Молоко женщин, страдающих ожирением, имеет ряд особенностей, касающихся его микробного состава. В частности, оно, как и

кишечный микробиом женщин, имеющих избыточную массу тела, отличается повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, негативное влияние которых уже было рассмотрено выше.

Доказана взаимосвязь между искусственным вскармливанием и развитием рисков ожирения в будущем. При естественном вскармливании олигосахариды грудного молока индуцируют конкретные виды бифидобактерий, сменяющиеся по стадиям лактации: *B. longum ssp. infantis* → *B. bifidum* → *B. breve*; именно данные виды бифидобактерий грудного молока сокращают активность воспалительного процесса, важного звена в патогенезе ожирения. При искусственном вскармливании сукцессионная линия имеет ряд расхождений – в нем преобладают *B. adolescentis* и *B. animalis*. Помимо этой особенности также отмечается снижение видового разнообразия бифидобактерий: у большинства детей на грудном вскармливании их два, в то время в кишечнике 29% детей на искусственном – один. Еще одним отличием от грудного вскармливания является преобладание *Firmicutes* над *Bacteroidetes*, являющееся отличительной чертой микробиоты при ожирении.

Прием в раннем возрасте антибактериальных препаратов, приводящих к обеднению видового состава микробиома кишечника, является одним из факторов, влияющих на развитие ожирения [4].

*Современные пути коррекции дисбиоза кишечника, наблюдающегося при ожирении*

В последнее время все чаще звучат предложения о профилактике избыточной массы тела. Ввиду вышеописанных особенностей состава и функционирования микробиома кишечника при ожирении помимо привычных рекомендаций было предложено применение про- и пребиотиков. Проанализировав последние исследования, можно сделать вывод о том, что наибольшую эффективность продемонстрировали такие бактериальные таксоны, как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Так, использование *Lactobacillus rhamnosus PL60*, производящих конъюгированную линолевую кислоту, у мышей с ожирением, простимулированным диетой, сопровождалось минимизацией жировых депо по большей части за счет уменьшения количества адипоцитов [20]. Штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Lactobacillus sakei NR28* при приеме в течение 3 недель также способствовали уменьшению избытка массы тела и выраженности эндотоксемии. Также была отмечена способность *Bifidobacterium longum APC1472* влиять на мышей с ожирением, спровоцированным рационом питания. Отмечено, что повышение массы тела тесно связано со снижением уровня грелина [2,12]. Данный гормон принимает участие в обмене глюкозы, ингибируя секрецию инсулина [26]. *Bifidobacterium longum APC1472* имеет потенциал к моделированию сигнализации «голодного гормона» *in vitro* [5].

#### **Выводы.**

Проанализирован состав микрофлоры кишечника человека в норме и при такой серьезной патологии, как ожирение. В последнем случае микробиом обладает сниженным видовым разнообразием с преобладанием бактерий типа *Firmicutes*, высоким содержанием условно-патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*,

сопровождающимся повышенным ростом *Lactobacillus*, *Ruminococcus gnavus*, а также некоторых видов *Bacteroides*. Помимо этих особенностей отмечается снижение числа бутират-продуцирующих бактерий: *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, а также сокращение *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*. В результате изменения важнейших характеристик микробиоты, к которым относятся соотношение и процентное содержание различных микроорганизмов, а также отклонения числа бактерий от нормальных значений в большую или меньшую сторону, функции микробиома нарушаются, благодаря чему изменяется метаболизм организма, в нем возникает хронический вялотекущий неспецифический воспалительный процесс, акцент смещается в сторону более активного усвоения углеводов и жиров из пищи. Однако стоит учитывать тот факт, что дисбактериоз сам по себе не всегда приводит к развитию системного воспаления, а нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры хоть и является одним из ключевых факторов, провоцирующих и сопровождающих ожирение, все же не оказывается единственной причиной для его возникновения.

### Литература

1. Драпкина, О. М. Микрофлора кишечника и ожирение / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 12-16.
2. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity / B. O. Yildiz, M. A. Suchard, M. L. Wong [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2004. – Vol. 101, № 28. – P. 10434-10439.
3. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota / S. Bartosch, A. Fite, G.T. Macfarlane [et al.] // Appl Environ Microbiol. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 3575-3581.
4. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling / C. Torres-Fuentes, A. V. Golubeva, A. V. Zhdanov [et al. ] // FASEB J. – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 13546-13559.
5. Chapman, C. M. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? / C. M. Chapman, G. R. Gibson, I. Rowland // Eur J Nutr. – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 1-17.
6. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / R. Cabrera-Rubio, M. C. Collado, K. Laitinen [et al. ] // Am J Clin Nutr. – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 544-551.
7. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness / A. Cotillard, S. P. Kennedy, L. C. Kong [et al. ] // Nature. – 2013. – Vol. 500. – P. 585-588.
8. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. de Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107, № 33. – P. 14691-14696.
9. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C.N. Bernstein [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1635-1638.
10. Ertunc, M. E. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment / M. E. Ertunc, G. S. Hotamisligil // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57, № 12. – P. 2099-2114.

11. Comparative assessment of human and farm animal fecal microbiota using real-time quantitative PCR / J. P. Furet, O. Firmesse, M. Gourmelon [et al.] // *FEMS Microbiol Ecol.* – 2009. – Vol. 68, № 3. – P. 351-362.
12. Gut microbiota: a new path to treat obesity / G. Muscogiuri, E. Cantone, S. Cassarano [et al.] // *Int J Obes Suppl.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 10-19.
13. Current understanding of the human microbiome / J. A. Gilbert, M. J. Blaser, J. G. Caporaso [et al.] // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 392-400.
14. Haarman, M. Quantitative real-time PCR analysis of fecal *Lactobacillus* species in infants receiving a prebiotic infant formula / M. Haarman, J. Knol // *Appl. Environ Microbiol.* – 2006. – Vol. 72, № 4. – P. 2359-2365.
15. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces / H. J. Harmsen, G. C. Raangs, T. He [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2002. – Vol. 68, № 6. – P. 2982-2990.
16. Analysis of intestinal mic. roflora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods / H. J. Harmsen, A. C. Wildeboer-Veloo, G. C. Raangs [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 61-67.
17. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP / H. Hayashi, M. Sakamoto, M Kitahara [et al.] // *Microbiol Immunol.* – 2003. – Vol. 47, № 8. – P. 557-570.
18. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors / F. He, A. C. Ouwehand, E. Isolauri [et al.] // *Curr Microbiol.* – 2001. – Vol. 43, № 5. – P. 351-354.
19. Hopkins, M. J. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles / M. J. Hopkins, R. Sharp, G. T. Macfarlane // *Gut.* – 2001. – Vol. 48, № 2. – P. 198-205.
20. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice / H. Y. Lee, J. H. Park, S. H. Seok [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2006. – Vol. 1761, № 7. – P. 736-744.
21. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444, № 7122. – P. 1022-1023.
22. A low dose lipid infusion is sufficient to induce insulin resistance and a pro-inflammatory response in human subjects / H. Liang, H. Lum, A. Alvarez [et al.] // *PLOS ONE.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – e0195810.
23. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R. Martin, S. Langa, C. Reviriego [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143, № 6. – P. 754-758.
24. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression / A. R. Moschen, C. Molnar, S Geiger [et al.] // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 1259-1264.
25. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes / L. Rigottier-Gois, AGL Bourhis, G Gramet [et al.] // *FEMS Microbiol Ecol.* – 2003. – Vol. 43, № 2. – P. 237-245.

26. Ahima, R. S. Ghrelin-a new player in glucose homeostasis? / R. S. Ahima // Cell Metab. – 2006. – Vol. 3, № 5. – P. 301-302.

27. Salminen, S. Intestinal colonization, microbiota and probiotics / S. Salminen, E. Isolauri // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 149. – P. S115-S120.

28. Beyond just bacteria: functional biomes in the gut ecosystem including virome, mycobiome, archaeome and helminthes / R. Vemuri, E. M. Shankar, M. Chieppa [et al.] // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 483.

29. Woodmansey, E. J. Intestinal bacteria and ageing / E. J. Woodmansey // J. Appl Microbiol. – 2007. – Vol. 102, № 5. – P. 1178-1186.

ЩЕРБАКОВА А.П.

**КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК: ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ,  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И КЛИНИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии  
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*  
Научный руководитель – к.б.н., доцент О.М. Соболева

SHCHERBAKOVA A.P.

**MOLLUSCUM CONTAGIOSUM: FEATURES OF THE PATHOGEN,  
EPIDEMIOLOGY AND CLINIC OF THE DISEASE**

*Department of Microbiology, Immunology and Virology  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*  
Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

**Введение.** Контагиозный моллюск – инфекционное поражение кожи и слизистых оболочек. Проявляется в виде шарообразных узелков розового или розовато-фиолетового цвета с небольшим чашеобразным углублением по центру. Из-за внешней схожести узелков с жемчужинами или раковинами улиток заболевание и получило такое необычное название.

**Цель исследования:** провести анализ и обобщить имеющиеся сведения о возбудителе контагиозного моллюска (*molluscum contagiosum*), эпидемиологии заболевания, его проявлениях, диагностике и профилактике.

**Материалы исследования:** литература, содержащая сведения о контагиозном моллюске: статьи, книги, журналы и пр.

**Результаты и их обсуждение.**

**Этиология.** Вирус – возбудитель контагиозного моллюска (MCV) относится к реалму *Varidnaviria*, царству *Bamfordvirae*, типу *Nucleocytoviricota*, классу *Pokkesviricetes*, порядку *Chitovirales*, семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxvirinae*, роду *Molluskpoxvirus*. Крупный вирион (320 x 260 нм), имеющий овальную форму и сложную структуру. У вируса имеются две инфекционные частицы: зрелый вирион (MV) имеет кирпичевидную форму с закругленными краями и оболочечный вирион (EV), который содержит вторую внешнюю клеточную мембрану. Поверхностный белковый слой представлен сетью филаментов. В центре находится двояковогнутый нуклеотид, содержащий линейную двунитевую нефрагментированную гантелеобразной формы ДНК. Уникальность генома состоит в том, что два конца двухцепочечной

последовательности ДНК являются инвертированными повторами друг друга. Инвертированная концевая последовательность MCV отличается от последовательностей других в семействе *Poxviridae*, поскольку она содержит специфические для рода гены уклонения от иммунного ответа хозяина. *Molluskpoxvirus* содержит также центральную стенку и два боковых тела, которые перед попаданием в цитозоль связываются с ядром вириона посредством кодирующих взаимодействий. Боковые тельца транспортируют жизненно важные белки вириона, необходимые ему для репликации или экспрессии генома. Известны четыре подтипа вируса: MCV-1 (98%) – вызывает заболевание у детей и подростков, MCV-2 – поражает людей с иммунодефицитом (ВИЧ). Подтипы MCV-3 и MCV-4 встречаются редко. Вирус не является патогенным для лабораторных животных, культивировать его в тканях куриного эмбриона также не представляется возможным.

*Эпидемиология.* Контагиозные поражения моллюсков имеют контактный механизм передачи, основным источником заболевания является человек – носитель вируса. Может передаваться непосредственно при прямом контакте (половой путь) или же непрямо (через средства личной гигиены, одежду, принадлежности для нанесения татуировок и др.). Интересно, что контагиозный моллюск способен распространяться с пораженной кожи на здоровую, например, при трении или чесании. Не исключают также возможность заражения в бассейне или других влажных средах, однако на сегодняшний день этому нет прямых доказательств. Распространенность контагиозного моллюска среди детей на 2019 год составляет 8,28% по всему миру. Преимущественно он встречается в географических районах с теплым климатом [11]. В 2017 году было проведено исследование, в котором было обнаружено наличие вируса контагиозного моллюска у 5,6% сексуально активной части населения. По данным на 2019 год количество детей, у которых развился контагиозный моллюск на фоне ВИЧ-инфекции, составило 10% от всех кожных заболеваний.

*Патогенез.* Инкубационный период колеблется от 2 до 7 недель, но может достигать и 26 недель [18]. Вирус контагиозного моллюска поражает только кератиноциты, а поражения кожи ограничиваются эпидермисом и не имеют системного распространения. Существует два типа поражения контагиозным моллюском у здоровых людей: воспалительный (I-MC) и невоспалительный (NI-MC). Повреждения I-MC демонстрировали явные признаки апоптоза, в то время как повреждения NI-MC не имели активной каспазы-3, что свидетельствует об иммунном уклонении MCV и способности вируса ослаблять апоптотические реакции в течение некоторого периода времени на ранних стадиях инфекции [8]. Кроме того, известно, что белок MCV MC159 ингибирует внешний апоптоз путем связывания провоспалительного цитокина человеческого ИЛ-18. Поскольку другие поксвирусы кодируют множественные продукты антиапоптоза, можно сделать вывод, что MCV, вероятно, кодирует дополнительные продукты, которые могут ингибировать клеточные апоптотические пути. Используя биоинформатический подход, были идентифицированы продукты гена MCV, которые обладали потенциальной митохондриальной локализационной последовательностью и трансмембранный

домен, как признак потенциальных ингибиторов митохондриальных функций и апоптоза.

Белок MC163 локализуется в митохондриях и предотвращает индуцированное TNF- $\alpha$  высвобождение IMS-RP, препятствуя, соответственно, образованию комплексов Vak/Vax на внешней мембране митохондрий. Также локализуется в митохондриях и MC007, он секвестрирует белок ретинобластомы [8]. Вирус контагиозного моллюска вырабатывает и другие протеины, ингибирующие противовирусный иммунитет человека, не вызывая тем самым развитие иммунного ответа и способствуя персистенции кожных поражений. MC148 способствует репликации MCV, это влечет за собой вирусемию. MCV попадает в кератиноциты, которые претерпевают стагнатическую депрессию, не имея возможности дифференцироваться. MC159 взаимодействует с Fas (CD95 член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей), фактор фактора некроза опухоли (ФНО), связывается с молекулой апоптозиндуцирующего лиганда (TRAIL) для ингибирования апоптоза. MC80R связывается хостом для презентации специфических MCV-пептидов, ингибирует цитотоксическое действие инфицированных клеток. Далее инфицированные клетки экспрессируют глутатионпероксидазу, для предотвращения лейкоцитоопосредованного окислительного повреждения. В совокупности эти вирусные белки могут не поддерживать активную инфекцию, пока иммунная система хозяина постепенно преобладает.

Контагиозный моллюск попадает в организм через поврежденные участки кожи. Затем вирус проникает в нижние слои эпидермиса, где происходит вторичная репликация вируса. После распространения вируса по эпидермису начинается активная инфекция, в ходе которой гипертрофированный эпидермис плотнее прилегает к дерме, облегчая миграцию MCV в слои дермы. По мере прогрессирования инфекции нарастает количество вирусов, вынуждая клетки сосочкового слоя дермы мигрировать вверх, в это же время клетки базального слоя подвергаются гиперплазии, замещая собой мигрирующие клетки сосочкового слоя. Вирусные структуры редко наблюдаются в базальном слое, и структура базальной пластинки остается неизменной.

*Клиническая картина.* Диагноз контагиозного моллюска ставится на основании клинического обследования. При внешнем осмотре у больных отмечается наличие дискретных, гладких, твердых, куполообразных, воскообразных папул (или узелков) с характерным центральным желобком или пуповиной, из которых может быть выражена пробка из сырного материала, содержащего мертвые эпителиальные клетки и вирусные частицы [11]. Цвет может быть жемчужно-белым, желтым, телесного цвета, полупрозрачным, розовым или красным (особенно при раздражении) [16]. У детей моллюски располагаются на лице, туловище, конечностях и подмышечных областях. Ладони и подошвы не задействованы. При венерических формах поражения в основном наблюдаются в аногенитальной области, брюшной полости и внутренней поверхности бедер. Очаги поражения могут быть одиночными, множественными или сгруппированными, а иногда они могут иметь эритематозный ореол или быть педикулированными. Обычно очаги имеют диаметр от 1 до 5 мм, а их число не превышает 20 [2]. Поражения обычно

протекают бессимптомно, но иногда могут зудеть или раздражаться. В момент регрессии очаг может казаться воспаленным, характеризующимся эритемой и отеком, что свидетельствует о предстоящем разрешении очага [12]. У людей с ослабленным иммунитетом поражения контагиозного моллюска могут быть атипичными: иметь гигантский размер, могут ороговевать или изъязвляться. Во врожденных случаях поражения появляются в виде ореолообразного кольца вокруг волосистой части головы [13]. Также были описаны случаи возникновения бледного, гипопигментированного ореола или кольца (кольцо Воронова) вокруг очагов контагиозного моллюска (феномен гало) [21]. Поражения моллюсков могут быть косметически неприглядными, смущать пациента, а при гигантских и обширных поражениях на открытых участках вызывать тревогу у пациента, однако наряду с этим могут возникать такие осложнения как: вторичная бактериальная инфекция, раздражение, воспаление, конъюнктивит и поверхностный пунктатный кератит [10]. Вторичная бактериальная инфекция часто вторична по отношению к импетигнизации, вызванной царапанием. Примерно у 10% больных развивается экзематозный дерматит вокруг очагов контагиозного моллюска [15].

*Диагностика.* В качестве методов лабораторной диагностики применяют отражательную конфокальную микроскопию, дерматоскопию и патоморфологическое исследование. Такие молекулярно-генетические методы, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляют большую ценность для клинико-эпидемиологических исследований MCV-инфекций, но обычно не используются в клинической практике. При микроскопическом исследовании содержимого узелков можно выявить крупные кирпичной формы внутриклеточные включения вируса (окраска по Романовскому-Гимзе, Граму, Райту или Папаниколау). Особое внимание также уделяют центральной области, которая содержит перегородки, разделяющие гипорефрактивные округлые дольки. При гистологическом исследовании видно, что эти дольки состоят из увеличенных кератиноцитов, имеющих обильную цитоплазму [16], содержащую многочисленные дискретные, яйцевидные, крупные эозинофильные интрацитоплазматические включения (тела Хендерсона-Паттерсона или тела моллюсков) и периферическое ядро, которое сжимается этими включениями, что приводит к появлению перстня-печатки контагиозного моллюска [17]. При серебрении по Морозову можно обнаружить тельца Пашена. Иммуногистохимические исследования с анти-CD34 моноклональными антителами показывают плотно охватывающую тонкую сосудистую сеть вокруг поражений [7].

*Лечение.* Большинство поражений контагиозным моллюском самопроизвольно рассасываются без каких-либо остаточных рубцов в течение средней продолжительности от 6 до 12 месяцев. Несмотря на то, что было предложено много методов лечения контагиозного моллюска, ни один из них не доказал своей эффективности. Современные методы лечения включают физическое удаление моллюсков, местные лекарства и системное лечение. Этиотропной терапии не существует. Физическое удаление основано главным образом на криотерапии жидким азотом или кюретаже. Лазерное лечение (углекислый газ или импульсный лазер на красителе) также может применяться.

Физическое удаление обычно болезненно и может потребовать местной анестезии, вполне вероятно образование послеоперационных рубцов. Существуют и различные методы местного лечения контагиозного моллюска.

*Профилактика.* Вакцины или специфической анти-МСV терапии не существует. Профилактика контагиозного моллюска сводится к соблюдению правил личной гигиены как в общественных, так и в домашних условиях. Для предотвращения распространения вируса следует избегать царапания и прикосновения к узелкам контагиозного моллюска, если присутствует зудящая сыпь или экзема, следует применять местные стероиды (например, гидрокортизон), также не рекомендуется чрезмерно частое бритье. От половых контактов больном контагиозным моллюском необходимо воздержаться.

### **Выводы.**

Учитывая распространенность контагиозного моллюска среди детского населения, а также возможность его передачи при половом контакте, становится понятно, что проблема этого дерматоза сохраняет актуальность и необходимость поиска эффективных, безопасных, простых в употреблении средств и методов лечения. В настоящий момент существует множество различных методов терапии контагиозного моллюска, такие как кюретаж, механическое удаление, электрокоагуляция или криотерапия, аппликации салициловой кислоты и третиноина, но большинство из них часто бывают болезненными и вызывают достаточно большое количество побочных эффектов в виде воспалительной реакции, образования рубцов и гиперпигментации.

### **Литература**

1. Leung, A. K. C. Molluscum Contagiosum: An Update / A. K. C. Leung, B. Barankin, K. L. E. Hon // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 22-31.
2. Biswas, S. Molluscum Contagiosum Virus MC159 Abrogates cIAP1-NEMO Interactions and Inhibits NEMO Polyubiquitination / S. Biswas, J. L. Shisler // *J. Virol.* – 2017. – Vol. 91, № 15. – e00276-17.
3. Childhood molluscum contagiosum / J. Brown, C. K. Janniger, R. A. Schwartz [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 93-99.
4. De Giorgi, V. A three-dimensional tattoo: Molluscum contagiosum / V. de Giorgi, M. Grazzini, T. Lotti // *CMAJ.* – 2010. – Vol. 182, № 9. – e382.
5. Emily Forbat, M.R.C.P. Molluscum Contagiosum: Review and Update on Management / M. R. C. P. Emily Forbat, M. R. C. P. Firas Al-Niimi, M. A. R. Ali. Faisal // *Pediatric Dermatology.* – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 504-515.
6. Molluscum contagiosum folliculitis mimicking tinea barbae in a lung transplant recipient / L. Feldmeyer, J. Kamarashev, A. Boehler [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63, № 1. – P. 169-171.
7. Vascular network tightly enclosing lesions of molluscum contagiosum : Basket-like capillaries of molluscum / Y. Horiguchi, J. Horiguchi, K. I. Maeno // *J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 52-58.
8. Coutu, J. The Molluscum Contagiosum Virus protein MC163 localizes to the mitochondria and dampens mitochondrial mediated apoptotic responses / J. Coutu, M. R. Ryerson, J. Bugert // *Virology.* – 2017. – Vol. 505. – P. 91-101.

9. Molluscum Contagiosum / J. V. Schaffer, E. M. Berger // JAMA Dermatol. – 2016. – Vol. 152, № 9. – P. 1072.
10. Lacour, M. Staphylococcus lugdunensis abscesses complicating molluscum contagiosum in two children / M. Lacour, K. M. Posfay-Barbe, G. C. La Scala // Pediatr Dermatol. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 289-291.
11. Leung, A. K. Molluscum contagiosum. / A. K. Leung, H. D. Davies // Curr Pediatr Rev. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 346-349.
12. Beetle juice: A guide for the use of cantharidin in the treatment of molluscum co-tagiosum / V. Moye, S. Cathcart, C. N. Burkhart [et al.] // Dermatol. Ther. – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 445-451.
13. Treatment of molluscum contagiosum in adult, pediatric, and immunodeficient populations / H. P. Nguyen, E. Franz, K. R. Stiegel [et al.] // J. Cutan Med. Surg. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 299-306.
14. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment / R. Meza-Romero, C. Navarrete-Dechent, C. Downey // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2019. – Vol. 12. – P. 373-381.
15. An open, randomized, comparative clinical and histological study of imiquimod 5% cream versus 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum / S. H. Seo, H. W. Chin, D. W. Jeong [et al.] // Ann. Dermatol. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 156-162.
16. Schaffer, J. V. Molluscum contagiosum / J. V. Schaffer, E. M. Berger // JAMA Dermatol. – 2016. – Vol. 152, № 9. – P. 1072.
17. Scheinfeld, N. S. Molluscum contagiosum / N. S. Scheinfeld // Skinmed. – 2008. – Vol. 7, № 2. – P. 89-92.
18. Silverberg, N. B. Warts and molluscum in children / N. B. Silverberg // Adv Dermatol. – 2004. – Vol. 20. – P. 23-73.
19. Tying, S. K. Molluscum contagiosum: The importance of early diagnosis and treatment / S. K. Tying // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189, № 3 Suppl. – P. S12-16.
20. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum / J. C. van der Wouden, R. van der Sande, L. W. van Suijlekom-Smit [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – № 4. – CD004767.
21. Zawar, V. Woronoff ring: A novel manifestation of molluscum contagiosum / V. Zawar, T. Goyal, D. Doda // Skinmed. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 349-352.
22. Контагиозный моллюск у детей: особенности течения и современные подходы к терапии / Н. Н. Мурашкин, А. И. Материкин, Э. Т. Амбарчян [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 597-600.

ЭРГАШЕВА Н.Ш.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

*Кафедра акушерства и гинекологии №2,*

*Ташкентской медицинской академии г. Ташкент, Республика Узбекистан*

*Научный руководитель – доцент Ф.А. Атаходжаева*

ERGASHEVA N.SH.  
**COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF DIFFERENT  
TREATMENT METHODS OF WOMEN WITH UTERINE FIBROID**

*Department of Obstetrics and Gynecology №2,  
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan*  
Supervisor: Associate Professor F.A. Atakhodzhaeva

**Введение.** Распространенность миомы матки составляет 5-65% женщин от 30 до 40 лет и 63% из этих женщин подвергаются оперативному лечению. В России до 70% женщин с миомой матки удаляют орган, что приводит к необратимому бесплодию, выраженным гормональным нарушениям. Выявления новых звеньев патогенеза миомы матки, комплексная оценка факторов риска развития симптомного течения опухолевого процесса для составления прогноза заболевания, в том числе быстрого роста миоматозных узлов, позволят совершенствовать методы патогенетической терапии, сократить частоту клинически активных форм миомы и, таким образом, в дальнейшем снизить оперативную активность лечения этой группы больных.

**Цель исследования:** изучить эффективность терапии опухолевого процесса в миометрий у женщин разных возрастных групп.

**Задачи:**

- оценить эффективность консервативной терапии в лечении миомы матки
- определить оптимальные объемы хирургических вмешательств у больных с миомой матки после консервативной терапии

**Объект исследования.** Женщины разных возрастных групп от 30 до 50 лет.

**Объем исследования.**

Основная группа женщин 80 человек.

Контрольная группа 15 человек.

Ретроспективный материал 100 истории болезни, амбулаторных карт.

**Методы исследования:**

- Общеклиническое исследования
- сбор анамнеза, жалоб, общий осмотр из истории болезни, амбулаторных карт

**Инструментальное исследования**

**Лабораторные исследования**

**Предполагаемые результаты:**

Будут определены факторы риска развития клинически активных форм миомы матки у женщин разных возрастных групп

Будут определены показания к этапной консервативной терапии у женщин с миомой матки разных возрастных групп

Будут определены критерии оптимального объема хирургических вмешательств после консервативной терапии

Миома матки представляет собой доброкачественную, хорошо отграниченную капсулированную опухоль, источником которой являются гладкомышечные клетки шейки или тела матки. Опухоль растет как генетически аномальный клон клеток, происходящий из одной первичной клетки, которая в

результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста. Факторы, которые запускают этот механизм, точно не установлены.

**Эпидемиология:** Миома матки, которую диагностируют у 35–70% (у каждой 4-5ой) женщин репродуктивного возраста (старше 35 лет), по существу остается хирургической патологией и признается главной причиной гистерэктомий. По поводу миомы матки выполняется до 50-70% хирургических вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95% приходится на радикальные операции – ампутацию и экстирпацию матки, приводящим к потере репродуктивной и менструальной функции женщины, выраженным нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и значительным вегетососудистым и психоэмоциональным сдвигам.

**Патогенез:** Причины возникновения миомы матки до сих пор являются предметом дискуссии. Спорные вопросы патогенеза миомы матки делают равноправным существование различных подходов к выбору метода лечебного воздействия. Поэтому основные методы лечения основывались на блокаде функции яичников, это направление получило широкое распространение с внедрением в практику агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Однако к настоящему времени накоплены убедительные данные и о роли прогестерона в развитии миомы матки. Установлено, что на клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток миомы, о чем свидетельствует увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы менструального цикла. Прогестерон оказывает как непосредственное воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное за счет экспрессии различных факторов роста. Исходя из этого, блокаторы рецепторов прогестерона способны подавлять рост миомы матки, а также приводить к ее регрессии. К лигандам рецепторов прогестерона относят прогестерон или его аналоги (гестагены), составляющие группу чистых агонистов, а также чистых антагонистов.

В зависимости от направления роста, морфологического типа клеток, размеров, количества узлов существуют различные классификации. По направлению роста различают интерстициальную миому, подбрюшинный узел на ножке, на широком основании, интерстициальный узел, растущий в полость матки, подслизистый узел, миому, исходящую из шейки матки (как правило, располагается забрюшинно, матка пальпируется на верхнем полюсе опухоли), множественную миому матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы.

Наиболее распространенная топографическая классификация субмукозных узлов:

- тип 0 – полностью в полости матки (миомы на ножке);
- тип 1 – наибольшим диаметром узел располагается в полости матки;
- тип 2 – наибольшим диаметром узел располагается в миометрии.

Топографическая классификация подбрюшинных узлов:

- 0 тип – миоматозный узел на ножке, расположен полностью в брюшной полости;

- I тип – менее 50% объема миоматозного узла располагается межмышечно, большая его часть располагается в брюшной полости;

**Гистологическая классификация миомы:** простая; клеточная; митотически активная; причудливая; с наличием клеточного атипизма; липолейомиома; эпителиоидная; геморрагическая; сосудистая; миксоидная; миома с гематопозитическими элементами; миома с наличием дистрофических изменений; миома с пролиферацией клеточных элементов. Проведено много исследований факторов риска, предрасполагающих к появлению миомы матки, к которым относятся возраст более 40 лет, принадлежность к негроидной расе, наследственность (наличие миомы матки у родственниц первой, второй линии родства), отсутствие беременности в анамнезе. К факторам, снижающим риск возникновения миомы матки, относятся более 5 беременностей, постменопауза, длительный прием оральных контрацептивов, медроксипрогестерона (депо-Провера), курение. Миомы матки подтверждено многочисленными цитогенетическими и эпидемиологическими данными. Приблизительно у 40% женщин с миомой матки выявлены аномальные кариотипы, идентифицировано и показано участие двух генов 12q15 и 6p21, которые экспрессируются преимущественно в период эмбрионального развития. Возможно участие этих генов в клеточной дифференцировке, процессах пролиферации и неопластической трансформации миом матки. Исследование 97 семей (215 больных женщин и их родственников первой степени родства) показало, что миома матки вдвое чаще встречается у женщин, в семейном анамнезе которых зарегистрировано 2 и более повторных случаев данного заболевания среди родственниц. По данным ряда исследований, миомы встречаются с существенно большей частотой у афроамериканских женщин, чем у белых американок, и это различие нельзя полностью объяснить различиями в комплекции, социально-экономическом статусе, доступности медицинской помощи. После изучения большого числа семей с синдромом Рида (наследственная болезнь, характеризующаяся появлением у женщин множественных кожных лейомиом с поражением *m. arrector pili* либо миом матки, а нередко сочетания обоих указанных типов опухолей) обсуждались возможные типы наследования предрасположенности к лейомиоме: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный доминантный. Однако достоверные доказательства какого-либо из этих типов наследования до настоящего времени отсутствуют. В последнее время появилось много сторонников прогестероновой теории, согласно которой прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом является "физиологическим" регулятором данного процесса. Прогестерон оказывает двойное действие на рост миомы: блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов и действует непосредственно через рецепторы прогестерона. Биохимические и молекулярные исследования показали, что в узлах миомы содержится в 2 раза больше эстрогеновых рецепторов, а прогестероновых в 3 раза больше в сравнении с окружающим миометрием. Следовательно, обе группы женских половых гормонов могут играть существенную роль в росте сформировавшихся узлов миомы. Таким образом, в связи с особенностями

гормональной рецепции в узлах миомы матки может возникать и расти при нормальном уровне половых гормонов в крови. Миому матки можно рассматривать как своеобразный очаг в миометрии, становящийся гормонально-зависимым в связи с изменением в нем рецепции к половым гормонам. Считается, что основная роль в возникновении и развитии миомы принадлежит синергическому влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста, цитокинов, иммунореактивного инсулина. В настоящее время установлено, что чрезвычайно важна роль факторов роста и цитокинов в патогенезе миомы матки. Это биологически активные соединения, которые за счет аутокринно-паракринного влияния изменяют пролиферативную активность гладкомышечных клеток. Модуляторами клеточного роста, оказывающими выраженное митогенное влияние на миометрий и ткань миоматозных узлов, являются следующие факторы роста: инсулиноподобные, семейство эпидермальных, сосудисто-эндотелиальные, трансформирующие. Эффекты их разнообразны и определяются длительностью воздействия, концентрацией, особенностями экспрессии специфических рецепторов в клетках-мишенях, наличием ингибиторов и конкурирующих веществ. Ростовые факторы (EGF – эпидуральный фактор роста, 3-PDGFs – 3-тромбоцитарный фактор роста растворимый, IGF – инсулиноподобный фактор роста, FGF – фактор роста фибробластов) оказывают короткодистанционное, локальное действие и обеспечивают межклеточное взаимодействие. Экстрацеллюлярный матрикс является супрамолекулярным комплексом, который образует внеклеточное окружение, влияющее на дифференцировку, пролиферацию, организацию и прикрепление клеток.

Миома диаметром 1-2 мм может питаться за счет диффузии из окружающего миометрия, но миома большего размера нуждается в собственных сосудах. Неоангиогенез – важный момент в патогенезе миомы. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неоангиогенез факторы, которые обуславливают врастание сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножения. Ангиогенез проходит следующие этапы: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны; миграция эндотелиальных клеток; пролиферация эндотелиальных клеток; "созревание" эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов. Наиболее изученными активаторами ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщины являются селективные эстроген-рецепторные модуляторы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), FGF, ангиогенин, EGF, PDGF, трансформирующие факторы роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) и  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IGF-1, NO, интерлейкин-8 и неспецифические факторы, такие как матриксные металлопротеиназы (MMP). Ингибиторы неоангиогенеза – это эндостатин, растворимые рецепторы VEGF (sVEGFR), тромбоспондин, ангиостатин (фрагмент плазминогена), вазостатин, рестин, ингибиторы MMP (TIMP-1, TIMP-2), аденомедуллин. Все эти факторы оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая их пролиферативную способность и стимулируя ангиогенез. Экспрессия VEGF регулируется непосредственно эстрогенами и прогестероном. Он стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов,

увеличивает проницаемость капилляров для факторов роста, белков и других питательных веществ плазмы. Экспрессия адреномедуллина – пептида, вовлеченного в ангиогенез, регуляцию клеточного роста, дифференциацию и вазодилатацию гладкомышечных клеток, коррелирует с плотностью сосудов и индексом пролиферации эндотелиальных клеток в миоме, что свидетельствует о высокой васкуляризации узлов миомы. Кроме того, в патогенезе миомы матки играют определенную роль изменения иммунологической реактивности организма, особенно при наличии хронических очагов инфекции. Точкой приложения повреждающего фактора является сосудистая стенка. Механизм запуска этой реакции неспецифичен. Иммунная система представляет собой систему, контролирующую процессы регенерации, дифференцировки клеток, роста тканей (в частности, миометрия), а главное – иммунная система осуществляет в организме строгий контроль над двумя основными процессами жизнедеятельности клеток: пролиферацией и апоптозом. В результате нарушения баланса процессов пролиферации и апоптоза в миометрии возникает очаговая (локальная) гиперплазия миометрия. Подтверждением этого является повышение экспрессии в лейомиоме протоонкогена bcl-2 (фактор торможения апоптоза) и Ki-67 (маркер клеточной пролиферации). Установлено стимулирующее влияние прогестерона и ингибирующее воздействие эстрадиола на экспрессию bcl-2 в миоматозных узлах. Таким образом, значительная экспрессия bcl-2 в клетках миомы по сравнению с нормальным миометрием может быть одним из молекулярных механизмов, способствующих усиленному росту опухоли вследствие торможения апоптоза. Согласно одной из гипотез, возникновение миомы матки напоминает реакцию клеток на неблагоприятное воздействие. Предполагают, что это результат процесса патологической регенерации поврежденного, в частности воспалительными инфильтратами (внутриматочные вмешательства, половые инфекции), миометрия, и риск неблагоприятных воздействий выше у женщин детородного возраста. В течение лютеиновой фазы менструального цикла в гладкомышечных клетках отмечается максимум митозов, что способствует повышению пролиферативной активности для наступления возможной беременности. Во время менструации и в фолликулиновой фазе резко снижается пролиферативная активность гладкомышечных клеток. Полагают, что сокращение миометрия, обеспечивающее прекращение менструальных кровотечений, возможно, способствует ишемии и гипоксии гладкомышечных клеток. Именно в этих клетках могут происходить соматические мутации во время повторяющихся менструальных циклов в условиях отсутствия или редких беременностей. Гладкомышечные клетки отвечают на ишемию усилением клеточной пролиферации и продукцией внеклеточного матрикса, при которых факторы роста и цитокины играют важную роль. Таким образом, миома может развиваться из одной клетки гладкомышечных элементов миометрия путем мутаций и взаимодействий половых стероидов, факторов роста и цитокинов во время повторяющихся менструальных циклов. Итак, основные факторы, предположительно играющие роль в появлении и росте миомы матки, – это взаимодействие эстрогенов и прогестеронов, рецепторный аппарат самого узла миомы, факторы роста, цитокины, иммунная система, особенности генома.

Клинические проявления миомы матки довольно хорошо изучены и типичны. Треть всех миом протекает абсолютно бессимптомно и обнаруживается случайно при других обследованиях. Женщины жалуются на обильные менструации, приводящие к анемизации, ухудшение общего состояния, межменструальные кровотечения, бесплодие или привычную потерю беременности, нарушение функции тазовых органов. Менструальные кровотечения усиливаются за счет снижения сократительной способности миометрия, обусловленного разницей сократимости нормальных миоцитов и клеток миомы; увеличения поверхности эндометрия за счет субмукозных узлов; увеличения общей массы и толщины миометрия над поверхностью интрамуральных узлов; хорошей васкуляризации как самих узлов, так и прилежащего миометрия. Межменструальные кровотечения характерны для субмукозного расположения узлов. В ряде случаев (около 10% по данным Yallegroup) миома матки является причиной бесплодия. Были проведены многоцентровые исследования, включившие 347 женщин с миомой матки. Обнаружено, что миомы матки с субмукозным ростом узлов типа 0–2 ведут к нарушению имплантации и привычной потере беременности, тогда как после удаления узлов миомы фертильность восстанавливается. До конца механизм и причины бесплодия не установлены, хотя есть мнение, что это связано не только с деформацией полости матки, но и с иммунологическими причинами – факторами роста НОХА-10,11 и медиаторами воспаления TGF-β.

**Клиника:** Особенности клинического течения миомы матки и прогноз заболевания определяется, прежде всего, вариантом ее развития, локализацией миоматозных узлов и возрастом больной. У большинства пациенток это заболевание сопровождается различной симптоматикой, такой как: менометроррагии, болевой синдром, нарушение функции соседних органов, бесплодие и невынашивание беременности. Лишь у трети женщин миома матки протекает бессимптомно. У женщин позднего репродуктивного возраста миома матки, с одной стороны, может явиться причиной бесплодия и невынашивания, а с другой – причиной послеродового кровотечения, требующего хирургических методов гемостаза, вплоть до экстирпации матки.

**Диагностика:** Диагностика миомы матки в настоящее время не представляет трудностей. Типичные жалобы на обильные, длительные менструации с ухудшением общего состояния, постоянные или периодические боли внизу живота тянущего характера, ощущения дискомфорта при половой жизни, учащенное мочеиспускание наводят на мысль о предварительном диагнозе миомы матки. Часто миома матки протекает бессимптомно. Бимануальное влагалищное исследование при плановом осмотре гинеколога позволяет заподозрить наличие миоматозных узлов. При этом пальпаторно матка увеличена в размере, ее поверхность деформирована, бугристая, крупные миоматозные узлы отчетливо пальпируются. Признанным и доступным методом диагностики миомы матки является ультразвуковое сканирование органов малого таза. Для более точной визуализации узлов необходимо использовать два датчика: трансабдоминальный и трансвагинальный. Эхография и доплерография сосудов матки в дополнение к ультразвуковому исследованию позволяют оценить состояние миометрия,

васкуляризацию миоматозных узлов, динамику их роста. Чувствительность ультразвукового трансвагинального исследования в диагностике миомы матки составляет 96,1%, а специфичность – 83,3%. Некоторые изменения в узле, такие как некроз и дегенерация с образованием кист, визуализируются в виде гипоехогенных или анэхогенных областей в зоне узла с дистальным усилением. Участок гиалиноза в узле миомы определяется как гипоехогенное включение без эффекта в виде ярких гиперэхогенных включений, образующих тень. В послеоперационном периоде ультразвуковое исследование позволяет в динамике наблюдать уменьшение объема матки.

**Лечение:** Выбор метода лечения миомы матки также определяется множеством факторов - возрастом пациентки, отсутствием или наличием у нее детей, формой и темпами роста опухоли.

Лечебные мероприятия можно условно подразделить на консервативную (медикаментозную) терапию и оперативное лечение. Медикаментозная терапия предусматривает применение следующих средств.

1. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH-a). Их назначают как средства предоперативной подготовки при больших размерах миомы на 3–4 мес для уменьшения размера как узлов миомы, так и матки, а также для нормализации уровня гемоглобина у женщин с хронической постгеморрагической анемией (на фоне обильного менструального кровотечения). Использование этой группы препаратов может позволить выполнить миомэктомию у пациенток с большими миомами, желающими сохранить и реализовать генеративную функцию в дальнейшем.

2. Прогестины (левоногестрел-внутриматочные системы). Данная группа препаратов весьма ограничена в применении, не меняет кардинально течения заболевания, имеет противопоказания к использованию (деформация полости матки). Вопросы использования прогестинов для лечения миомы матки остаются дискуссионными.

3. Антипрогестины. Селективный модулятор прогестероновых рецепторов – мифепристон по 5 мг в день. В клинических исследованиях применение этой группы не дало высокозначимых результатов. Только 50% миом уменьшилось в размере при дозировке 5 мг, а увеличение дозы вызывало развитие гиперплазии эндометрия. Использование антипрогестинов в лечении миомы матки остается в стадии изучения и дискуссии.

4. Ингибиторы ароматаз. Они тормозят физиологическое превращение андрогенов в эстрогены в яичниках, а также внегонадный синтез эстрогенов. Эффект применения в клинических испытаниях превзошел эффект использования GnRH-a.

5. Селективный синтетический модулятор прогестероновых рецепторов улипристала ацетат, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом. Улипристала ацетат оказывает прямое действие на эндометрий. Если ежедневный прием препарата начинается с дозы 5 мг, в течение менструального цикла у большинства женщин (включая пациенток с миомой) заканчивается очередная менструация, а следующая не наступает до прекращения лечения. Когда прием препарата прекращается, менструальный цикл обычно возобновляется в течение 4 нед. Прямое действие на эндометрий

при водит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в эндометрии, связанным с модулятором рецепторов прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (РАЕС)). Как правило, гистологические изменения представлены неактивным и слабопролиферирующим эпителием, что сопровождается асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) влияниями на эпителий. Все эти изменения обратимы и исчезают после прекращения лечения, их не следует принимать за гиперплазию эндометрия. Необходимо учитывать, что существует ряд противопоказаний к применению гормональных средств: индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, тромбоэмболии, тромбофлебиты в анамнезе, варикозное расширение вен, гипертензия, операции по поводу злокачественных опухолей любой локализации в анамнезе. Способ, который можно расценить как промежуточный между консервативным и оперативным, – эмболизация маточных артерий (ЭМА). При эмболизации маточных сосудов прекращается кровоснабжение миоматозного узла, что приводит к уменьшению размеров миомы и клинических проявлений. Однако следует отметить, что данный способ лечения подходит не всем пациенткам и имеет противопоказания. Данная операция проводится в специально оснащенной рентгеновской операционной, оборудованной ангиографическим аппаратом. Выполняется пункция правой общей бедренной артерии, делается незначительный прокол кожи диаметром 1,5 мм, благодаря которому можно ввести в маточную артерию тонкий катетер (1,2 мм) под контролем рентгенотелевидения. Следующий этап – ввод через катетер микроскопических частичек эмболизационного препарата, которые перекрывают сосуды, питающие миому. Частицы, подвергнутые эмболизации, согласно методике, вводят сначала в правую, а затем в левую маточную артерию. Об эффективности ЭМА можно судить по процессу нормализации симптомов. Следует отметить, что данный вид лечения показан женщинам, которые не собираются реализовывать репродуктивную функцию. Показаниями к оперативному лечению являются размер матки > 12 нед беременности, субмукозное расположение узла, центрипетальный рост миомы, сочетание миомы матки с опухолями яичников, рост миомы, нарушение кровообращения в узле, подозрение на саркоматоз, меноррагии, менометроррагии, вызывающие анемию, желание восстановить репродуктивную функцию.

Молодым женщинам, не реализовавшим генеративную функцию, страдающим бесплодием или невынашиванием беременности, а также желающим сохранить матку с целью рождения детей в будущем, требуется хирургическое лечение. Оно позволяет полностью удалить патологические очаги, а также сохранить или восстановить генеративную функцию. Операцией, решающей эти проблемы, является миомэктомия. Виды миомэктомии включают абдоминальную (лапаротомическую), лапароскопическую, гистероскопическую (гистерорезектоскопия) миомэктомию, сочетание гистерорезектоскопии и лапароскопии, мини-лапаротомию (с лапароскопической ассистенцией или без нее), вагинальную миомэктомию, при

кесаревом сечении. Вид миомэктомии зависит от локализации узла, размеров, направления роста и количества узлов миомы матки. Следует выделить субмукозный рост миомы матки и операцию – гистерорезектоскопию, гистероскопическую миомэктомию. При наличии узлов в полости матки ярко выражена симптоматика – менометроррагии, альгодисменорея. Даже при небольшом размере субмукозного узла возможно отсутствие беременности. Гистерорезектоскопия позволяет с наименьшим воздействием на организм женщины решить проблему миомы матки – убрать причину клинических проявлений и возмозную причину бесплодия. В полость матки вводят сложную инструментальную систему диаметром 7-9 мм, состоящую из оптики, резектоскопа и электрода. К оптической трубке присоединяются осветитель и видеокамера, все манипуляции отображаются на экране видеомонитора. Высокочастотный переменный ток высокой мощности подается на металлическую петлю, которой слой за слоем срезаются ткани миомы матки. В настоящее время для хирургического лечения миомы матки используют также различные виды хирургических энергий: миолиз или криомиолиз, гипертермическую абляцию лейомиомы лазером или радиоволновой энергией, гипертермическую абляцию миомы фокусированной ультразвуковой энергией. Практикуется дистанционная абляция миоматозных узлов под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ). Процедура заключается в коагуляции, или абляции, клеток миомы внутри узла импульсами фокусированного ультразвука (ФУЗ) под контролем МРТ. Однако выбор метода обуславливается особенностями узлов миомы, которые определяют по результатам комплексного обследования, включающего ультразвуковой скрининг, аспирационную биопсию эндометрия, а по показаниям – гистероскопию и диагностическое выскабливание полости матки. Выбирая способ лечения миомы матки, необходимо учитывать желание женщины реализовать репродуктивную функцию. Если женщина заинтересована в деторождении, лечение должно быть направлено на сохранение детородной функции. Операция должна быть органосохраняющей. В обратном случае все мероприятия должны быть направлены на устранение жалоб и клинических симптомов. Возможно применение гормональных препаратов, проведение радикальных операций. Правильно выбранная программа предоперационного лечения, способ операции, уровень мастерства хирурга, профилактика и минимизация осложнений позволят женщине избавиться от заболевания, родить ребенка.

### **Литература**

1. Тихомиров, А. Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 56-60.
2. Современный взгляд на комплексное лечение больных миомой матки / С. А. Леваков, А. Г. Кедрова, К. В. Кожурина [и др.] // Клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 15-19.
3. Сравнительный анализ клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий в качестве методов лечения

миомы матки / Е. И. Басина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17, №2. – С. 381-388.

4. Политова, А. К. Оптимизация хирургического лечения больных миомой матки : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Политова Алла Константиновна. – М., 2012. – 281 с.

5. Грачев, Г. А. Отдаленные результаты лечения миомы матки путем эмболизации маточных артерий у пациенток репродуктивного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Грачев Герман Александрович. – М., 2012. – 131с.

*Научное издание*

*Редакционная коллегия выпуска:*

д-р мед. наук **Т. В. Пьянзова**, д-р мед. наук **Д. Ю. Кувшинов**, канд.  
фармацевт. наук **А. С. Сухих**, канд. филол. наук **Л. В. Гукина**, канд. мед.  
наук **М. В. Летаева**, канд. хим. наук **А. В. Суховерская**, канд. фармацевт.  
наук **Ю. С. Федорова**, канд. биол. наук **О. М. Соболева**,  
асс. **И. Е. Самарский**

**Проблемы медицины и биологии**

*Международная научно-практическая конференция*

*молодых ученых и студентов*

22-23 апреля 2021 г

Научные литературные обзоры и статьи

Формат 148x210 мм.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Тираж 500 экз.

~ 285 ~