

Медико-социальный
научно-практический журнал

**ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

Том 17

№ 2



Посвящен 100-летию Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Санкт-Петербург
2022

Журнал

"Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения"

Главный редактор

Варзин С.А., д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Бубнова Н.А., д-р мед. наук, проф.;

Васильев Ю.С., д-р техн. наук, проф.,
академик РАН.

Воронцов А.В., д-р философ. наук, проф.;

Глазьев С.Ю., д-р экон. наук, проф., академик
РАН (Москва);

Горбанёв С.А., д-р мед. наук, проф.;

Еремин Г.Б., канд. мед. наук, доцент;

Иванова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Псков);

Иорданишвили А.К., д-р мед. наук, проф.;

Косачев И.Д., д-р мед. наук, проф.;

Лаптев Г.Ю., д-р биол. наук;

Мазуренко С.О., д-р мед. наук, проф.;

Макаренко С.В., канд. мед. наук, доцент;

Мальцев С.Б., канд. мед. наук, доцент;

Матвеев А.В., канд. техн. наук, доцент;

Матвеев В.В., д-р техн. наук, д-р филос. наук,
канд. экон. наук, проф.;

Мирошников Б.И., д-р мед. наук, проф.;

Мозжухина Н.А., д-р мед. наук, профессор

Осипов А.И., д-р с.-х. наук, проф.;

Петрова Н.Н., д-р мед. наук, проф.;

Пискун О.Е., канд. пед. наук, доцент;

Пчелин И.Ю., канд. мед. наук, доцент;

Редько А.А., д-р мед. наук, проф.;

Строев Ю.И., канд. мед. наук, проф.;

Сулакшин С.С., д-р физ.-мат. и полит. наук,
проф. (Москва);

Ткачук С.П., канд. экон. наук. (Москва);

Чурилов Л.П., канд. мед. наук, ведущий
научный сотрудник, доцент;

Шишкин А.Н., д-р мед. наук, проф.;

Шумилкин В.Р., канд. мед. наук, доцент;

Эрман М.В., д-р мед. наук, проф.;

van Zwieten K.J., д-р медицины, проф. (Бельгия);

Schmidt K.P., проф. (Бельгия).

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Редакция оставляет за собой право на стилистические
правки и сокращение присланных материалов.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал основан в 2006 г.

ISSN 2076-4618

Журнал входит в РИНЦ

Том 17, № 2, 2022

Тираж 500 экз.

Подписано в печать 25.12.2021 г.

Формат 70x100/16.

Печать цифровая.

Усл. печ. л. 130,3. Уч.-изд. л. 121,8.

Заказ № 534.

Адрес редакции:

195271, г Санкт-Петербург,
проспект Кондратьевский, дом 72,
литера А, офис 619. kab.702.

E-mail: human-potential@mail.ru

© Санкт-Петербургский
государственный университет, 2022

© Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра
Великого, 2022

© Санкт-Петербургский медико-
социальный институт, 2022

© Варзин С.А., Диодорова Т. И.,
логотип, 2012

© Варзин С.А., Диодорова Т. И.,
логотип 2, 2017

Medical and social
scientific and practical journal

HEALTH – THE BASE OF HUMAN

POTENTIAL:

PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE THEM

Volume 17

№ 2



Dedicated to the 100th anniversary of the Federal
Service on supervision in the field of consumer
protection and human well-being

Saint-Petersburg
2022



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ
ИНСТИТУТ



Санкт-Петербургский
государственный
университет



ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

1.2. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

1.2.1. Вопросы диагностики и лечения внутренних болезней

УДК 636.7:616.12–008.313.3–092.4–073.756.8–073.97

СТАБИЛЬНАЯ ОРГАНИЗОВАННАЯ СТРУКТУРА ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ 2-ЧАСОВОЙ ПЕРФУЗИИ СЕРДЦА

Гурьянов М.И.¹, Яблонский П.К.^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,
mgurianov@yandex.ru

² Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Аннотация. Фибрилляция желудочков собаки характеризуется стабильной организованной структурой при 2-часовой перфузии сердца при фибрилляции. Стабильность организованной структуры при перфузии поддерживается стационарными колебаниями частоты и амплитуды доминирующих осцилляций фибрилляции. Стабильная организованная структура отражает стабильное функциональное состояние сердца, что является благоприятным для поддержания сердца во время кардиохирургической операции при искусственной перфузии сердца при искусственно вызванной фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: сердце, перфузия сердца, фибрилляция желудочков, организованная структура фибрилляции, стационарные колебания организованной активности, электрограмма желудочков, быстрое преобразование Фурье, кардиохирургия.

STABLE ORGANIZED STRUCTURE OF VENTRICULAR FIBRILLATION AT 2-HOUR PERFUSION OF THE HEART

Guryanov M.I.¹, Yablonsky P.K.^{1,2}

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg; mgurianov@yandex.ru

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Abstract. Ventricular fibrillation is characterized by stable organized structure during 2-hour perfusion of the canine heart in fibrillation. Stability of organized structure under perfusion is maintained by stationary fluctuations of frequency and amplitude of fibrillation oscillations. Stable organized structure reflects stable functional condition of the heart that is favourable for carrying long-duration cardiac operations using artificial perfusion of the heart in artificially provoked fibrillation.

Keywords: heart, perfusion of the heart, ventricular fibrillation, organized structure of fibrillation, stationary fluctuations of organized activity, ventricular electrogram, Fast Fourier Transform, cardiac surgery.

Введение

Фибрилляция желудочков (ФЖ) характеризуется как хаотическая электрическая активность в виде полиморфных осцилляций, постоянно изменяющихся по своей конфигурации, амплитуде, продолжительности и частоте, диапазон которой составляет от 300 и более в 1 мин [1]. В отличие от координированных сокращений, обеспечивающих гемодинамику, ФЖ характеризуется некоординированными сокращениями, не способными поддержать количественные параметры гемодинамики и приводящими к внезапной сердечной смерти.

ФЖ является наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти [1, 2], которая является основной причиной смертности – 15–20 % смертей во всем мире [3, 4]. В России от внезапной сердечной смерти ежегодно умирает 200–250 тыс. человек [5]. Во всем мире умирает от 5 до 7 млн. человек [6, 7]. Поэтому исследование ФЖ продолжает оставаться актуальной проблемой физиологии и медицины.

Хотя ФЖ традиционно рассматривают как хаотичный процесс [1, 8], при ФЖ выявлена организованная активность, которая снижается под влиянием ишемии при ФЖ [9, 10]. По-видимому, организованная активность не будет снижаться при перфузии при ФЖ, когда сердце не страдает от ишемии.

Изучение организованной активности ФЖ при перфузии сердца при ФЖ имеет, на наш взгляд, практическое значение, так как искусственная перфузия при искусственно вызванной ФЖ может быть использована вместо кардиopleгии при длительной кардиохирургической операции.

При кардиopleгии сердце страдает от ишемии во время кардиохирургической операции, а после выхода из кардиopleгии развиваются реперфузионные осложнения [11, 12]. В отличие от кардиopleгии, при искусственной перфузии сердца при искусственно вызванной ФЖ миокард не будет страдать от ишемии и реперфузии.

Мы не нашли в доступной нам литературе работ, посвященных изучению организованной активности ФЖ при перфузии сердца при ФЖ.

Целью работы было изучение организованной активности ФЖ при 2-часовой перфузии сердца при ФЖ.

Материал и методы. Было проведено 4 опыта на собаках в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г.). У собак массой 20–30 кг под тиопенталовым наркозом (10–15 мг/кг – начальная доза, затем 4–7 мг/кг ежечасно) при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) извлекали сердце из грудной клетки. Канюлировали аорту и 6–8 мин перфузировали коронарные артерии изолированного сердца кардиopleгическим раствором «Кустодиол» (Dr. F. Köhler Chemie GmbH,

Германия) температурой 5 °С. Затем проводили перфузию изолированного сердца кровью поддерживающей собаки (30-40 кг), которой проводили ИВЛ под тиопенталовым наркозом. Интервал от кардиоплегии до подключения перфузии не превышал 10 мин. Ишемия миокарда обратима без повреждения структуры и функции при подключении перфузии в 10-минутном интервале кардиоплегии [13].

Из бедренной артерии поддерживающей собаки кровь поступала в аорту изолированного сердца. Венозная кровь из предсердий стекала по дренажным трубкам в резервуар, установленный выше поддерживающей собаки, а из резервуара – в бедренную вену поддерживающей собаки (рис. 1). Для предотвращения тромбообразования проводили гепаринизацию поддерживающей собаки (500 МЕ/кг начальная доза и 150 МЕ/кг ежедневно). Изолированное сердце находилось в камере, в которой поддерживали температуру 37 градусов Цельсия.

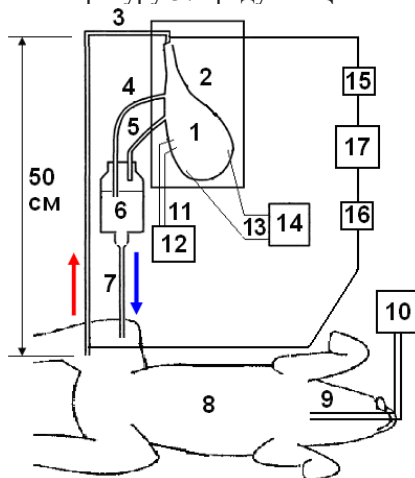


Рис. 1. Схема опыта на изолированном сердце собаки, перфузируемом кровью поддерживающей собаки:

1 – сердце; 2 – камера, в которой находится сердце; 3 – перфузионная трубка, соединяющая аорту сердца с бедренной артерией поддерживающей собаки; 4 и 5 – дренажные трубки в правом и левом предсердии; 6 – венозный резервуар; 7 – дренажная трубка, соединяющая венозный резервуар с бедренной веной поддерживающей собаки; 8 – поддерживающая собака; 9 – интубационная трубка в трахее; 10 – аппарат искусственного дыхания; 11 – электроды для кардиостимуляции; 12 – кардиостимулятор; 13 – электроды для отведения биопотенциалов желудочков сердца; 14 – регистратор; 15 и 16 – датчики давления аорты и бедренной артерии; 17 – монитор давления.

Примечание. Красная стрелка отражает движение артериальной крови в аорту изолированного сердца, а синяя стрелка – возврат венозной крови в бедренную вену поддерживающей собаки.

Регистрировали электрограмму сердца от электродов в правом и левом желудочке на кардиографе «Кардиотехника-ЭКГ-8» (Инкарт, СПб) при частоте оцифровки 1000 Гц. ФЖ вызывали стимулами частотой 10 Гц, амплитудой 10 мА. Патологические изменения на электрограммах до ФЖ не определялись. Проводили спектральный анализ 1-секундных отрезков электрограммы при перфузии сердца при ФЖ методом быстрого преобразования Фурье в 30 частотах полутерцовой ширины в диапазоне частот от 0,5 до 15 Гц: 0,5 Гц, 1, 1,5, ..., 15 Гц.

Определяли спектральную мощность (мВ) и удельный вес (%) осцилляций частотой 0,5-15 Гц в 1-секундных и 4-минутных интервалах ФЖ ($M \pm m$, $n=960$).

Статистическую обработку проводили в среде «R» [14] по критерию Welch.

Результаты

Осцилляции частотой 9-10 Гц доминируют на электрограмме желудочков при перфузии сердца при ФЖ (рис. 2, а). Спектрограммы 1-секундных отрезков электрограммы отражают колебания амплитуды доминирующих осцилляций частотой 9-10 Гц (рис. 2, б-е).

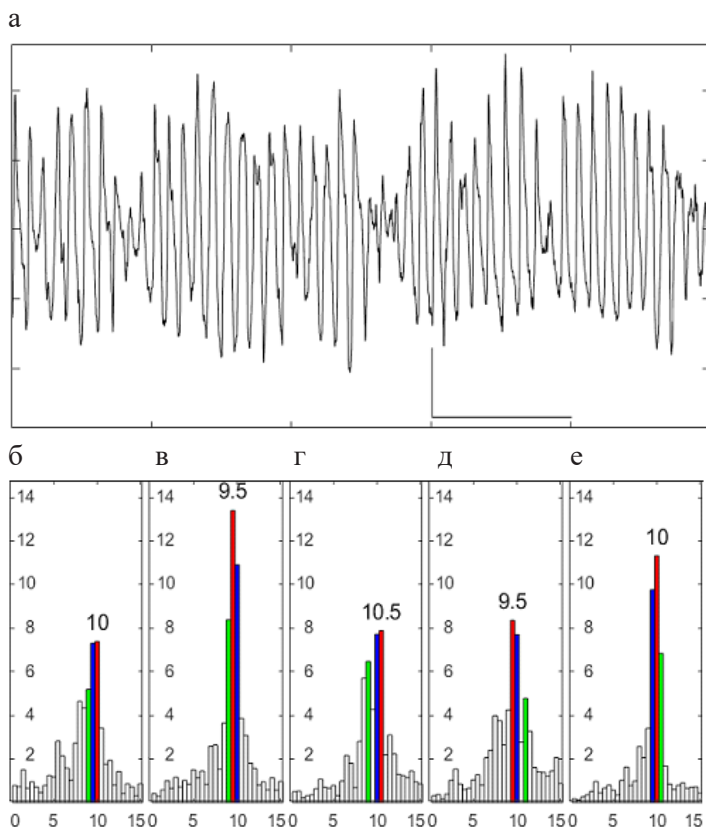


Рис. 2. Электрограмма желудочков (а) и спектрограммы 1-секундных отрезков электрограммы (б-е) при перфузии сердца при ФЖ. Калибровка электрограммы: 2 мВ; 1 с. На спектрограммах: по оси абсцисс – частота, Гц; по оси ординат – амплитуда, мВ

В 1-секундных интервалах ФЖ выявляются колебания амплитуды доминирующих осцилляций частотой 9-10 Гц от 5 до 25 мВ (рис. 3, а). Колебания амплитуды определялись во всем 2-часовом интервале перфузии при ФЖ. Но усреднение 1-секундных значений амплитуды в 4-минутных интервалах ФЖ приводит к исчезновению колебаний, на что указывает стабильная амплитуда доминирующих осцилляций 18-20 мВ (рис. 3, б).

В 1-секундных интервалах выявляются также колебания суммарной амплитуды осцилляций частотой 0,5-15 Гц в диапазоне от 29 до 72 мВ (рис. 4, а). Усреднение 1-секундных значений амплитуды в 4-минутных интервалах ФЖ приводит

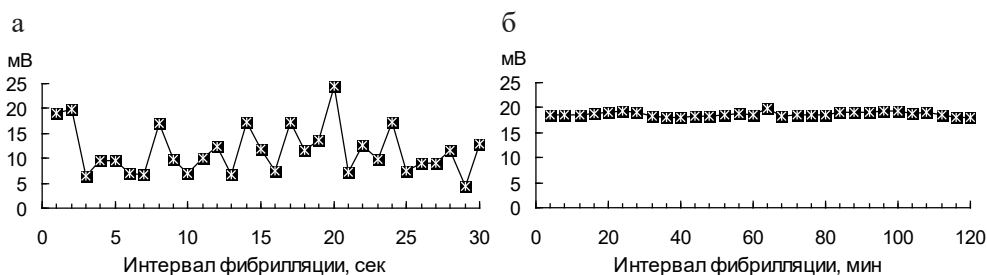


Рис. 3. Амплитуда осцилляций частотой 9-10 Гц в 1-секундных (а) и 4-минутных интервалах ФЖ при перфузии сердца; б – $M \pm t$, $n=960$, $p>0,05$ при сравнении пар значений

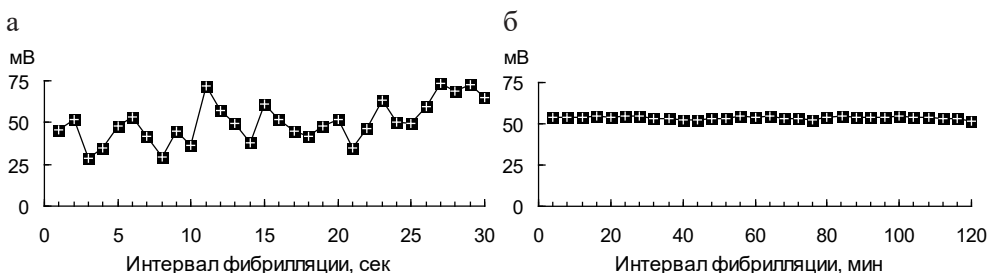


Рис. 4. Амплитуда осцилляций частотой 0,5-15 Гц в 1-секундных (а) и 4-минутных интервалах ФЖ при перфузии сердца; б – $M \pm t$, $n=960$, $p>0,05$ при сравнении пар значений

к исчезновению колебаний, на что указывает стабильная суммарная амплитуда осцилляций 52-55 мВ (рис. 4, б).

На 20-й минуте перфузии сердца при ФЖ осцилляции частотой 9-10 Гц, занимающие 1/10 диапазона 0,5-15 Гц, содержат 35 % спектральной мощности и достоверно доминируют в частотной структуре ФЖ (рис. 5, а). Доминантная частотная структура является устойчивой (стабильной) при 2-часовой перфузии при ФЖ, на что указывает доминирование осцилляций частотой 9-10 Гц и спектральной мощностью 34-35 % на 40-120-й минутах перфузии при ФЖ (рис. 5, б-е).

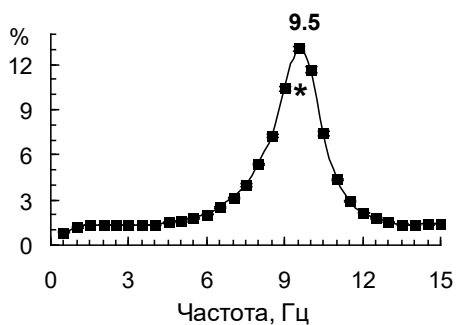
Обсуждение

В работе выявлена доминантная структура ФЖ (рис. 5), что отражает организованную (синхронизованную) активность ФЖ. Если бы кардиомиоциты генерировали потенциалы действия в случайном порядке, эти потенциалы, случайно суммируясь, давали бы случайный суммарный процесс с равномерной спектральной плотностью в диапазоне 0,5-15 Гц.

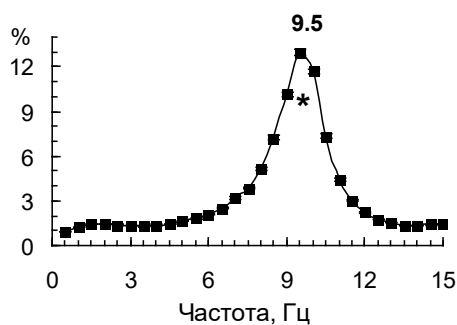
Частота и спектральная мощность доминирующих осцилляций является стабильной при перфузии при ФЖ: 9-10 Гц и 34-35 % (рис. 5), что свидетельствует о стабильной организованной структуре ФЖ при 2-часовой перфузии сердца.

Перфузия при ФЖ характеризуется колебаниями амплитуды как доминирующих осцилляций, так и интегральной амплитуды осцилляций ФЖ с периодами от 2 до 4 сек (рис. 3а, 4а). Исчезновение колебаний при усреднении 1-секундных значений амплитуды в 4-минутных интервалах ФЖ указывает на то, что

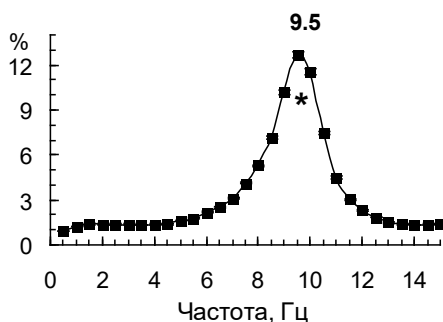
а 20-я минута перфузии



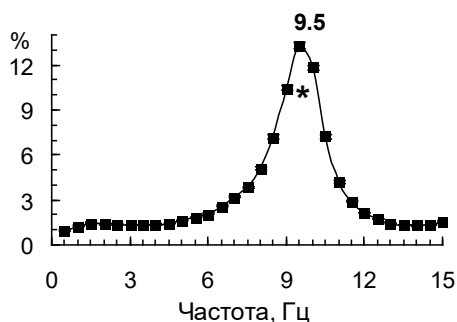
г 80-я минута перфузии



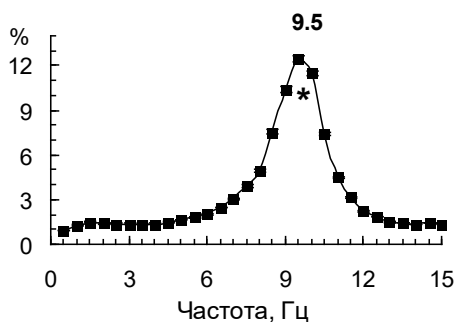
б 40-я минута перфузии



д 100-я минута перфузии



в 60-я минута перфузии



е 120-я минута перфузии

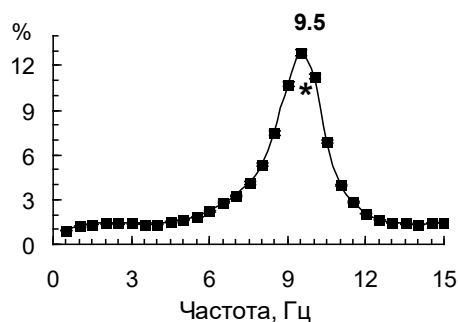


Рис. 5. Удельный вес осцилляций частотой 0,5-15 Гц при 2-часовой перфузии сердца при ФЖ. $M \pm t$, $n=960$; * $p < 0,01$ при сравнении частот 9-10 Гц с другими частотами

колебания суммарной амплитуды и амплитуды доминирующих осцилляций ФЖ поддерживаются в устоявшемся (стационарном) режиме (рис. 36, 46). Из теории случайных процессов известно, что усреднение колебаний в стационарном режиме приводит к выравниванию амплитуды колебаний [15]. Стационарные колебания амплитуды осцилляций с периодами 2-4-сек обеспечивают стабильность организованной структуры ФЖ при 2-часовой перфузии сердца.

Стабильность организованной структуры свидетельствует о стабильном функциональном состоянии миокарда при 2-часовой перфузии при ФЖ.

Стабильное функциональное состояние миокарда является благоприятным для проведения кардиохирургических операций. Поэтому кардиохирургические

операции можно проводить при искусственной перфузии сердца при искусственно вызванной ФЖ вместо использования кардиopleгии. Следует отметить, что защита сердца от ишемии и реперфузии при использовании кардиopleгии во время кардиохирургической операции является актуальной проблемой [11, 12]. В отличие от кардиopleгии, искусственная перфузия сердца при искусственно вызванной ФЖ является физиологичной, исходя из того, что в условиях длительной перфузии миокард функционирует стабильно и не страдает от ишемии и реперфузии. Кроме того, методика перфузии сердца при искусственно вызванной ФЖ позволяет проводить мониторинг электрокардиограммы при длительной кардиохирургической операции [16].

Выводы

1. Фибрилляция желудочков собаки характеризуется стабильной организованной структурой при 2-часовой перфузии сердца при фибрилляции.
2. Стабильность организованной структуры при перфузии поддерживается стационарными колебаниями частоты и амплитуды доминирующих осцилляций фибрилляции.
3. Стабильная организованная структура отражает стабильное функциональное состояние сердца, что является благоприятным для поддержания сердца во время кардиохирургической операции при искусственной перфузии сердца при искусственно вызванной фибрилляции желудочков.

Список источников

1. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуций Н.М. и соавт. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн. 2021. Т. 26. № 7. С. 128-189. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
2. Perkins G.D., Graesner J.-T., Semeraro F. et al. European resuscitation council guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>.
3. Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ. Res. 2015. V. 116. P. 1887–1906. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304521>.
4. Narayan S.M., Wang P.J., Daubert J.P. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic: JACC state-of-the-art review. J. Am. Coll. Cardiol. 2019. V. 73. P. 70–88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.083>.
5. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Неминуций Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011.
6. Abhilash S.P., Narayanan N. Sudden cardiac death – historical perspectives. Indian Heart J. 2014. V. 66. Suppl 1. P. S4–S9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2014.01.002>.
7. Glinge C., Sattler S., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. Epidemiology and genetics of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. J. Geriatr. Cardiol. 2016. V. 13. P. 789–797. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.006.
8. Qu Z., Weiss J.N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. Annu. Rev. Physiol. 2015. V. 77. P. 29–55. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071622>.
9. Li L., Zheng X., Dossall D.J., Huang J., Pogwizd S.M., Ideker R.E. Long-duration

ventricular fibrillation exhibits 2 distinct organized states. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013. V. 6. P. 1192– 1199.

10. Guryanov M.I. Organized frequency structure of electrocardiogram during long-duration ventricular fibrillation under experimental conditions. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2016. V. 8. P. 37–48. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.3.04>.

11. Aass T., Stangeland L., Moen C.A et al. Left ventricular dysfunction after two hours of polarizing or depolarizing cardioplegic arrest in a porcine model. *Perfusion.* 2019. V. 34. P. 67–75. DOI: 10.1177/0267659118791357.

12. Leistner M., Sommer S., Kanofsky P. et al. Ischemia time impacts on respiratory chain functions and Ca²⁺-handling of cardiac subsarcolemmal mitochondria subjected to ischemia reperfusion injury. *J. Cardiothoracic Surgery.* 2019. 14: 92. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0911-1>.

13. Gebhard M.M., Bretschneider H.J., Schnabel P.A. Cardioplegia: principles and problems. In: *Physiology and pathophysiology of the heart.* Sperelakis N. (ed.). Kluwer, 1989. P. 655-669.

14. The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. (дата обращения: 05.06.2022).

15. Булинский А.В., Ширяев А.Н. Теория случайных процессов. М.: Физматлит, 2003.

16. Gurianov, M.I., Yablonsky, P.K. Monitoring the frequency and amplitude parameters of ventricular fibrillation during artificial perfusion of the heart. *Biomed. Eng.* 2021. V. 54. P. 323–326. <https://doi.org/10.1007/s10527-021-10031-z>.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта.

Сведения об авторах

Гурьянов Марат Ильич, д-р мед. наук, проф. каф. основ медицинских и специальных знаний Медицинского факультета Санкт-Петербургского гос. университета (СПбГУ).
моб.: 8 911 709 3860, почта: mgurianov@yandex.ru

Яблонский Петр Казимирович, д-р мед. наук, проф., директор Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, проректор по медицинской деятельности СПбГУ, зав. каф. госпитальной хирургии Медицинского факультета СПбГУ.

Information about authors

Marat.I. Guryanov – MD, DSc, Professor, Department of Basic and Specific Medical Sciences, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Piotr K. Yablonsky – MD, DSc, Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health the Russian Federation; Prorector of Saint Petersburg State University, Head of Department of Hospital Surgery, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation.

УДК:61.613.6

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА

Лаврентьева С.М., Семисынов С.О., Савицкая Н.Н., ХарыбинВ.Г., Позднякова М.А.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»,
ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» Нижний Новгород, Россия;
lavrenteva041998@mail.ru

Аннотация. В последние годы повысился уровень хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения, проживающего в мегаполисах. Изменение образа жизни и снижение частоты поведенческих факторов риска может предупредить или замедлить развитие заболевания и его осложнений. На основании полученных данных, с помощью эпидемиологического мониторинга, было проведено исследование населения мегаполиса (г. Нижнего Новгорода).

В ходе анкетирования были изучены следующие вопросы: отношение к физической активности, употребление табачной и алкогольной продукции, характер питания респондентов, состояние здоровья. Полученные результаты помогут в последующей разработке и внедрении комплексных целевых программ, направленных на формирование здоровых привычек и образа жизни.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, эпидемиологический мониторинг, взрослое население, мегаполис.

PREVALENCE OF BEHAVIORAL RISK FACTORS FOR CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES AMONG THE ADULT POPULATION OF THE METROPOLIS

S.M. Lavrentieva, S.O. Semisynov, N.N. Savitskaya, V.G. Harbin, M.A. Pozdnyakova

Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology,
GBUZ NO "Nizhny Novgorod Regional Center of Public Health and medical prevention",
Nizhny Novgorod, Russia, lavrenteva041998@mail.ru

Abstract. In recent years, the level of chronic non-communicable diseases among the adult population living in megacities has increased. Lifestyle changes and a decrease in the frequency of behavioral risk factors can prevent or slow down the development of the disease and its complications. Based on the data obtained, with the help of epidemiological monitoring, a study of the population of the metropolis (Nizhny Novgorod) was conducted.

During the survey, the following questions were studied: attitude to physical activity, the use of tobacco and alcohol products, the nature of the respondents' diet, health status. The results obtained will help in the subsequent development and implementation of comprehensive targeted programs aimed at the formation of healthy habits and lifestyle.

Keywords: chronic noncommunicable diseases, risk factors, epidemiological monitoring, adult population, megapolis.

Введение. Хронические неинфекционные заболевания (далее – ХНИЗ) – значительная медицинская, демографическая и социально-экономическая проблема. Более 70,0% смертей во всем мире обусловлены ХНИЗ, ежегодно данные патологические состояния уносят жизни порядка 40 миллионов человек. По данным ВОЗ, в последние десятилетия в мире произошли глубинные изменения в общей структуре заболеваемости и смертности населения, повлекшие рост распространенности ХНИЗ и их последствий [1].

В городской популяции ХНИЗ обусловлены двумя большими группами факторов: неблагоприятным влиянием окружающей среды и образом жизни [2,3]. Практика показала, что создание эффективных корпоративных программ, основанных на выявлении и элиминации соответствующих факторов риска, является действенным инструментом для решения проблемы профилактики ХНИЗ [4]. Для решения этой актуальной задачи в г. Нижнем Новгороде, в 2020-2021гг. совместными силами отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора и ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики», при поддержке Министерства здравоохранения Нижегородской области, был проведен эпидемиологический мониторинг, результаты которого представлены в настоящей статье. Приведенные материалы характеризуют распространенность факторов риска образа и условий жизни ХНИЗ во взрослой популяции г. Нижнего Новгорода.

Цель работы. Оценка распространенности поведенческих факторов риска ХНИЗ – для последующей разработки мероприятий по их профилактике во взрослой популяции мегаполиса.

Материалы и методы. В разработке общего дизайна исследования авторы базировались на унифицированной методике ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России в 2012г [5]. В 2021 г. было обследовано 2034 нижегородца в возрасте от 25 до 64 лет, 43,9% составляли мужчины, 56,1% – женщины. Средний возраст обследованных равнялся $44,9 \pm 0,3$ лет, ($43,5 \pm 1,4$ лет – мужчины и $46,1 \pm 1,4$ лет – женщины). Статистическое наблюдение проводилось в форме опроса, с помощью специально разработанных анкет. Программа проведения эпидемиологического мониторинга была утверждена приказами Министерства здравоохранения Нижегородской области (№ 65 от 16.01.2014 г., №1102 от 14.04.2016 г, 315-30/20П/од от 23.01.2020 г.).

Результаты и обсуждение. В генезе ХНИЗ весомую роль вкладывают такие факторы как низкая физическая активность, чрезмерное употребление табачных изделий и алкоголя, высококалорийное питание богатыми углеводами и жирами и т.д. В настоящее время оптимальный уровень физической активности является основным компонентом здорового образа жизни [6].

В настоящее время оптимальный уровень физической активности является основным компонентом здорового образа жизни. Спорт набирает обороты и становится неотъемлемой частью жизни каждого человека [7,8]. Исследование физической активности продемонстрировало следующую картину: более половины респондентов ($61,9 \pm 1,07\%$) с различной регулярностью занимались физической культурой. Средняя длительность занятий составила $45,2 \pm 0,5$ мин. в день, и она достоверно варьировала в зависимости от пола ($42,4 \pm 2,4$ мин. – мужчины, $49,5 \pm 1,9$ мин. – женщины, $p \leq 0,001$).

Большая часть респондентов ($70,4 \pm 1,01\%$) активно передвигались пешком в течение дня и ежедневно тратили на ходьбу 30 минут и более.

Табакокурение считается одной из ведущих причин утраты здоровья. Накоплено довольно много данных, демонстрирующих, что табакокурение полноценным фактором риска развития ХНИЗ. В последние годы в российском обществе наметилась позитивная динамика отказа от пагубных привычек и все большее число людей, особенно в крупных городах и мегаполисах, придерживаются здорового образа жизни [9,10].

В ходе опроса было выявлено, что $66,3 \pm 1,4\%$ респондентов никогда в своей жизни не курили, и гендерная разница была достоверной ($44,7 \pm 1,9\%$ – среди мужчин, $83,3 \pm 1,2\%$ – среди женщин, $p \leq 0,001$). Курили $21,7 \pm 1,4\%$ ($38,7 \pm 1,9\%$ – среди мужчин и $8,4 \pm 1,2\%$ – среди женщин, $p \leq 0,05$). Ежедневно табачную продукцию употребляли $83,9 \pm 1,4\%$ курящих ($48,0 \pm 1,8\%$ – из числа мужчин, и у $12,6 \pm 4,7\%$ – из числа женщин, $p \leq 0,001$). В среднем обследованные выкуривали по $9,0 \pm 1,1$ сигарет в день (мужчины – $11,0 \pm 1,5$ сигарет, женщины – $7,2 \pm 1,3$ сигарет, $p \leq 0,05$).

Зависимость от алкоголя по-прежнему является одной из важнейших социально-значимых проблем. Чрезмерное употребление алкоголя относится к ведущим факторам риска, способствующим преждевременной смерти. Доля смертей, связанных с синдромом алкогольной зависимости, во всем мире составляет от $3,5\%$ до 5% общей летальности населения, а в Российской Федерации эти показатели значительно выше – до 29% мужских и до 17% женских смертей. Несмотря на фиксируемую многими социологическими исследованиями тенденцию к уменьшению потребления спиртного, вовлеченность россиян в потребление алкоголя все еще сохраняется на достаточно высоком уровне [11,12]. На вопрос «употребляете ли вы алкоголь?» $57,7 \pm 1,9$ ответили положительно (мужчины – $61,7 \pm 1,7\%$, а женщины – $54,5 \pm 1,4\%$, $p \leq 0,05$).

Чувство вины перед семьей и окружающими от того, как часто они выпивают, испытывали $4,08 \pm 0,5\%$ опрошенных. «Похмелялись» по утрам $5,1 \pm 0,6\%$ обследованных (из них существенно чаще – мужчины: $5,1 \pm 1,1\%$ против $1,2 \pm 0,1\%$ женщины, $p \leq 0,05$).

В ходе исследования выяснилось, что обследованные отдают предпочтение вину ($49,5 \pm 2,7\%$) и крепким напиткам, таким как водка или коньяк ($44,6 \pm 1,4\%$). Довольно большая часть трудоспособного населения употребляли пиво (до $42,4 \pm 1,4\%$). Вкусовые предпочтения достоверно отличались в зависимости от пола. Так, мужчины в подавляющем большинстве предпочитали пиво ($36,6 \pm 1,2\%$), женщины – сухие вина ($38,7 \pm 1,3\%$).

Было установлено, что лицами, признавшими употребление алкоголя в течение недели, предшествующей обследованию, было выпито в среднем $936 \pm 26,2$ мл пива на человека и $333,3 \pm 57,2$ мл, вина. Безусловно, по всем позициям, женщины имели достоверно более низкие показатели по сравнению с мужчинами.

Для предупреждения ХНИЗ ВОЗ рекомендует установить уровень потребления соли менее 5 граммов (примерно 2 грамма натрия) на одного человека в день [13]. В ходе нашего исследования было установлено, что $60,3 \pm 1,03\%$ респондентов никогда не досаливали пищу, более трети – досаливали. Большая часть последних ($32,4 \pm 1,03\%$) – досаливали, предварительно пробуя, и лишь $7,3 \pm 1,03\%$ опрошенных – досаливали, не пробуя.

Сахароза – это легко усваиваемый макроэлемент, который обеспечивает быстрый источник энергии для организма, провоцируя быстрое повышение уровня глюкозы в крови при приеме внутрь. Однако чрезмерное потребление сахарозы, как известно, может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья [14,15]. По нашим данным, треть респондентов ($32,8 \pm 1,4\%$) подтверждали, что употребляли сладости свыше шести чайных ложек в сутки (мужчины больше употребляли сахар $35,3 \pm 1,3\%$, чем женщины $30,9 \pm 1,9\%$, $p \leq 0,001$).

К числу факторов, играющих ключевую роль в поддержании здоровья людей, их высокой работоспособности и устойчивости к действию инфекций и других неблагоприятных внешних условий, принадлежит рациональное питание. К наиболее значимым отклонениям в питании относится недостаточное употребление продуктов, таких как овощи и фрукты [16]. Из числа опрошенных около половины – $46,6 \pm 1,1\%$ – употребляли в течение дня необходимое количество данных продуктов (400 г.), а другая половина – $53,4 \pm 1,1\%$ – меньше необходимого. Доля женщин, употреблявших суточную норму, оказалась достоверно больше, чем мужчин – $50,5 \pm 1,4\%$ и $41,6 \pm 1,5\%$, соответственно ($p \leq 0,01$).

Одним из путей поступления холестерина в организм человека являются продукты животного происхождения. Такими продуктами являются мясо, птица, рыба и молочные продукты. Эти же продукты содержат много насыщенных жиров, а зачастую, – и трансжиров, что заставляет печень вырабатывать больше холестерина [17]. В нашем исследовании основная часть обследованных ($63,4 \pm 1,6\%$) не обращали внимания на содержание холестерина при покупке и употреблении продуктов питания ($53,2 \pm 1,6\%$ женщин и $76,3 \pm 1,4\%$ мужчин). Гендерная разница была достоверной, $p \leq 0,001$.

Закключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что образ и условия жизни взрослого населения мегаполиса на современном этапе имели свои особенности и характеризовались наличием ряда негативных поведенческих факторов, способствующих возникновению и развитию ХНИЗ, именно:

1. Около половины респондентов не занимались регулярно физической культурой.
2. Пятая часть опрошенных употребляла табачную продукцию на постоянной основе, более 10 сигарет в день ($21,7\%$) и лишь у $5,9\%$ наблюдалась сильная мотивация к отказу от курения;
3. Употребление алкогольной продукции подтвердили 57% опрошиваемых. Все они отдавали предпочтение крепким напиткам и пиву (мужчины) и вину (женщины).
4. Около половины респондентов досаливали пищу. Треть респондентов употребляли ежедневно свыше 6 ложек сахара.
5. Лишь менее половины опрошиваемых употребляли в пищу необходимое количество овощей и фруктов (400 г/день).

Несмотря на наметившуюся в последние годы в российском обществе позитивную динамику отказа от пагубных привычек, и рост числа людей, особенно в крупных городах, придерживающихся здорового образа жизни – существуют очевидные резервы для практического внедрения здоровьесберегающих программ и технологий – в целях профилактики ХНИЗ и укрепления популяционного здоровья.

Список источников

1. Лебедев Г. С., Владимировский А. В., Шадеркин И. А., Дударева В. П.. Комплекс дистанционного мониторинга при хронических неинфекционных заболеваниях // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2022. – Т. 8. – № 1. – С. 7-14. – DOI 10.29188/2712-9217-2022-8-1-7-14. – EDN NMFKNG.
2. Федотова И. В., Зуев А. В., Некрасова М. М. К вопросу об анализе рисков здоровью на основе раскрытия механизма влияния факторов среды обитания на организм человека: концептуальный подход // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (19-20 ноября 2020 г., Минск) / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.- практ. центр гигиены; редкол.: С.И. Сычик (гл. ред.). – Минск: Изд. центр БГУ, 2021. – С. 38-42.
3. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT – [Электронный ресурс] <https://budzdorovperm.ru/normativnedokumenty/Профилактика%20ХНИЗ%20в%20РФ%20Национальное%20руководство%202022.pdf> (дата обращения 07.09.2022).
4. Позднякова М. А. О качестве атмосферного воздуха в Нижегородской области – по данным социально-гигиенического мониторинга / Доклад на НПК с международным участием «Здоровая среда» // ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан, Академия наук Республики Башкортостан и ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 14 апреля 2022, г. Уфа.
5. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне: Методические рекомендации / под редакцией проф. С. А. Бойцова. – М., 2016. – 111 с.
6. Абдуллоев С. М., Гулбекова З. А., Одинаев Н. С., Махмудов Х. Р. Важнейшие аспекты эпидемиологии и факторов риска хронических неинфекционных заболеваний // Здравоохранение Таджикистана. – 2020. – № 2. – С. 75-87. – EDN KXQONI.
7. Коноплева, Е. Н. Физическая активность студентов СИБГУ имени М. Ф. Решетнева / Е. Н. Коноплева // Вопросы устойчивого развития общества. – 2020. – № 4-1. – С. 179-182. – DOI 10.34755/IROK.2020.59.56.159. – EDN NXMCDP.
8. Свиначев, А. В. Влияние психологического состояния на желание заниматься физической активностью / А. В. Свиначев // Наука молодых – будущее России : Сборник научных статей 5-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых: в 4 томах, Курск, 10-11 декабря 2020 года. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2020. – С. 459-462. – EDN RBFVHV.
9. Передельская М. Ю., Антонов Н. С., Сахарова Г. М., Салагай О. О.. Роль табакокурения в формировании обструктивных нарушений бронхиальной проходимости // Практическая аллергология. – 2021. – № 1. – С. 84-88. – DOI 10.46393/2712-9667_2021_1_84-88. – EDN TDAVWU.
10. Н. В. Лазуренко, Н. Н. Подпорошникова, М. Е. Поленова [и др.]. Профилактика табакокурения и формирование здорового образа жизни у учащихся профессиональных

учебных заведений // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28. – № 3. – С. 405-410. – DOI 10.32687/0869-866X-2020-28-3-405-410. – EDN HXKFUY.

11. Гатина, А. Ф. Влияние чрезмерного употребления алкоголя на течение и развитие дерматозов / А. Ф. Гатина, Н. П. Теплюк // Лечащий врач. – 2022. – № 5-6. – С. 25-29. – DOI 10.51793/OS.2022.25.6.004. – EDN VYFSYZ.

12. Позднякова, М. Е. Особенности употребления алкоголя женщинами горожанками с различным социально-профессиональным статусом / М. Е. Позднякова, В. В. Брюно // Социологическая наука и социальная практика. – 2021. – Т. 9. – № 3(35). – С. 148-166. – DOI 10.19181/snsp.2021.9.3.8439. – EDN UZLXSB.

13. Барабанова, А. В. Снижение пищевой соли в хлебе и хлебобулочных изделиях / А. В. Барабанова // Энигма. – 2020. – № 20. – С. 292-295. – EDN KUCCCZ.

14. Аландаренко, М. С. Роль сахарозы в питании человека / М. С. Аландаренко // Служение науке – служение обществу: Сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса, Петрозаводск, 08 ноября 2021 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2021. – С. 164-170. – EDN HPGWJF.

15. Брыжинская, А. А. Нерациональное питание как фактор развития дисфункции обмена веществ / А. А. Брыжинская // Фундаментальная и прикладная наука: состояние и тенденции развития : сборник статей IV Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 05 апреля 2020 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2020. – С. 222-225. – EDN IQMXHY.

16. Богомолова, И. К. Анализ фактического питания детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в Г. Чите / И. К. Богомолова, О. Н. Емельянова, О. Г. Пискунова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 19-25. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-2-19-25. – EDN KSEDKL.

17. Ельпина, А. Д. Холестерин в молоке и молочных продуктах / А. Д. Ельпина // Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения : Сборник материалов LV Студенческой научно-практической конференции, Тюмень, 17-19 марта 2021 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2021. – С. 33-341. – EDN NIKKXY.

Сведения об авторах.

Лаврентьева Светлана Михайловна, лаборант-исследователь, ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, РФ, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20. Тел. +79527832128; lavrenteva041998@mail.ru.

Позднякова Марина Александровна, доктор мед. наук, проф., главный научный сотрудник, ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, РФ, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20; prof_pozdniakova@mail.ru.

Семисынов Сергей Олегович, кандидат мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, РФ, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20; docktor11@yandex.ru.

Савицкая Наталья Николаевна, главный врач, ГБУЗ НО «НОЦОЗМП», РФ, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209; gbuz.nosmp@yandex.ru

Харыбин Владислав Геннадьевич, врач-методист, ГБУЗ НО «НОЦОЗМП», РФ, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д.209; gbuz.nosmp@yandex.ru

УДК 611.018.74

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА***Соловьев О.В., Шишкин А.Н., Ли А.В., Князева А.И.*

Санкт-Петербургский государственный университет

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с эндотелиальной дисфункцией. Так, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является компонентом патогенеза атеросклероза – основной причины ИБС. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается у пациентов с семейным анамнезом раннего дебюта ИБС, не имеющих других факторов риска. Исследования показывают связь между наличием стенокардии у пациентов с ангиографически нормальными коронарными сосудами и дисфункцией эндотелия коронарных микрососудов. Также существуют данные, что воздействие на эндотелий может снижать влияние других факторов риска развития ИБС, также входящих в сердечно-сосудистый континуум, что возможно дисфункцию эндотелия стоит рассматривать как отдельный фактор риска, с его профилактикой и предикцией.

Ключевые слова: ИБС, эндотелий, дисфункция эндотелия, факторы риска, сердечно-сосудистый континуум, необструктивные формы ИБС, дислипидемия, ишемическое preconditionирование.

**THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE
PATHOGENESIS OF CORONARY HEART DISEASE***Solovyov O.V., Shishkin A.N., Li A.V., Knyazeva A.I.*

Saint Petersburg State University

Abstract. Coronary heart disease (CHD) is associated with endothelial dysfunction. Thus, a violation of endothelium-dependent vasodilation is a component of the pathogenesis of atherosclerosis – the main cause of coronary heart disease. Endothelial dysfunction is found in patients with a family history of early onset of coronary heart disease, who do not have other risk factors. Studies show a link between the presence of angina pectoris in patients with angiographically normal coronary vessels and endothelial dysfunction of coronary microvessels. There is also evidence that the effect on the endothelium can reduce the influence of other risk factors for the development of coronary heart disease, also included in the cardiovascular continuum, that perhaps endothelial dysfunction should be considered as a separate risk factor, with its prevention and prediction.

Keywords: CHD, endothelium, endothelial dysfunction, risk factors, cardiovascular continuum, non-obstructive forms of CHD, dyslipidemia, ischemic preconditioning

Уже несколько десятилетий, согласно данным ВОЗ, наибольшую долю в структуре смертности имеют сердечно-сосудистые заболевания, от которых умирает около 47%, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся в России основной причиной смертности. Согласно данным Росстата за 2019 год, ее доля составляет 28,4 %. 126 млн. человек в мире страдают ИБС, эксперты прогнозируют продолжение дальнейшего роста бремени сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в развитых экономически странах, что связано с постарением населения [14].

ИБС глубоко связана с эндотелиальной дисфункцией. Так, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является компонентом патогенеза атеросклероза – основ-

ной причины ИБС [20]. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается у пациентов с семейным анамнезом раннего начала ИБС, не имеющих других факторов риска [19]. Исследования показывают связь между наличием стенокардии у пациентов с ангиографически нормальными коронарными сосудами и дисфункцией эндотелия коронарных микрососудов [4].

Эндотелием называют внутренний слой кровеносных и лимфатических сосудов, состоящий из одного слоя клеток мезенхимального происхождения [8]. Эндотелий взрослого мужчины массой 70 кг представлен триллионом клеток, площадь поверхности составляет 3 м², масса – приблизительно 1 кг [24]. Эндотелий представляет собой не просто механический барьер между кровью и стенкой сосуда, как представлялось ранее, а гигантский параэндокринный орган, чья функция состоит в поддержании ауторегуляции кровотока и гомеостаза организма и расположенный по всей поверхности тела человека. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, играет ключевую роль в формировании, прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, а также их осложнений. В том числе и одной из наиболее распространенной патологической нозологии в мире в целом и в России в частности – ишемической болезни сердца [5].

Основной причиной ИБС является атеросклеротическая обструкция эпикардиальных артерий [26]. При этом стоит отметить, что у более чем трети пациентов с клинической картиной стенокардии данные за обструктивное поражение коронарных артерий отсутствует [2]. Кроме того, такое же явление может наблюдаться у 5–6% пациентов с инфарктом миокарда [2]. Эти состояния называют необструктивной формой ИБС (INOCA) и инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) соответственно [2]. Причиной INOCA может быть, как микрососудистая коронарная дисфункция или транзиторный спазм эпикардиальных коронарных артерий, так и сочетание этих причин. Клинически синдром транзиторного спазма коронарных артерий называется стенокардией Принцметала (вазоспастической стенокардией или вариантной стенокардией), а микрососудистая коронарная дисфункция – микрососудистой стенокардией. Для микрососудистой стенокардии характерно:

- наличие стенокардии напряжения или данных, указывающих на ишемию миокарда или подтвержденной микрососудистой коронарной дисфункции,
- нормальные или практически нормальные коронарные артерии по данным коронарной ангиографии,
- отсутствие других специфических заболеваний сердца [18].

Микрососудистая коронарная дисфункция проявляется снижением резервной скорости коронарного кровотока из-за функциональных или структурных нарушений микроциркуляции наблюдается у 50% пациентов с хроническим коронарным синдромом [24]. Микрососудистая коронарная дисфункция может быть результатом структурного ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла или функционального нарушения вазодилатации средних и крупных артериол. В нормальных условиях возрастание потребности миокарда в кислороде приводит к вазодилатации дистально расположенных артериол. После этого следует вазодилатация эпикардиальных артерий [15]. Дисфункция эндотелия, которая является наиболее распространенной причиной развития микрососудистой коронарной дис-

функции, нарушает этот механизм, за счет того, что артериолы регулируют кровоток путем регуляции сосудистого сопротивления [18]. У пациентов с микрососудистой коронарной дисфункцией нарушается ответ на физиологические стимулы, в норме вызывающие вазодилатацию. Так, например, у 50% пациентов, страдающих необструктивной формой стенокардии напряжения, при внутрикоронарной инфузии ацетилхолина развивается микрососудистый коронарный спазм, клинически проявляющийся приступом стенокардии и признаками ишемии миокарда на ЭКГ без изменения диаметра коронарных артерий [24].

Эндотелиальная дисфункция играет роль в патогенезе и обструктивных форм ИБС. Дисфункция эндотелия возникает в ответ на действие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет, и предшествует развитию атеросклероза [3,6]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением биодоступности вазодилататоров, а также повышенным содержанием АФК, что приводит не только к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, но и к потере эндотелием антитромботических, противовоспалительных и антипролиферативных свойств [1,12,16]. Дисфункция эндотелия способствует повышению проницаемости стенки сосудов для ЛПНП, экспрессии эндотелием молекул адгезии. ЛПНП связываются с протеогликанами на поверхности интимы и легко окисляются в условиях повышенной концентрации АФК. В ответ на действие окисленных ЛПНП клетки эндотелия и гладкомышечные клетки сосудов секретируют макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1, которые способствуют хемотаксису, адгезии и дифференцировке моноцитов в макрофаги. Макрофаги накапливают липиды, превращаясь в пенные клетки. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму и пролиферируют в ответ на действие факторов роста, а также продуцируют такие компоненты межклеточного матрикса, как коллаген и эластин. Эндотелиальная дисфункция, таким образом, способствует формированию атеросклеротических бляшек. [5,16,25]

У пациентов с начальными стадиями развития атеросклероза эндотелиальная дисфункция ассоциирована с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Кроме того, дисфункциональный эндотелий характеризуется повышенной экспрессией металлопротеиназ, которые могут повреждать фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки, что, в свою очередь, приводит к тромбозу коронарных артерий, т.е. ведет к острым формам ИБС. Таким образом, эндотелиальная дисфункция способствует формированию атеросклеротического поражения сосуда на каждом этапе процесса [16]. По нашим данным, при проведении окклюзионной пробы у 85% исследуемых с подтвержденным диагнозом ИБС были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции.

Известно, что имеется взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и факторов риска ИБС. Эндотелий является активной тканью, что и определяет его основную функцию – сохранение гомеостаза за счет равновесной регуляции различных противоположных процессов, влияющих на тонус сосудов, их анатомическое строение, гемостаз и местное воспаление. Все эти процессы прямо или косвенно связаны с патогенезом и формированием атеросклероза, т.е. можно сделать вывод, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток [17].

Известно, что низкая физическая активность является модифицируемым фактором риска ИБС [26]. Есть данные, что регулярные физические нагрузки приводят к повышению липопротеидов высокой плотности и снижению количества триглицеридов в крови, что положительно влияет на липидный профиль [21]. У больных стабильной стенокардией отмечается такое явление как ишемическое прекондиционирование, которое можно определить, как склонность миокарда к повышению толерантности к длительной ишемии при регулярной физической нагрузке на организм [8]. Существуют данные о том, что регулярные физические тренировки положительно влияют на эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление, что препятствует развитию атеросклеротического прогресса [23]. Таким образом, можно сделать вывод, что дисфункция эндотелия имеет влияние и на начальных стадиях сердечно-сосудистого континуума.

На текущий момент диагностика эндотелиальной дисфункции включает в себя оценку регуляции тонуса сосудов, перфузии тканей; динамической проницаемости; состояния гемостаза; биомаркеров эндотелиальной дисфункции. Наибольшее распространение в клинике получили методы, оценивающие регуляцию тонуса сосудов и перфузию тканей [5].

Для оценки регуляции тонуса сосудов и перфузии тканей исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов, которая возникает при воздействии соединений, вызывающих высвобождение оксида азота или других вазоактивных веществ эндотелиального происхождения. Как правило, для этих целей используют внутриаартериальную инфузию ацетилхолина, который связывается с мускариновыми рецепторами и активирует эндотелиальную синтазу оксида азота. Для оценки вазомоторной реакции используют ультразвуковой датчик [5].

Другой способ исследовать эндотелий-зависимую вазодилатацию – оценка пост-окклюзионной реактивной гиперемии, которая характеризуется вазодилатацией и возрастанием скорости кровотока в периферической артерии после короткого периода окклюзии. Для исследования используется плечевая артерия, оценка изменения диаметра артерии и скорости кровотока выполняется при помощи УЗИ. Преимуществами этой методики являются неинвазивность и сравнительная простота выполнения [1].

Регуляцию тонуса сосудов можно оценить также путем измерения жесткости и податливости артерий: оцениваются изменения диаметра артерии в систолу и в диастолу или анализируются характеристики скорости пульсовой волны. Данный метод также оценивается при выполнении ультразвуковых исследований.

Пост-окклюзионная реактивная гиперемия может быть оценена путем расчета индекса реактивной гиперемии. Пульсовую волну оценивают до окклюзии плечевой артерии и после. Полученные данные используют для расчета индекса реактивной гиперемии. Для оценки пульсовой волны используют указательный палец [1,5].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) также относится к неинвазивным методам оценки эндотелий-зависимой вазодилатации. В основе метода лежит эффект Доплера: свет лазера проникает через кожу и мягкие ткани, затем частично отражается движущимися эритроцитами. Измерив длину отраженной волны, можно определить скорость кровотока [5]. ЛДФ используется для оценки периферического микрососудистого русла. Разработаны различные функциональные пробы,

которые позволяют оценить адаптационные резервы сосудов микроциркуляции, состояние регуляции тканевого кровотока, а также общие функциональные возможности системы микроциркуляции. К традиционно используемым функциональным пробам относят следующие: дыхательная проба, постуральная проба, холодовая проба, тепловая проба, фармакологические пробы, электростимуляционная проба, а также окклюзионная проба [27].

Для измерения объемной скорости кровотока можно использовать вено-окклюзионную плетизмографию. Суть его состоит в том, что с помощью воздушного или тензометрического плетизмографа или онкографа определяется увеличение объема исследуемой части конечности или органа вслед за быстрым пережатием вен пневматической манжетой. Давление в манжете при этом должно быть ниже диастолического. Затем измеряют увеличение объема конечности, обусловленное величиной артериального притока в течение первых нескольких секунд после пережатия вен. На основе этих данных можно оценить скорость кровотока [5].

Регуляцию тонуса сосудов можно оценить также путем измерения жесткости и податливости артерий: оцениваются изменения диаметра артерии в систолу и в диастолу или анализируются характеристики скорости пульсовой волны. Данный метод проводится при выполнении ультразвуковых исследований. [5,11].

На основе вышеуказанного, можно сделать вывод, что дисфункция эндотелия взаимосвязана с развитием как обструктивных, так и не обструктивных форм ИБС, что может найти свое место в алгоритме диагностики ИБС. Также существенным будет влияние эндотелиальной дисфункции на факторов риска развития ИБС в дебюте сердечно-сосудистого континуума, неотъемлемой частью которого является ИБС. Так как имеются сведения о влиянии метаболического синдрома на развитие ИБС, в том числе и таких острых форм как инфаркт миокарда и их дальнейших осложнений, как например, хроническая сердечная недостаточность [19,28]. В связи с этим возникает проблема поиска потенциальных эндотелиальных предикторов развития ишемии, которые могли бы на ранних стадиях свидетельствовать о развитии патологии.

Список источников

1. Alexander Y. [и др.]. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis // *Cardiovascular Research*. 2021. № 1 (117). С. 29–42.
2. Berry C. Stable Coronary Syndromes: The Case for Consolidating the Nomenclature of Stable Ischemic Heart Disease // *Circulation*. 2017. № 5 (136). С. 437–439.
3. Bisaccia G. [и др.]. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021. № 11 (8).
4. Bonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial Dysfunction // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003. № 2 (23). С. 168–175.
5. Cahill P. A., Redmond E. M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. 2021. (248). С. 97.
6. Chia P. Y., Teo A., Yeo T. W. Overview of the Assessment of Endothelial Function in

Humans // *Frontiers in Medicine*. 2020. (7).

7. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. № 5 (20).

8. Evrengul H, Selecı D, Tanrıverdi H, Kaftan A. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning // *Coron Artery Dis*. 2006. N 17. P. 283–8.

9. Favero G. [и др.]. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention // *BioMed Research International*. 2014. (2014). P. 1–28.

10. Chow E. [и др.]. Clinical presentation and management of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): A literature review // *Heliyon*. 2021. № 11 (7). C. e08362.

11. Flammer A. J. [и др.]. The Assessment of Endothelial Function // *Circulation*. 2012. № 6 (126). C. 753–767.

12. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. № 9 (37). C. e108–e114.

13. Guzik T. J. [и др.]. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovascular Research*. 2020. № 10 (116). C. 1666.

14. Khan MA, [и др.]. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. // *Cureus*. 2020. № 12 (7). C. e9349.

15. Kunadian V. [и др.]. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group // *European Heart Journal*. 2020. № 37 (41). C. 3504.

16. Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease // *Coronary Artery Disease*. 2014. № 8 (25). C. 713–724.

17. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. // *Cardiovasc J Afr*. 2012. N 23 (4). P. 222–31.

18. Park J. J., Park S. J., Choi D. J. Microvascular angina: angina that predominantly affects women // *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2015. № 2 (30). P. 140.

19. Pehelin I. [и др.]. Gender differences in correlations between the level of NT-PROBNP end platelet parameters in patients with early diabetic nephropathy and chronic heart failure // *57th ERA-EDTA Congress Abstracts 57th ERA-EDTA Congress, Nephrology Dialysis Transplantation 35 (Supplement 3): 2020 – P.1046*.

20. Sun H.-J. [и др.]. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. (0). C. 1568.

21. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. // *Angiology*. 2009. N 60 (5). P. 614–32.

22. Tamis-Holland J. E. [at al.]. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. 2019. № 18 (139). C. E891–E908.

23. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. // *Am J Med*. 2004. N 116. P. 682–97.

24. Vancheri F. [at al.]. Coronary Microvascular Dysfunction // Journal of Clinical Medicine. 2020. № 9 (9). С. 2880.
25. Widmer R. J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease // Global Cardiology Science & Practice. 2014. № 3 (2014). С. 291.
26. Клинические рекомендации: стабильная ишемическая болезнь сердца [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines /2020/ Clinic_rekom_IBS.pdf
27. Крупаткин А. И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови // Крупаткин А. И., Сидоров В.В. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.
28. Шишкин А.Н., Князева А.И., Пчелин И.Ю., Алиев Х.М. Гендерная оценка развития острого инфаркта миокарда у пациентов с метаболическим синдромом. // Кардиология в Беларуси. 2020. 12 (№ 4). С. 519-28.

Сведения об авторах:

Соловьев Олег Валерьевич, аспирант кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: solovevoleg09@yandex.ru

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; alexshishkin@bk.ru

Ли Анита Владимировна, студент, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

Князева Алена Игоревна, аспирант кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

УДК 613.6.027

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ЖИЛИЩНО-КОММУНАЛЬНОГО ХОЗЯЙСТВА

Бендюк Г.Я., Дохов М.А.

Медико-санитарная часть ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга», ул. Манчестерская, 1,
Санкт-Петербург, mad20@mail.ru

Аннотация. Целью исследования был анализ риска здоровью работников предприятия жилищно-коммунального хозяйства по показателям заболеваемости костно-мышечной системы с временной утратой трудоспособности. Анализ динамики заболеваний костно-мышечной системы показал, что от года к году риск здоровью появляется почти во всех возрастных группах. Использование показателей риска на основе заболеваемости с временной утратой трудоспособности позволяет получить количественную оценку факторов, влияющих на заболеваемость. Выявленное в динамике нарастание риска здоровью по заболеваниям костно-мышечной системы у мужчин и женщин и большая доля потенциально устранимых причин среди мужчин свидетельствует

о целесообразности разработки дополнительных профилактических мероприятий, дальнейшего углубленного анализа и создании системы управления профессиональными рисками на предприятии.

Ключевые слова: Заболеваемость с временной утратой трудоспособности, структура заболеваемости, риск здоровью, костно-мышечная система, этиологическая доля

HEALTH RISK ANALYSIS OF EMPLOYEES OF A HOUSING AND COMMUNAL SERVICES ENTERPRISE

Bendyuk G.Ya., Dokhov M.A.

Medical and sanitary part of the State Unitary Enterprise "Vodokanal of St. Petersburg",
st. Manchesterskaya, 1, St. Petersburg,

Abstract. The aim of the study was to analyze the health risk of employees of a housing and communal services enterprise in terms of morbidity of the musculoskeletal system with temporary disability. An analysis of the dynamics of diseases of the musculoskeletal system showed that from year to year, health risks appear in almost all age groups. The use of risk indicators based on morbidity with temporary disability makes it possible to obtain a quantitative assessment of the factors influencing morbidity.

The increase in health risk due to diseases of the musculoskeletal system in men and women and the high weight of potentially removable causes revealed in the dynamics indicate the advisability of developing additional preventive measures for men, further in-depth analysis and development of an occupational risk management system at the enterprise.

Keywords: Morbidity with temporary disability, morbidity structure, health risk, musculoskeletal system, etiological proportion

Введение

Болезни костно-мышечной системы в настоящее время остаются наиболее актуальной причиной утраты трудоспособности и все чаще приводят к социально-экономическим потерям [1-5]. Показатели заболеваемости по обращаемости, в том числе с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) до недавнего времени, широко использовались для оценки состояния здоровья и медицинского обеспечения работающих [6,7]. Однако, при всех положительных аспектах статистики ЗВУТ, связанных с ее единой методологией, и как следствие, теоретической возможностью сопоставления данных на различных предприятиях, на полученные результаты слишком сильно влияют следующие факторы: удельный вес оплаты листка нетрудоспособности, профессия и доля физической нагрузки, условия труда, удовлетворенность работой и медицинской помощью. В связи с изменениями, произошедшими в России в социально-экономической сфере, информация о ЗВУТ во многом потеряла свой смысл из-за отсутствия конкретных диагнозов в больничных листках, затруднений при получении данных о фактическом составе работников на предприятиях разных форм собственности и т.п. Однако существующие возможности получения данных о ЗВУТ работников предприятий, по данным страховых компаний либо медико-санитарных частей, их обслуживающих, делают возможным расчет многих традиционных показателей ЗВУТ. В настоящее время общепринятой является концепция риска [8-14], позволяющая получить количественную характеристику действующих неблагоприятных факторов на состояние здоровья работающих.

Целью исследования был анализ риска здоровью работников крупного предприятия жилищно-коммунального хозяйства по показателям заболеваемости костно-мышечной системы с временной утратой трудоспособности.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Медико-санитарной части ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга» за 2017–2020 годы. За три года под наблюдением находилось 5600 человек основных профессиональных групп предприятия (слесари аварийно-восстановительных работ, водители, машинисты, аппаратчики). В ходе исследования вычисляли показатели заболеваемости с временной нетрудоспособностью (ЗВУТ) по числу случаев и дней нетрудоспособности на 100 работников предприятия. Для оценки риска здоровью рассчитывали отношение шансов OR, относительный риск RR и их доверительные интервалы (95% CI), а также этиологическую долю EF [8,15]:

$$RR = (a/(a+b))/(c/(c+d))$$

$$OR = (a*d)/(b*c)$$

$$EF = [(RR-1)/RR]*100\%$$

где – a – число выявленных больных в группе сравнения;

b – число здоровых лиц в группе сравнения;

c – число выявленных больных в контрольной группе;

d – число здоровых лиц в контрольной группе.

Результаты и обсуждение

Одним из количественных показателей уровня здоровья организованного контингента является индекс здоровья. Этот показатель характеризует процент неболевших лиц с утратой трудоспособности в течении года. В среднем, за изучаемый период времени, он составил 62,2 % (61,6 % среди мужчин и 63,0 % среди женщин).

Средняя заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) за три года наблюдения составила 64,1 случая и 850,5 дней на 100 работников (среди мужчин – 65,7 случая и 911,8 дней на 100 работников, а среди женщин – 61,5 случая и 753,1 дней на 100 работников).

Установлено, что с увеличением возраста наблюдается неравномерное повышение ЗВУТ как по случаям, так и по дням среди мужчин (67,3 случаев и 739,0 дней на 100 работающих) и женщин (62,8 случаев и 618,4 дней на 100 работающих) в возрастной группе 25–29 лет. Темп роста ЗВУТ составил по случаям нетрудоспособности – 143,5 % (146,4 % у мужчин и 140,1 % у женщин), а по дням – 149,3 % (152,9 % у мужчин и 146,7 % у женщин).

Средняя длительности одного случая ЗВУТ выросла с 10,1 дня в возрастной группе до 25 лет до 16,7 дней в возрасте 60 лет и старше. Указанная особенность характерна как для мужчин, так и для женщин (за исключением возраста 45–49 лет).

Анализ структуры ЗВУТ показал, что на первом ранговом месте находятся заболевания органов дыхания – 39,6 % (39,9 % у мужчин и 39,3 % у женщин), на втором месте – заболевания костно-мышечной системы – 13,8 % (14,5 % у мужчин и 12,7 % у женщин), на третьем – травмы и отравления – 10,5 % (12,2 % у мужчин и 7,9 % у женщин).

Анализ ЗВУТ заболеваний костно-мышечной системы показал, что на первом месте 71,3 % (73,7 % у мужчин и 67,1 % у женщин) были дорсопатии. На втором месте 13,5 % (12,8 % у мужчин и 14,8 % у женщин) были артрозы, а на третьем – 5,7 % (7,6 %

у мужчин и 2,3 % у женщин) – болезни мягких тканей. Распределение заболеваний костно-мышечной системы в зависимости от возраста представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Повозрастное распределение заболеваний костно-мышечной системы в зависимости от возрастной группы (в % на 100 работающих в соответствующей возрастной группе)

Возраст, лет	Пол				Итого	
	Мужской		Женский			
	Случаи	Дни	Случаи	Дни	Случаи	Дни
до 25	2,9	28,8	1,2	9,9	2,2	20,5
25-29	3,9	75,2	1,5	16,2	2,7	45,0
30-34	7,3	103,0	1,6	15,9	4,4	59,5
35-39	8,5	132,8	2,9	54,4	5,9	97,3
40-44	10,4	167,4	5,2	68,9	7,8	119,4
45-49	7,9	124,9	5,8	119,2	6,9	122,1
50-54	8,2	135,1	7,2	125,2	7,7	130,0
55-59	10,2	178,5	10,6	241,1	10,4	207,6
60 и старше	10,6	208,7	7,6	140,1	9,7	188,8

Как видно из данных, представленных в таблице, отмечается возрастание частоты заболеваний костно-мышечной системы с увеличением возраста. Наибольший прирост заболеваемости у мужчин (184,5 % по случаям и 137,0 % по дням) отмечался при переходе в возрастную группу 30–34 года, а у женщин (183,7 % по случаям и 342,3 % по дням) при переходе в возрастную группу 35–39 лет.

Для определения влияния возрастных, и связанных, с ними стажевых характеристик на изменение заболеваемости работников предприятия, проводилась оценка риска здоровью. Вычислялись показатели отношения шансов (OR), относительного риска (RR) и этиологической доли (EF) действующего фактора (возраста).

Распределение риска заболеваний костно-мышечной системы в зависимости от возраста представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Повозрастное распределение риска заболеваний костно-мышечной системы в зависимости от возрастной группы

Возраст, лет	Пол					
	Мужской			Женский		
	RR	OR	EF	RR	OR	EF
30-34	1,9 (1,2-3)	2 (1,3-3,1)	47,9*	1,1 (0,5-2,4)	1,1 (0,5-2,4)	6,4
35-39	2,2 (1,4-3,5)	2,3 (1,5-3,7)	55,2*	2 (0,9-4,2)	2 (0,9-4,3)	49,1
40-44	2,7 (1,8-4,2)	2,9 (1,9-4,6)	63,3*	3,5 (1,8-7)	3,6 (1,8-7,2)	71,5*
45-49	2,1 (1,3-3,3)	2,2 (1,4-3,5)	52,1*	3,9 (2-7,7)	4,1 (2,1-8)	74,6*
50-54	2,2 (1,4-3,3)	2,3 (1,5-3,5)	53,7*	4,9 (2,6-9,1)	5,2 (2,8-9,6)	79,5*
55-59	2,7 (1,8-4)	2,9 (1,9-4,3)	62,6*	7,2 (3,9-13,3)	7,9 (4,3-14,6)	86,1*
60 и старше	2,8 (1,8-4,2)	3 (2-4,6)	64,1*	5,1 (2,6-10,3)	5,5 (2,7-10,9)	80,5*

* Уровень значимости критерия $\chi^2 < 0,05$

Как видно из таблицы 2, этиологическая доля (степень влияния возраста и, связанного с ним стажа, на заболеваемость костно-мышечной системы) более выражена у женщин (выше 74,6 %) в возрастных группах 45 лет и старше, чем у мужчин. В ходе исследования установлено, что у мужчин при повышении заболеваемости костно-мышечной системы с возрастом, вклад самого возраста, находится в достаточно узком диапазоне (52-64 %), что свидетельствует о большой эффективности проведения дополнительных профилактических мероприятий у этого контингента.

Выявленное в динамике нарастание риска здоровью по заболеваниям костно-мышечной системы у работников жилищно-коммунального хозяйства требует дальнейшего углубленного анализа и разработки системы управления рисками здоровью на предприятии.

Выводы

Установлено возрастание частоты ЗВУТ костно-мышечной системы с возрастом у мужчин и женщин, а также о целесообразности разработки дополнительных профилактических мероприятий по этой патологии среди мужчин.

Список источников

1. Волкова О.А., Смирнова Е.В. Пути совершенствования организации диспансерного наблюдения в столичном здравоохранении. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28:1094—1100.
2. Сандаков Я.П., Кочубей А.В. Мероприятия по совершенствованию организации диспансерного наблюдения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018; 26(6):428—431.
3. Елоев М.С., Клипак В.М., Жеребко О.А., Ясакова М.В. Диспансеризация военнослужащих как система профилактических и лечебно-диагностических мероприятий в Вооруженных силах: опыт проведения Военно-медицинский журнал. 2017; 338(12):4-13.
4. Бендюк Г.Я., Дохов М.А., Сидоров А.А. Анализ патологической пораженности работников крупного предприятия жилищно-коммунального хозяйства по результатам периодических медицинских осмотров. Казанский медицинский журнал 2019; 4: 695-700.
5. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья работников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей // Анализ риска здоровью 2017; 4: 83–90. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.09
6. Беспалова А.В., Кононенко Т.В. Тенденции заболеваемости с временной утратой трудоспособности железнодорожников, работающих на станции Февральск. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России 2017; 4(29): 5–14.
7. Бендюк Г.Я., Гришина Н.К., Дохов М.А., Сидоров А.А. Прогнозирование временной утраты трудоспособности в связи с заболеваниями органов кровообращения у работников предприятия жилищно-коммунального хозяйства // Казанский медицинский журнал. 2020; 5(101): 734-739. doi: 10.17816/KMJ2020-734
8. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. Профессиональный риск для здоровья работников. Тривант, 2003: 448
9. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса /

Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров, В.А. Капцов, Л.К.Каримова, З.Ф. Гимаева, Р.Р. Галимова // Анализ риска здоровью. – 2016. – №3. – С. 88–97. DOI: 10.21668/health.risk/2016.3.10

10. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Денисов Э.И. Оценка профессиональных рисков для здоровья в системе доказательной медицины. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья 2016;1:14-20

11. Тимофеева С.С. Современные методы оценки профессиональных рисков и их значение в системе управления охраной труда. XXI век. Техносферная безопасность. 2016;1:14-24

12. Шляпников Д.М., Шур П.З., Алексеев В.Б., Лебедева Т.М., Костарев В.Г. Методические подходы к комплексному анализу экспозиции и стажа в оценке профессионального риска. Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 33-36. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-33-36

13. Ракитский В.Н., Авалиани С.Л., Шашии Т.А., Додина Н.С. Актуальные проблемы управления рисками здоровью населения в России. Гигиена и санитария. 2018; 97(6): 572-575 DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-572-575

14. Безрукова Г.А., Новикова Т.А., Шалашова М.Л., Райкин С.С. Профессиональный риск развития заболеваний периферической нервной системы у трактористов-машинистов сельскохозяйственного производства. Анализ риска здоровью 2015; 3: 47–54.

15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва, Гэотар-Медиа 2015; 216.

Сведения об авторах

Бендюк Григорий Яковлевич, заместитель главного врача медико-санитарной части ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга», 194156, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Манчестерская, 1, e-mail: bendyuk_gy@vodokanal.spb.ru

Дохов Михаил Александрович, врач-методист, 194156, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Манчестерская, 1, e-mail: mad20@mail.ru

УДК: 616.833-002:616.717:613.6

ЭКСПЕРТИЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ФИЗИЧЕСКИМИ ПЕРЕГРУЗКАМИ

Логинова Н.Н.^{1,2}, Бойко И.В.^{1,2}, Милутка Е.В.¹, Еселевич С.А.³

¹ ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru

² ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: klinika-5@mail.ru

³ ГБУЗ ЛО «Центр профессиональной патологии» Санкт-Петербург, Россия, e-mail: saem-7@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрена сложившаяся в РФ методология экспертизы профессиональной пригодности у больных с заболеваниями периферической нервной системы. Исторический анализ за период 1988 – 2022 гг. показал, что идеология определения противопоказаний

для работ в условиях воздействия вредных производственных факторов для больных с профессиональными заболеваниями периферической нервной системы менялась несколько раз, и каждое её изменение было связано с существенными методическими изъянами. Предложено учитывать при проведении указанной экспертизы такие, более оптимальные критерии, как степень компенсации организма больного и прогноз возможностей проводимых в отношении работника реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: экспертиза, профессиональная пригодность, медицинские осмотры, заболевания периферической нервной системы, полиневропатия.

EXAMINATION OF THE PROFESSIONAL SUITABILITY OF PATIENTS WITH OCCUPATIONAL NEUROLOGICAL DISEASES CAUSED BY PHYSICAL OVERLOAD

N.N. Loginova^{1,2}, I.V. Boiko^{1,2}, E.V. Milutka¹, S.A. Eselevich³

¹North-West Public Health Research Center, St. Petersburg, Russia,

e-mail: n.loginova@s-znc.ru

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg,

e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru

³SBiH LR Center for Occupational Pathology, St. Petersburg, saem-7@yandex.ru

Abstract. The methodology of examination of professional suitability that has developed in the Russian Federation in patients with diseases of the peripheral nervous system was analyzed. Historical analysis for the period 1988 – 2022 showed that the ideology of determining contraindications for work under the influence of harmful production factors for patients with occupational diseases of the peripheral nervous system changed several times. Each of its changes was associated with significant methodological flaws. It is proposed to take into account, when conducting this examination, more optimal criteria, such as the degree of compensation of the patient's body and the forecast of the possibilities of rehabilitation measures carried out in relation to the employee.

Keywords: expertise, professional suitability, medical examinations, diseases of the peripheral nervous system, polyneuropathy

Неврологические заболевания периферической нервной системы, такие как радикулопатии, полиневропатии, компрессионные мононевропатии, миотонические синдромы широко встречаются в самых разных профессиональных группах работников, особенно у трудящихся пожилого возраста [1, 2]. Среди работающего населения наиболее часто такого рода патология представлена общими (не связанными с профессией) заболеваниями, течение которых, однако, в определенной степени может ухудшаться от воздействия неблагоприятных условий трудового процесса, что может свидетельствовать об их профессиональной обусловленности. А в ряде профессиональных групп (шахтеры, строители, сельскохозяйственные рабочие, такие как доярки и тепличницы) профессиональные радикулопатии и полиневропатии являются типичными примерами заболеваний, вызванных воздействием вредных производственных факторов (ВПФ) [3 – 6]. До сих пор не разработаны методики медицинской реабилитации, позволяющие за относительно короткий срок купировать проявление профессиональных неврологических заболеваний. Клиника большинства из них сохраняется годами [7 – 11].

Большинство указанных неврологических расстройств не влекут стойкую и полную утрату общей трудоспособности [12 – 16]. Поэтому важной задачей врачей разных специальностей является сохранение для такого рода больных возможности продолжать продуктивную трудовую деятельность в профессиях квалифицированного труда. Эта задача в сфере деятельности врачей лечебных специальностей включает в себя проведение предварительных и периодических осмотров работников с целью своевременного и раннего выявления заболеваний, а также систему реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с уже сформировавшейся патологией периферической нервной системы. Указанные задачи, очевидно, связаны друг с другом, так как возможность больного продолжить работу в условиях воздействия ВПФ в значительной мере зависит от эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. Рассмотрим возможности медицинских организаций, оказывающих лечебную помощь работающему населению как в области проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, так и в сфере проведения восстановительного (реабилитационного) лечения.

Цель исследования. Обосновать пути совершенствования экспертных подходов к определению профессиональной пригодности больных с профессиональной неврологической патологией, вызванной физическими перегрузками.

Материалы и методы. Путем логического анализа действующей в настоящее время и ранее существовавшей отечественной нормативно-правовой базы профпатологии определить основные проблемы к определению профессиональной пригодности больных с профессиональными заболеваниями (ПЗ) периферической нервной системы от воздействия физических перегрузок и обосновать пути их коррекции.

Результаты и обсуждение. Вопросы проведения выше указанных медицинских осмотров наиболее жестко и детально регламентированы рядом нормативных актов, поэтому их особенности мы и рассмотрим в первую очередь. Основными ВПФ, в отношении которых решаются вопросы профессиональной пригодности больных с данной патологией, в РФ являются: физические перегрузки, общая и локальная вибрация, неблагоприятный микроклимат (общее переохлаждение), контактный ультразвук. Данный перечень унаследован ещё от приказов МЗ СССР времен 80-х годов прошлого века. Среди заболеваний периферической нервной системы, в связи с наличием которых наиболее часто приходится решать вопрос о профессиональной пригодности работников, занятых в условиях воздействия ВПФ, на практике наиболее часто встречаются радикулопатии шейного и пояснично-крестцового уровня, а также вегетативно-сенсорные полиневропатии верхних конечностей.

Методика определения противопоказаний за последние 20 лет претерпела существенные изменения, многие из которых были явно не оптимальными. В действовавших в нашей стране в 70-80-х годах прошлого века приказах Министерства здравоохранения (МЗ) СССР, регламентировавших проведение предварительных и периодических медицинских осмотров, прямо указывалось, что медицинские противопоказания должны жестко применяться лишь по отношению к вновь поступающим на работу в условиях воздействия ВПФ. Для тех, кто продолжает работу в условиях их воздействия («старослужащих»), вопрос о наличии

противопоказаний решается индивидуально, то есть с учетом степени компенсации заболевания, результатов проводившихся реабилитационных мероприятий.

Например, в приказе МЗ СССР № 555 от 29.09.1989 г. «О совершенствовании системы медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств» это положение было сформулировано так: «При проведении периодических медицинских осмотров вопрос о пригодности к работе трудящихся решается в каждом отдельном случае индивидуально с учетом особенностей функционального состояния организма, характера и выраженности патологического процесса, возраста трудящегося, профессиональной подготовки, стажа работы, условий труда и др.». Поэтому больного с перешедшим в стойкую ремиссию хроническим заболеванием периферической нервной системы (в том числе, и профессиональной этиологии) можно было с безупречным юридическим основанием оставить на прежней работе.

В действовавшем в течение более 15 лет с 1996 г. и до 01.01.2012 г. в приказе МЗ РФ от 14.03.1996 г. № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» (далее, Приказ 90) принцип индивидуального подхода к «старослужащим» уже отсутствовал. Формальная логика данного документа сводилась к требованию о необходимости безусловного установления заключения о противопоказаниях к работам с ВОПФ, если выявлено заболевание, пусть и не прогрессирующее, компенсированное, но указанное как противопоказание для данных условий труда.

Например, бывший докер с возникшей от физических перегрузок на работах в порту профессиональной пояснично-крестцовой радикулопатией в ходе успешной реабилитации освоил профессию гравера. В новой профессии у него сохранилась хроническая умеренно выраженная и не дающая обострений пояснично-крестцовая радикулопатия. Но при направлении на медицинский осмотр из-за физических перегрузок при мелких движениях рук и статической нагрузки, должен был, безусловно, признан негодным к выполнению работ в своей профессии, так в качестве противопоказаний для работ, связанных с любыми физическими перегрузками, были указаны любые хронические заболевания периферической нервной системы. Вполне логичные доводы, что физические нагрузки при работе гравера приходятся лишь на кисти и предплечья и поэтому никак не могут отяготить течение компенсированной пояснично-крестцовой радикулопатии, не должны были по логике Приказа 90 приниматься во внимание. Такая логика проведения экспертизы профессиональной пригодности привела к негативной практике массового сознательного сокрытия значительного количества начальных и умеренно-выраженных заболеваний, в том числе и профессиональных, так как при доведении до логического конца положений Приказа 90 очень скоро была бы создана ситуация, когда на значительном количестве предприятий было бы попросту некому работать.

Действовавший с 01.01.2012 г. до 01.04.2021 г. приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров

(обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» предусматривал уже не столь жесткий подход. В нем указывалось, что противопоказания для работы больных с заболеваниями периферической нервной системы в условиях воздействия физических перегрузок и ряда других ВПФ устанавливаются при обострении этих заболеваний 3 и более раза за год. Но в отношении профессиональной полиневропатии ПП обострения не характерны [1, 3, 4]. Критерий, логичный для шейно-плечевой или пояснично-крестцовой радикулопатии (когда за несколько месяцев сменяются периоды обострения и ремиссии), совершенно не подходил к специфике ПП, которая является ПЗ у строительных маляров и штукатуров, сельскохозяйственных рабочих, таких как доярки и тепличники. Причем, положения об особом подходе к больным с профессиональной патологией с целью их максимально раннего рационального трудоустройства на работы, которые не могут привести к прогрессированию имеющегося ПЗ [3] (это очевидная предпосылка для успеха медицинской и профессиональной реабилитации), в упомянутом приказе, к сожалению, не было. Поэтому указания о необходимости перевода больного с ПП на работы без воздействия физических перегрузок оказались в ранге необязательных к исполнению рекомендаций.

Вступающий в действие с 01.04.2021 г. приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 г. № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» дает перечень противопоказанных ВПФ, куда входят и физические перегрузки, для группы заболеваний периферической нервной системы с формулировкой «поражения отдельных нервов, корешков и сплетений» (коды МКБ-10 G 50.0 – G58.0), куда ПП не попадает, так как согласно предписанию действующего перечня ПЗ кодируется по МКБ как G 62.8. В итоге, сохраняется ситуация, когда необходимый, по сути, перевод больного с ПП на работу без ряда противопоказанных ВПФ, в первую очередь – физических перегрузок, остается в ранге необязательного к исполнению пожелания.

Следует учитывать и иную особенность отечественных нормативных актов в области экспертизы профессиональной пригодности. В них противопоказания для физически тяжелых работ определяются универсально для всех возможных вариантов превышения гигиенических нормативов по физической нагрузке. При этом не учитывается характер приложения усилий к различным структурам организма. Поэтому противопоказания определяются стереотипно как к работам, связанным с повышенной статической нагрузкой и частыми стереотипными движениями рук, так и к трудовой деятельности, связанной с длительным пребыванием в фиксированной позе или с ходьбой на значительные расстояния. Указанный упрощенный подход не корректен для больных с ПП. Такие моменты трудового процесса, как длительная работа в фиксированной позе, длительные переходы в пространстве или эпизодический подъем тяжестей не вызывают развитие ПП,

поэтому не должны рассматриваться как факторы риска для её прогрессирования [3, 4]. Этот вывод подтверждают и результаты нашего наблюдения за 21 больными с ПП, продолжившими трудовую деятельность в профессиях, работа в которых была связана с длительным пребыванием в фиксированной рабочей позе (контролеры ОТК, редакторы морских карт). Ни у кого из них не отмечалось прогрессирования ПП.

Заключение. В качестве обоснования противопоказания к продолжению работы больного с ПЗ периферической нервной системы в условиях воздействия физических перегрузок и других ВПФ (общая и локальная вибрация, общее переохлаждение) должна рассматриваться бесперспективность такого рода работ на длительный срок в связи с существенной вероятностью прогрессирования ПЗ. При подборе видов трудовой деятельности, доступной для больных с ПП, следует учитывать наличие у них и других профессиональных, а также общих заболеваний.

Рекомендуется конкретизировать противопоказания для больных с ПП по характеру физических перегрузок, указывая не вообще факт наличия превышения гигиенических нормативов по всем возможным критериям, а противопоказанность работы в условиях повышенной статической нагрузки на руки и повышенного количества стереотипных рабочих движений.

Реализация вышеуказанных принципов предполагает коррекцию действующих приказов Министерства здравоохранения, регулирующих проведение экспертизы профессиональной пригодности и совершенствование системы федеральных клинических рекомендаций в отношении профессиональных неврологических заболеваний.

Список источников

1. Попова А. Ю. Проблемы и тенденции профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 9 (282): 4–9.
2. Скрипаль Б.А., Чащин В.П., Гудков А.Б., Никанов А.Н., Дядик Н.В. Под общ. ред. Чащина В.П. *Профессиональный риск в горно-химической промышленности*: монография. Апатиты: Издательство ФИЦ КНЦ РАН, 2020. 129 с.
3. Грацианская Л. Н., Элькин М.А. *Профессиональные заболевания конечностей от функционального перенапряжения*. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1984.
4. Кочетова О.А., Куприна Н.И., Малькова Н.Ю., Шилов В.В. Профессиональные полиневропатии верхних конечностей – современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 3: 6–9.
5. **Гребеньков С.В., Кочетова О.А., Милутка Е.В., Малькова Н.Ю.** Профессиональная полиневропатия: современный взгляд **на проблему в России и за рубежом. Обзор литературы.** *Гигиена и санитария*. 2019; 98; (6): 631–635.
6. Гребеньков С.В., Кочетова О.А., Малькова Н.Ю. Анализ российского и зарубежного подходов к проблеме профессиональной полиневропатии верхних конечностей. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59; (9): 607–608.
7. Егоров В.Н., Качан Т.Д., Степаненко А.Ф., Таютина Т.В., Недоруба Е.А., Кобзарь О.Н. Современные аспекты социально-трудовой реабилитации больных с сочетанными формами профессиональной патологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5.; Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26728/>.

8. Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Лахман О.Л. Эффективность габапентина в лечении профессиональной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 1: 88–90.
9. Бадалян ОЛ. Применение Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении полиневропатий различного генеза. Фарматека: медицинский журнал. 2009; 7: 63–69.
10. Жулёв С.Н., Бойко И.В., Скородумова Т.С., Хаджиев Г.В., Бабанова О.В. Возможности современной электрофизиологической диагностики полиневритического синдрома при вибрационной болезни. Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 11. С. 39-42.
11. Куприна Н.И., Севрюков В.В. Профессиональные полиневропатии верхних конечностей от физических перегрузок. Известия российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. № 2. Прил.1. С. 142-143
12. Ретнев В.М. (ред.). Руководство о порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентов допуска к профессии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2001.
13. Cosi V., Faggi L., Cavalleri A. Polyneuritis in the shoe industry (clinical, electromyographic and biohumoral study). *Riv Neurobiol.* 1973; 19 (1-2): 105-107.
14. London M., Pallade S., Constantinescu R., Gabrielescu E. Research on the etiology of some cases of polyneuritis appearing in workers in the furniture industry. *Neurol Psihiatr Neurochir.*; 1967; 12 (4): 55-67.
15. Graveleau J., Loirat P., Nusinovici V. Polyneuritis due to acrylamide. *Rev Neurol (Paris)*. 1970; 123(1): 62-65.
16. Özdemir G., Amornytin S. Working hand syndrome: a new definition of non-classified polyneuropathy condition. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (25): 1-5.

Сведения об авторах

Логина Наталья Николаевна, Санкт-Петербург, 2-я Советская улица, д.4, ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, врач-невролог, e-mail: klinika-5@mail.ru

Бойко Иван Васильевич, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, профессор кафедры медицины труда, e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru

Милутка Елена Валентиновна, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доцент кафедры медицины труда, e-mail: Elena.Milutka@szgmu.ru

Еселевич Светлана Анатольевна, Санкт-Петербург, пр-т Мечникова, дом 27, литер О. ГБУЗ ЛО «Центр профессиональной патологии, зав. организационно-методическим отделом, e-mail: saem-7@yandex.ru

УДК 616.127-005.8-036.112-055.1-053.8:616.141

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ*Меньшикова А.Н., Сотников А.В., Гордиенко А.В.*

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Цель. Изучить возможность математического моделирования прогнозирования риска развития легочной гипертензии (ЛГ) в подостром периоде инфаркта миокарда (ИМ). **Материал и методы исследования.** В исследование включены мужчины 32-60 лет с инфарктом миокарда I типа. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: I – исследуемую, с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ – 100 пациентов; II – контрольную, без ЛГ – 566 пациентов. Методом Хи-квадрат Пирсона оценены абсолютный и относительный риски развития ЛГ от воздействия факторов кардиоваскулярного риска и показателей течения заболевания. Методом деревьев классификации из наиболее значимых факторов построены алгоритмы оценки риска развития ЛГ при ИМ с параметрами, позволяющими рекомендовать их к практическому применению. **Результаты.** Наиболее значимыми предикторами развития ЛГ при ИМ, используемыми в моделях деревьев классификации оказались: частота сердечных сокращений, уровень лейкоцитов крови, наличие хронической болезни почек и острого повреждения почек. Перечисленные факторы позволили создать два алгоритма прогнозирования риска развития ЛГ в подостром периоде ИМ, пригодных к практическому применению. **Выводы.** Использование предложенных алгоритмов, основанных на данных рутинного обследования, дает возможность выделения среди пациентов группы высокого риска развития ЛГ для дальнейшего наблюдения, обследования и своевременного лечения этого осложнения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, инфаркт миокарда, прогнозирование, мужчины молодого и среднего возраста, легочная гемодинамика, сердечная недостаточность, профилактика.

STUDYING THE OPTIONS FOR PREDICTION OF THE RISK OF PULMONARY HYPERTENSION DURING THE SUB-ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MALES UNDER 60 YEARS OLD*Menshikova A.N., Sotnikov A.V., Gordienko A.V.*

S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Aim. To evaluate the possibility of mathematical modeling for predicting the risk of pulmonary hypertension (PH) development in the subacute period of myocardial infarction (MI). **Material and methods.** The study included men aged 32-60 years with type I myocardial infarction. Patients were divided into two age-comparable groups: I – study, with PH that developed in the subacute period of MI – 100 patients; II – control, without PH – 566 patients. Pearson's Chi-square method was used to evaluate the absolute and relative risks of developing PH from exposure to cardiovascular risk factors and indicators of the course of the disease. Using the method of classification trees from the most significant factors, algorithms for assessing the risk of developing PH in MI were constructed with parameters that allow them to

be recommended for practical use. **Results.** The most significant predictors of the development of PH in MI used in the classification tree models were: heart rate, blood leukocyte level, the presence of chronic kidney disease and acute kidney injury. These factors allowed us to create two algorithms for predicting the risk of developing PH in the subacute period of MI, suitable for practical use. **Conclusions.** The use of the proposed algorithms based on routine examination data makes it possible to identify a group of patients at high risk of developing PH for further observation, examination, and timely treatment of this complication.

Keywords: pulmonary hypertension, myocardial infarction, prognosis, young and middle-aged males, pulmonary hemodynamics, heart failure, prevention.

Введение. Одним из осложнений инфаркта миокарда (ИМ) является легочная гипертензия (ЛГ), которая представляет собой прогрессирующее патологическое состояние, приводящее к инвалидизации и увеличению смертности пациентов [1, 2], среди которых в последние годы отмечена высокая частота мужчин молодого и среднего возраста [3]. Эффективные модели прогнозирования ЛГ на фоне ИМ, позволяющие своевременно выявлять данное осложнение и проводить мероприятия по недопущению его прогрессирования, в настоящее время отсутствуют [1]. Разработка таких моделей на основе клинических и лабораторно-инструментальных данных, получаемых при рутинном обследовании пациентов, позволит своевременно выявить ЛГ, предотвратить ее развитие за счет своевременного выполнения полноценного комплекса лечебных и профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить возможность математического моделирования риска развития ЛГ, возникшей в подостром периоде ИМ у мужчин молодого и среднего возраста для улучшения профилактики этого осложнения и исходов заболевания.

Материалы и методы. В исследовании включены 666 мужчин 32-60 лет с верифицированным ИМ I типа по IV универсальному определению этого заболевания [4]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 21.12.2021 г., протокол № 258. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в нем. К критериям исключения относили: скорость клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-ЕРІ) менее 30 мл/мин/1,73 м² [5], врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекцию, системные заболевания соединительной ткани с постоянной иммуносупрессивной терапией, вирусные гепатиты В и С, циррозы печени, синдром портальной гипертензии, эндокринную патологию (кроме сахарного диабета). При поступлении в стационар всем пациентам выполняли комплекс лабораторно-инструментальных исследований в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при ИМ. Уровень среднего давления в легочной артерии (СДЛА) определяли по А. Kitabatake (1983) [6, 7] при трансторакальной эхокардиографии дважды: в первые 48 часов ИМ (1) и в конце третьей недели ИМ (2).

В зависимости от динамики уровня СДЛА пациентов разделили на две группы: исследуемую – 100 мужчин с СДЛА₁ менее 25 мм рт.ст. и СДЛА₂ 25 и более мм рт.ст. (51,1±6,9 лет); и контрольную – 566 мужчин с нормальным уровнем СДЛА₂ (менее 25 мм рт.ст.) и нормальным или повышенным уровнем СДЛА₁ (51,4±6,1 лет, p=0,98). Полученные группы пациентов не отличались по частоте

реваскуляризации, сопутствующей патологии легких, применения гепарина, других антикоагулянтов и антиагрегантов, статинов. На первом этапе исследования с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона из аналитической базы отбирали наиболее значимые факторы риска развития ЛГ в подостром периоде ИМ с расчетом абсолютного (АР) и относительного (ОР) значений риска. На втором этапе на основании этих факторов методом деревьев классификации выполнено математическое моделирование риска развития ЛГ. Оценку прогнозного качества деревьев-решений выполняли при помощи ROC-анализа. Статистически значимым принимали значение p менее 0,05.

Результаты и обсуждения. Показателями, оказывающими наибольшее влияние на риск развития ЛГ к концу третьей недели ИМ, при первом этапе исследования оказались: для первой модели – наличие/отсутствие синусовой тахикардии, хронической болезни почек (ХБП) второй-третьей стадий (СКФ по СКD-EPI 59-30 мл/мин/1,73 м²), уровень лейкоцитов в крови. Для второй модели – величина частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие/отсутствие ХБП второй-третьей стадий и остро повреждения почек (ОПП).

В первой модели дерева-решений выделено четыре класса риска развития ЛГ. Самый высокий уровень риска (100%) выявлен у трех пациентов без синусовой тахикардии, с сохраненной функцией почек и уровнем лейкоцитов в крови $15,1 \times 10^9$ /л и более. Промежуточный риск развития ЛГ у пациентов без синусовой тахикардии: с нормальной СКФ по СКD-EPI (60 и более мл/мин/1,73 м²) и уровнем лейкоцитов менее $15,1 \times 10^9$ /л составил 12,5%; с ХБП второй-третьей стадии – 16,2%. Наименьший риск: 3,9% – у пациентов с синусовой тахикардией. Точкой отсечения в первой модели служит риск 12,5%.

Во второй модели определено пять классов риска. Минимальный риск развития ЛГ на фоне ИМ (0%) выявлен у 16 пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, наличие ХБП второй-третьей стадии, без ОПП. Максимальный риск, который составил 27,8%, у пациентов с ЧСС менее 75 в минуту и сохраненной функцией почек (СКФ по СКD-EPI 60 и более мл/мин/1,73 м²). Промежуточный риск: 10,3% у пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, без ХБП; 18,2% – у пациентов с ЧСС менее 75 в минуту и ХБП второй-третьей стадии; 25% у пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м² по СКD-EPI) и развившимся ОПП. Точка отсечения в данной модели установлена на величине риска 27,8%.

Обе представленные модели обладают невысоким прогнозным качеством (AuROC 0,74 и 0,70 соответственно), однако характеризуются достаточными уровнями чувствительности (76,9% и 68,3%) и специфичности (70,7% и 65,8%).

Проблема ЛГ для практикующих терапевтов остается достаточно острой из-за низкой осведомленности в первичном звене об этой патологии, скудности клинических проявлений на ранних стадиях заболевания, сложности и затратности обследования, возможности стабилизации состояния при правильной диагностике ее причины [1]. На поздних стадиях патологии эффективность лечения резко снижена [1]. Вместе с этим в России среднее время диагностики ЛГ и ее причин составляет более трех лет, а в экономически развитых странах Запада – более двух лет [1]. При этом современный алгоритм верификации ряда состояний группы ЛГ полностью выполним лишь в единичных высоко специализированных центрах

[1]. Несмотря на достаточно широкую распространенность ЛГ среди пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе перенесших ИМ, в современной клинической практике отсутствуют прогностические модели, позволяющие предвидеть развитие этого патологического состояния [1]. С целью прогнозирования осложнений ИМ широко применяются различные шкалы и индексы, такие как GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), R.M. Norris [7, 8]. Однако они не позволяют оценить риск развития ЛГ. В то же время разработаны способы прогнозирования развития ЛГ при хронических заболеваниях бронхов и легких [9, 10, 11], вирусных циррозах печени [12], у недоношенных детей [13], после операций коронарного шунтирования [14]. Эти методы не дифференцированы по полу, возрасту, или применимы лишь в отдельных клинических ситуациях [15]. Попытки создания моделей рисков для мужчин моложе 60 лет по предсказательной способности пока далеки от требуемых [16, 17]. Все это подчеркивает необходимость разработки доступных моделей, основанных на рутинных методах исследования и не требующих дополнительных экономических затрат. Набор факторов для прогноза в полученных при настоящем исследовании алгоритмах определялся конечной их прогнозной ценностью. Взаимосвязи показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения сомнений не вызывают. Они известны благодаря трудам научных коллективов, возглавляемых академиком Н.Н. Савицким, Ю.Н. Шишмаревым [7]. Взаимосвязи ЛГ и нарушения функции почек при ИМ в настоящее время объясняют гипотезой активации перекисного окисления липидов и взрывного синтеза провоспалительных цитокинов преимущественно в печени, селезенке и почках при острой и декомпенсации хронической сердечной недостаточности, в том числе, при ИМ. Эти данные получены как в эксперименте, так и у пациентов [18, 19]. Сочетания с выраженным лейкоцитозом, описанные в литературе [18] и представленные в полученных в настоящем исследовании алгоритмах, указывает на выраженную интенсивность воспалительных и стрессовых изменений. Вместе с этим невысокие прогнозные показатели полученных в настоящем исследовании алгоритмов диктуют необходимость дальнейшего поиска ранних маркеров риска развития ЛГ после ИМ. Предполагается, что сохранение ЛГ при повторных неинвазивных исследованиях после ИМ или невозможность выполнения таких исследований требует, в первую очередь, оценки уровней Д-димеров и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (N-terminal pro b-type natriuretic peptide), а также – оценки возможности проведения чреспищеводной эхокардиографии. Дальнейший алгоритм диагностики будет определяться клинической ситуацией в соответствии с национальными рекомендациями [1].

Заключение. Разработанные модели прогнозирования ЛГ в подостром периоде ИМ позволяют выделять пациентов высокого риска с целью динамического наблюдения, своевременного эффективного лечения основного заболевания и недопущения прогрессирования данного осложнения. Представленные модели характеризуются простотой и доступностью, что дает возможность их применения в повседневной клинической практике особенно в ситуациях, когда выполнение более специфичных исследований не доступно.

Список источников

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №12. С.198–267. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683
2. Fan X.T., Wang S.J., Mujahid H., Ji X P. Effect of Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure on Short-Term Prognosis in Patients With Acute Myocardial Infarction // *Angiology*. 2020;71(6):567–572. doi:10.1177/0003319720909056
3. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Eur Heart J*. 2019;40(3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Крюков Е.В., Дацко А.В., Потехин Н.П., Саркисов К.А., Борисов А.Г., Петрова О.Н., Корякин С.В. Хроническая болезнь почек как фактор, влияющий на определение категории годности к военной службе // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, №3. С. 31-37. DOI: 10.17816/RMMJ82560
6. Kitabatake A., Iuone M., Asao M. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation*. 1983; 68(2):302–309.
7. Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Согников А.В., Носович Д.В., Елифанов С.Ю. Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. №3(67). С. 30-33.
8. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т.25. №11. С.251–310. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
9. Панев Н.И., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., и др. Система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности при хроническом пылевом бронхите // *Медицина в Кузбассе*. 2017. Т. 16, №3. С. 52-56.
10. Vax J.J., Di Carli M., Narula J., Delgado V. Multimodality imaging in ischaemic heart failure // *Lancet*. 2019; 393(10175):1056-1070. PMID: 30860031 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33207-0
11. Шелудько Е.Г., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Клинико-функциональные особенности сочетанного течения синдрома обструктивного апноэ сна и бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. №71. С. 23-30. DOI: 10.12737/article_5c88b5e86b9c18.75963991
12. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Возможности прогнозирования развития легочной гипертензии у больных вирусным циррозом печени // *Российский кардиологический журнал*. 2017. №4. С. 70-74. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-70-74
13. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение легочной гипертензии у детей // *Лечащий врач*. 2014. №4. С. 50.
14. Лалетин Д.А., Баутин А.Е., Рубинчик В.Е., Михайлов А.П. Сократительная способность правого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. Т.18, №3. С. 34-38.
15. Кириллова В.В. Ранняя ультразвуковая диагностика венозного застоя в малом круге кровообращения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

// Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т.18, №3. С. 208-212. DOI: 10.18087/RHFJ.2017.3.2315

16. Сотников А.В., Кудинова А.Н., Елифанов С.Ю. и др. Возможности прогнозирования развития легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда // Диагностическая и интервенционная радиология. 2020. Т.14, №3. С. 11-16. DOI: 10.25512/DIR.2020.14.3.01. EDN SSREFV.

17. Сотников А.В., Меньшикова А.Н., Елифанов С.Ю. и др. Сложности формирования групп риска развития легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста при инфаркте миокарда // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 8-2(98). С. 101-107. DOI: 10.23670/IRJ.2020.98.8.099. EDN COIIES.

18. Halade G.V., Kain V., De La Rosa X., Lindsey M.L. Metabolic transformation of fat in obesity determines the inflammation resolving capacity of splenocardiac and cardiorenal networks in heart failure // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022; 322(6): H953-H970. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2021. PMID: 35333119; PMCID: PMC9054267.

19. Costanzo M.R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure // Heart Fail Clin. 2020; 16(1): 81-97. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.010. PMID: 31735318.

Сведения об авторах

Меньшикова Александра Николаевна, адъюнкт при кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Гордиенко Александр Волеславович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сотников Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 616.24

СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ В СЕВЕРО- ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Орлова Г.П.^{1,2}, Андреев О.Н.¹, Козловцев В.А.¹

¹ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, galorlova@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, galorlova@mail.ru.

Аннотация. К профессиональным интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ) относятся экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), экзогенный токсический альвеолит (ЭТА), пневмокониозы. Целью работы было оценить распространенность и уточнить причины неудовлетворительной диагностики профессиональных ИЗЛ

в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО). Анализ официально регистрируемой профессиональной заболеваемости в СЗФО за 2018–2020 годы проводился на основании ежегодных отчетов центров профпатологии СЗФО. Оценивалась эффективность экспертизы связи заболевания с профессией при подозрении на профессиональное заболевание у 121 пациента с диагнозом ЭАА. Из всех профессиональных заболеваний органов дыхания, зарегистрированных в СЗФО ИЗЛ выявлялись в 18,5 % (2018 г.), 8,6 % (2019 г.), в 20,4 % случаев (2020 г.), из которых ведущее место занимали пневмокоптозы. Было зарегистрировано всего 3 случая экзогенных альвеолитов. Сложности регистрации случаев профессиональных экзогенных альвеолитов обусловлены недостаточной приверженностью больных к установлению профессионального заболевания, низким качеством проведения периодических медицинских осмотров работников, неправильной интерпретацией результатов обследования, терминологической несогласованностью в обозначении ЭАА и ЭТА, неадекватным кодированием ЭТА от воздействия производственных химических факторов.

Ключевые слова: эпидемиология, профессиональные интерстициальные заболевания легких, пневмокоптоз, экзогенный аллергический альвеолит, гиперчувствительный пневмонит, экзогенный токсический альвеолит.

STATUS OF DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT

G.P. Orlova^{1,2}, O.N. Andreenko¹, V.A. Kozlovcev¹

¹North-West Public Health Research Center, St. Petersburg, Russia,
e-mail: galorlova@mail.ru

²Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation,
e-mail: galorlova@mail.ru

Abstract. Occupational interstitial lung diseases (ILD) include exogenous allergic alveolitis (EAA), exogenous toxic alveolitis (ETA), pneumoconiosis. The aim of the work was to assess the prevalence and clarify the reasons for the unsatisfactory diagnosis of occupational ILD in the North-Western Federal District (NWFD). The analysis of officially registered occupational morbidity in the NWFD for 2018–2020 was carried out on the basis of the annual reports of the occupational pathology centers of the NWFD. The effectiveness of the occupational disease confirmation was evaluated in case of suspected occupational disease in 121 EAA patients. Of all occupational respiratory diseases registered in the NWFD, ILDs were detected in 18,5 % (2018), 8,6 % (2019), 20,4 % (2020), from which pneumoconiosis occupied the leading place. Only 3 cases of exogenous alveolitis were registered.

Difficulties in registering cases of occupational exogenous alveolitis are due to insufficient adherence of patients to the establishment of an occupational disease, poor quality of periodic medical examinations of workers, incorrect interpretation of examination results, terminological inconsistency in the designation of EAA and ETA, inadequate coding of ETA from exposure to industrial chemical factors.

Keywords: epidemiology; occupational interstitial lung diseases; pneumoconiosis; exogenous allergic alveolitis; hypersensitive pneumonitis; exogenous toxic alveolitis.

К профессиональным интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ) относятся экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) (синоним – гиперчувствительный пневмонит (ГП), гиперсенситивный пневмонит), экзогенный токсический альвеолит (ЭТА), пневмокоптозы [1]. Производственные факторы, вызывающие ИЗЛ, относятся к органической и неорганической (минеральные пыли и волокна, металлы, дымы) пылям.

По данным европейских Регистров [2], распространенность профессиональных ИЗЛ составляет 4-18 %, а заболеваемость – 13-19 % среди всех ИЗЛ. Согласно регистру интерстициальных пневмопатий в Андалусии (исследование RENIA; Испания, 1998-2000 гг.), ИЗЛ являются профессиональными в 13,4 % случаев [3].

В популяционном исследовании, проведенном в округе Сена-Сен-Дени Большого Парижа (Франция), на профессиональные ИЗЛ приходилось 5,0 % от всех ИЗЛ. При этом среди ИЗЛ известной этиологии доля пневмокониозов составляла 16,0 %, а среди вновь выявленных случаев ИЗЛ известной этиологии – 12,0 % [4]. Поперечные исследования в различных трудовых коллективах выявили развитие профессионального ЭАА у 5,2 % работников, контактирующих с табаком [5], у 23,0 % лиц, контактирующих с раковинами моллюсков [6], у 0,9-4,7 % – с изоцианатами [7], у 15,0 % – с загрязненными кондиционерами воздуха [8, 9], у 27,0 % – с плавательными бассейнами [10] и у 5,6 % – со смазочно-охлаждающими жидкостями [11].

Эпидемиологические исследования при ЭТА, как правило, сводятся к описанию отдельных случаев поражения легких при экспозиции аэрозолей определенных металлов (кобальт, никель и другие) [12], органических растворителей (ксилол, стирол, трихлорэтилен и другие) [13] в отдельных группах рабочих. ЭТА выявляется у 3,0 % хлопкоробов [14], 9,8 % зубных техников [15], у 23 из 108 работающих в контакте с индием [16]. Бериллиоз развивается у 0,3-7,5-20,0 % работников, контактирующих с бериллием и его соединениями [17, 18, 19]. Появляются описания новых ИЗЛ/ЭТА от воздействия полиамидоамина акрамина-FWN, нейлонового флока, оксида индий-олово и других [20, 21, 22]. Среди больных диссеминированными процессами в легких, госпитализированных в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова за период 1991-2016 гг., ЭТА составлял 5,3 % [23].

В 2020 году в РФ, в связи с пандемией COVID-19, впервые за 10 лет в структуре профессиональной патологии заболевания, связанные с действием биологических факторов, заняли второе ранговое место (20,19 %), отеснив профессиональные заболевания от воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем (20,17 %), заболевания от воздействия промышленных аэрозолей (10,91 %) и заболевания (интоксикации), вызванные химическими веществами (4,7 %) на третье, четвертое и пятое места соответственно [24]. В структуре профессиональных заболеваний от воздействия промышленных аэрозолей в РФ в 2020 г. ИЗЛ были представлены пневмокониозом (силикозом), который составлял 23,3 %. Среди профессиональной патологии вследствие воздействия вредных химических факторов производства хронические респираторные состояния (включая ЭТА и ЭАА) занимали второе место (37,1 %) после флюороза (55,7 %) [24, 25].

Цель исследования. Оценить распространенность и уточнить причины неудовлетворительной диагностики профессиональных ИЗЛ в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО).

Материалы и методы исследования. Профессиональная заболеваемость в СЗФО исследовалась на основании отчетов центров профпатологии в СЗФО за 2018-2020 гг. Проанализирован трудовой анамнез и уточнялась эффективность экспертизы связи заболевания с профессией при подозрении на профессиональное

заболевание у 121 пациента с установленным диагнозом ЭАА, которые обследовались в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2015-2020 годах. У 102 больных ЭАА оценивалось качество диагностики заболевания за период 2016-2020 гг.

Результаты исследования. В СЗФО в 2018 году было впервые выявлено 65 случаев профессиональных заболеваний органов дыхания, в 2019 – 70 случаев, в 2020 – 49 случаев. Из них ИЗЛ составляли 18,5 % (12/65), 8,6 % (6/70) и 20,4 % (10/49) соответственно, а ведущее место занимали пневмокониозы (рис. 1).

Низкая выявляемость профессиональных экзогенных альвеолитов частично была обусловлена недостаточной приверженностью больных к установлению профессионального заболевания. Так, из 121 пациентов с ЭАА в 20,7 % случаев был заподозрен профессиональный ЭАА (рис. 2).

Все больные с подозрением на профессиональный ЭАА были направлены в центры профпатологии по месту жительства для уточнения связи заболевания с профессией. Однако, более половины больных (15/25) не обращались к профпатологу, не желая либо менять свою трудовую деятельность, либо прекращая работать. В остальных 10 случаях профессиональный диагноз был подтвержден только у 6 больных (60,0 % из обследованных в профцентре).

Состояния диагностики у 102 больных ЭАА за период 2016-2020 гг. было крайне неудовлетворительным. Число диагностических ошибок достигало 71,0 %. Время от появления первых симптомов заболевания до установления правильного диагноза в среднем было 19,1 месяца. До установления правильного диагноза «ЭАА» 62,0 % больным ставился ошибочный диагноз «пневмония», а 74 % больных получали антибиотики, причем в 12,0 % случаев имело место самолечение.

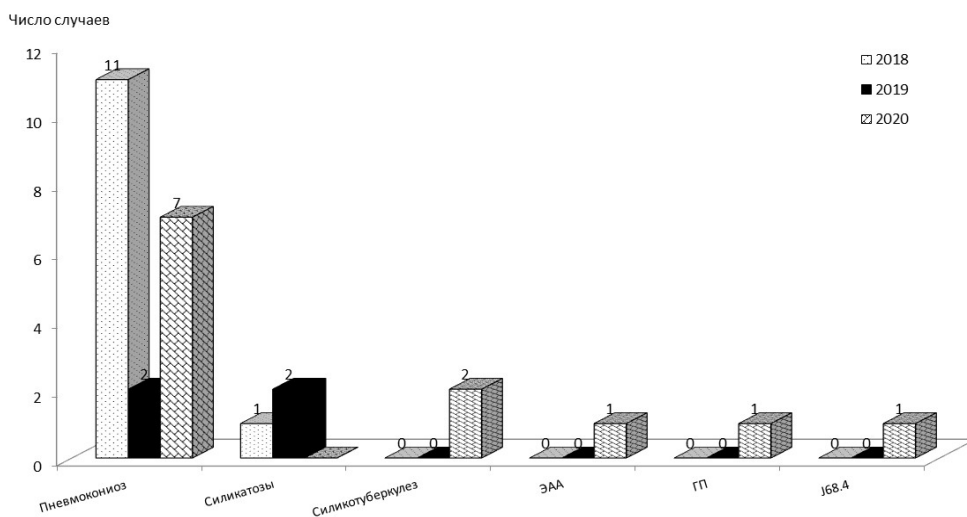


Рис. 1. Число впервые выявленных профессиональных ИЗЛ в СЗФО в 2018-2020 г.г.; ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; ГП – гиперчувствительный пневмонит; J68.4 – хронические респираторные состояния, вызванные химическими веществами, газами, дымами, парами (МКБ-10).

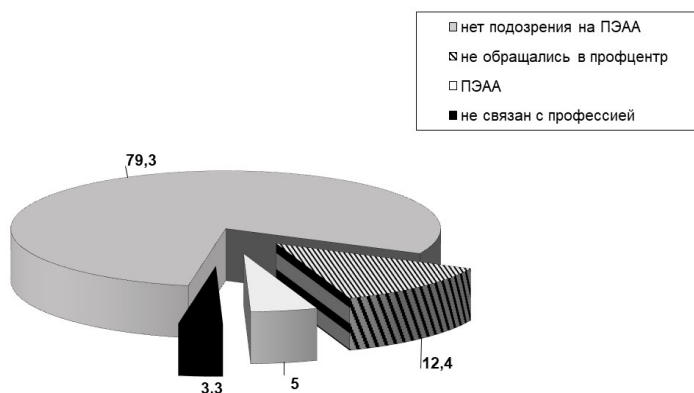


Рис. 2. Процент подтверждения профессиональных заболеваний среди больных ЭАА, наблюдавшихся в НИИ ИОЗЛ (2015-2020 гг.). ПЭАА – профессиональный ЭАА.

Обсуждение. Причинами неудовлетворительной диагностики профессиональных альвеолитов в первую очередь являются низкое качество проведения периодических медицинских осмотров работников вследствие сокрытия жалоб больными, использование низко-информативной флюорографии, неправильная интерпретация данных обследования. Отсутствие подозрения на ИЗЛ приводит к позднему направлению больных на высокоразрешающую компьютерную томографию органов грудной клетки, на бодиплетизмографию и на исследование диффузионной способности легких.

Неадекватное применение синонимов диагноза при обозначении одной нозологической формы заболевания осложняет регистрацию случаев экзогенных альвеолитов и обработку статистических данных. Так, раздел J67.0 МКБ-10 «Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью» включает подраздел J67.9 «Гиперсенситивный пневмонит, вызванный неуточненной органической пылью – альвеолит аллергический (экзогенный)». Таким образом, одно и то же заболевание регистрируется как 2 нозологические формы: ЭАА и ГП. При этом ЭАА также кодируется как Респираторные состояния, вызванные вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров (J68.0) для регистрации ГП, вызванного воздействием неорганических, токсико-аллергенных аэрозолей и аэрозолей сложного состава [26]. Этими кодами также могут регистрироваться ЭТА, вызванные токсическими факторами. Следует отметить, что в национальном Перечне профессиональных заболеваний «ЭТА» указан только от воздействия меди, олова, бериллия, фтора [26]. В остальных случаях используются термины «токсическая пневмония», «токсический пневмосклероз». Кроме того, «Токсический пневмосклероз», являющийся по сути исходом альвеолита, указан как отдельная нозологическая форма, а не в пункте 1.53. «Последствия острых отравлений, связанных с воздействием веществ, указанных в пунктах 1.1. – 1.51.». Такие формы острого ЭТА, как ингаляционная лихорадка и отек легких указаны как отдельные нозологические формы и не учитываются при регистрации профессиональных ИЗЛ / ЭТА.

Следует отметить, что использование в Национальном Перечне профессиональных заболеваний таких кодов МКБ-10, как T52.0-T60, T65.8 для обозначения поражения легких от воздействия производственных химических факторов, в том числе «отека легких», «токсической пневмонии», «токсического пневмосклероза» (табл. 1) не согласуется с МКБ-10, так как из рубрики «Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения» (T51-T65) исключены дыхательные нарушения вследствие воздействия внешних факторов, которые кодируются кодами J60-J70.

Заключение. Таким образом, среди профессиональных ИЗЛ ведущее место занимают пневмокозиозы – 93,5 %. Регистрация случаев профессиональных экзогенных альвеолитов крайне неудовлетворительная, что обусловлено не только неудовлетворительной диагностикой и низким качеством проведения периодических медицинских осмотров, но и терминологической несогласованностью в обозначении ЭАА и ЭТА, неадекватным кодированием ЭТА от воздействия производственных химических факторов. Пересмотр Национального Перечня профессиональных заболеваний, своевременное направление больных с подозрением на ИЗЛ на углубленное рентгенологическое и функциональное исследования улучшит диагностику профессиональных альвеолитов.

Список источников

1. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Р.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.
2. Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J*. 2001; 18 (Suppl 32): 114s–118s. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/18/32_suppl/114s.full.pdf
3. Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155–161. DOI: 10.1023/b:ejep.0000017660.18541.83
4. Duchemann B., Annesi-Maesano I., Jacobe de Naurois C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419 Available at: [<https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2016>].
5. Huuskonen M.S., Husman K., Jarvisalo J. et al. Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Ind Med* 1984; 41: 77–83.
6. Orriols R., Aliaga J.L., Anto J.M. et al. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J* 1997; 10: 780–786.
7. Vandenplas O., Malo J.L., Dugas M. et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 338–346.
8. Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1004–1010.
9. Banaszak E.F., Thiede W.H., Fink J.N. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med* 1970; 283: 271–276.
10. Rose C.S., Martyny J.W., Newman L.S. et al. “Lifeguard lung”: endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool. *Am J Public Health* 1998; 88: 1795–1800.
11. Burton C.M., Crook B., Scaife H. et al. Systematic review of respiratory outbreaks

associated with exposure to water-based metalworking fluids. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 374–388.

12. Demedts M., Gheysens B., Nagels J. et al. Cobalt lung in diamond polishers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 130-135.

13. De Raeve H., Nemery B. Lung diseases induced by metals and organic solvents. In: Mapp C.T. ed. *Occupational lung disorders: Eur. Resp. Monograph.* UK: ERS Journals Ltd; 1999: 178-213.

14. Ризамухамедова М.З. Экзогенный фиброзирующий альвеолит у жителей села в условиях жаркого климата: Автореф. докт. мед. наук:14.00.43 / МЗ МП РФ. Государственный научный центр пульмонологии. – С-Пб., 1995. – 47 с.

15. Froudarakis M.E., Voloudaki A., Borous D., et al. Pneumoconiosis among Cretan dental technicians. *Respiration.* 1999; 66(4): 338-342.

16. Chonan T., Taguchi O., Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Cytochem.* 2006; 54(12): 1315-1325.

17. Dweik R.A. Berylliosis. Chief Editor: Mosenifar Z., Updated: Apr 30, 2020. Available at: [<https://emedicine.medscape.com/article/296759-overview>]

18. Newman Taylor A.J., Cullinan P. Diagnosis of occupational lung disease. In: Mapp C.T. ed. *Occupational lung disorders: Eur. Resp. Monograph.* UK: ERS Journals Ltd. 1999: 64-105.

19. Nicolls M.R., Newman L.S. Chronic berillium disease (berilliosis). *UpToDate.* 2002. Available at: <http://www.uptodate.com>

20. Romero S, Hernandez L, Gil J, et al. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 265–271.

21. Flors L, Domingo M.L., Leiva-Salinas C. et al. Uncommon occupational lung diseases: high-resolution CT findings. *AJR.* 2010; 194: 20-26.

22. Cummings K.J., Virji M.A., Park J.Y. et al. Respirable Indium Exposures, Plasma Indium, and Respiratory Health Among Indium-Tin Oxide (ITO) Workers. *Am J Ind Med.* 2016; 59(7): 522–531. doi:10.1002/ajim.22585.

23. Орлова Г.П., Яковлева Н.С. Экзогенный токсический альвеолит. В кн.: Диффузные паренхиматозные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2021: 146-174.

24. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2020 году». 2021. 256 с.

25. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Профессиональные заболевания органов дыхания: концепция единой «пылевой» болезни легких и персонализированный подход к диагностике и оценке профессионального риска. *Терапевт.* 2020. № 9. С. 15-21.

26. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012 г., рег. №24168.

Сведения об авторах

Орлова Галина Павловна, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galorlova@mail.ru

Андренко Олег Николаевич, заместитель руководителя отдела клинических исследований ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора. 2-я Советская ул., 4, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: o.andrenko@s-znc.ru

Козловцев Владимир Алексеевич, заведующий консультативно-поликлиническим отделением ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора. 2-я Советская ул., 4, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: v.kozlovcev@s-znc.ru

УДК613.62:614.1

ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Петрухин Н.Н.¹, Никанов А.Н.¹, Бойко И.В.^{1,2}, Гребеньков С.В.², Гордиенко Т.А.³

¹ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», Санкт-Петербург, e-mail: n.petruhin@s-znc.ru

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, e-mail: gudkovab@nsmu.ru

Аннотация. В статье представлен сравнительный анализ качества жизни 124 медицинских работников с установленным диагнозом профессионального заболевания в Северо-Западном федеральном округе до и после проведения реабилитационных мероприятий. Установлено, что проводимые мероприятия медицинской и профессиональной реабилитации из-за существенных недостатков в своей реализации оказывали весьма умеренный положительный эффект на качество жизни.

Ключевые слова: медицинские работники, качество жизни, оценка, профессиональные заболевания.

THE IMPACT OF REHABILITATION MEASURES ON THE QUALITY OF LIFE OF HEALTHCARE WORKERS IN THE NORTHWESTERN FEDERAL DISTRICT

N.N. Petrukhin¹, A.N. Nikanov¹, I.V. Boyko^{1,2}, S.V. Grebenkov², T.A. Gordienko³

¹North-West Public Health Research Center, St. Petersburg, Russia, e-mail: n.petruhin@s-znc.ru

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru, sergey.grebenkov@szgmu.ru

³Northern State Medical University» Ministry of Health of Russian Federation, Arkhangelsk, e-mail: gudkovab@nsmu.ru

Abstract. The article presents a comparative analysis of the quality of life of 124 medical workers diagnosed with an occupational disease in the Northwestern Federal District before and after rehabilitation measures. It has been established that the ongoing medical and vocational rehabilitation measures, due to significant shortcomings in their implementation, had a very moderate positive effect on the quality of life.

Keywords: medical workers, quality of life, grade, occupational diseases.

Качество жизни (КЖ) (англ. Quality of Life) – междисциплинарное понятие, характеризующее эффективность всех сторон жизнедеятельности человека, уровень удовлетворения материальных, духовных и социальных потребностей, уровень интеллектуального, культурного и физического развития, а также степень обеспечения безопасности жизни. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) этот термин охватывает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе [1, 2, 3, 4, 5, 6]. В настоящее время расширяется число научных дисциплин, включающих это понятие в качестве объекта изучения. КЖ в зависимости от специфики трудовой деятельности исследовалось у различных категорий работников, в том числе, и у медицинских работников [6, 7, 8, 9, 10], но оценок по его изменению у медицинских работников (МР), с профессиональными заболеваниями (ПЗ), в доступной литературе не освещено.

Задача оценки КЖ у медработников, с ПЗ, представляется актуальной в связи с особенностями структуры профессиональной заболеваемости в здравоохранении и спецификой реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с ПЗ [11]. Из ПЗ у МР в нашей стране наиболее часто регистрируются инфекционные (туберкулез, гемоконтактные гепатиты), аллергические ПЗ (бронхиальная астма, дерматиты), а также заболевания опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы от воздействия физических перегрузок [12, 13, 14, 15]. Эти ПЗ как правило, приводят как к временной утрате трудоспособности, так и к длительному стойкому ее снижению. У многих заболевших МР из-за ухудшения состояния здоровья часто возникает необходимость смены специальности, что сопровождается снижением уровня заработной платы. Все указанные явления, безусловно, снижают КЖ данной категории пациентов.

Для минимизации представленных негативных последствий ПЗ в нашей стране с 2000 г. введена система обязательного социального страхования работников от несчастных случаев на производстве и ПЗ. С ней согласуется система последующей медицинской и профессиональной реабилитации для пациентов, пострадавших от ПЗ [12, 16 – 18]. Система гарантий и компенсаций, предусмотренная действующим законодательством (Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 24.07.1998 № 125-ФЗ), включает, в частности, возмещение пострадавшим от ПЗ из средств фонда социального страхования стоимости медикаментозного и санаторно-курортного лечения, оплату переобучения в другую, не противопоказанную по состоянию здоровья профессию (специальность), возмещение утраченного вследствие ПЗ заработка или его части [4].

Комплексная реализация такой программы реабилитации может, как представляется, в значительной степени компенсировать снижение КЖ, вызванное у МР большинством ПЗ. Но реальный эффект влияния указанных реабилитационных мероприятий на КЖ у МР, пострадавших от ПЗ, в РФ до сих пор не был оценен.

Цель исследования – изучить влияние на КЖ у работников здравоохранения, с установленным диагнозом ПЗ, проводившейся системы реабилитационных мероприятий, предусмотренных действующим федеральным законодательством в отношении указанной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование по оценке изменения КЖ по влиянием реабилитационных мероприятий были включены МР Северо-Западного федерального округа, у которых после установления диагноза ПЗ была составлена и исполнена полностью или частично программа реабилитации пострадавшего в результате ПЗ. Из выбранных таким образом 124 МР: 82 пациентом (66,2%) установлен диагноз профессионального туберкулеза, 4 (3,2%) – гемоконтактные гепатиты, резвившимися вследствие инфицирования в процессе работы. У 24 пациентов (19,3%) были отмечены аллергические ПЗ (бронхиальная астма, аллергические дерматиты, ринопатия), и 14 (11,3%) МР установлен диагноз ПЗ, связанный с физическими перегрузками (миофиброзы, полинейропатии верхних конечностей и др.).

Для анкетирования пациентов использовался стандартизированный краткий опросник ВОЗ (WHOQOL-BREF). Сравнивались оценки КЖ, которые давали анкетлируемые за периоды до и после начала реабилитационных мероприятий. Респондентам предлагалось по каждому пункту анкеты выбрать один из 5 вариантов ответа: «Очень хорошо», «Хорошо», «Ни плохо, ни хорошо», «Плохо», «Очень плохо». При статистической обработке эти варианты ответов кодировались ранговыми числами в диапазоне от 1 до 5, соответственно.

Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Достоверность различия признака между группами определялась на основе критерия χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,001. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты исследования. По результатам проеденного исследования представлен анализ динамики показателей КЖ с оценкой состояния физического компонента и возможности выполнения определенных функций при сопоставлении периодов до и после начала реабилитационных мероприятий в связи с выявленным ПЗ.

При сравнении оценок за периоды до и после реабилитационных мероприятий достоверные изменения ($p < 0,05$) обнаружены только для интегрального показателя «Качество жизни» и частного показателя «Концентрация внимания». Причем, динамика показателей была разнонаправленной: при весьма умеренном повышении среднего показателя КЖ (на 0,24), аналогичный показатель для концентрации внимания уменьшился почти на такую же величину (0,23).

Всего из МР, проходивших реабилитацию, улучшение КЖ (определенное по увеличению суммарной доли оценок «хорошо» и «очень хорошо») отметили 33,4% пациентов. Процент МР, отметивших улучшение КЖ был неодинаков в группах МР с различными группами ПЗ. Чаще всего улучшение КЖ отмечали МР с ПЗ от воздействия физических перегрузок (39,1%), а меньше всего прирост КЖ отмечался у пациентов с аллергическими ПЗ (22,4%).

По полученным результатам отмечается повышение КЖ менее, чем у 40% МР, проходивших реабилитацию по последствиям ПЗ. Причем, прирост показателя

довольно небольшой (на 0,2 по разнице средних величин при ожидаемом приросте хотя бы в 1-2 балла). Такой эффект, по нашему мнению, должен быть охарактеризован как весьма умеренный. В первую очередь, этот результат может быть обусловлен невысокой эффективностью реабилитации. Как показал проведенный нами анализ, реализация мероприятий медицинской и профессиональной реабилитации, действительно, сопровождалась рядом существенных недостатков, снижающих её возможный положительный эффект.

Реализация указанных мероприятий, как правило, не была полной и комплексной. Из 124 МР, проходивших реабилитацию, нуждаемость в медикаментозном лечении была определена всем. Однако, обеспеченность медикаментами в 48% случаев носила не регулярный характер, что объяснялось отсутствием в определенные временные промежутки необходимых лекарств в перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, либо отсутствием финансовых средств у региональных отделений ФСС на компенсацию стоимости необходимых пациентам медикаментов.

Санаторно-курортное лечение, наряду с медикаментозным, получали только 25 пациентов из 124. Наиболее типичными для пациентов с ПЗ были отказы в обеспечении путевками в санаторий за счет средств фонда социального страхования со ссылкой на то, что установленные МР диагнозы не входят в число показаний к санаторно-курортному лечению. Эта ситуация обусловлена, в частности, терминологическими различиями в приказах Министерства здравоохранения разной тематики. Например, в нашей стране для обозначения ПЗ мышц рук массажиста от физических перегрузок согласно действующему списку ПЗ должен использоваться диагноз «профессиональный миофиброз», но в показаниях к проведению санаторно-курортного лечения указаны миозиты. Разъяснения о том, что при профессиональном миофиброзе санаторно-курортное лечение, безусловно, показано, и что в прежней русскоязычной литературе по профпатологии, а также и ныне в большинстве других стран такой диагноз звучал бы как профессиональный миозит (англоязычный эквивалент – occupational myositis) на практике обычно не принимаются во внимание. Кроме того, в течение ряда лет санаторно-курортным лечением не обеспечивались пациенты с патологией дыхательной системы, у которых степень дыхательной недостаточности достигала II ст.

Реализация на практике необходимых пациентам мер профессиональной реабилитации была ещё ниже. Из 76 пациентов, нуждающихся в рациональном трудоустройстве, трудоустроены были только 7 пациентов (9,2%), причем 3 МР (3,9%) были трудоустроены с потерей квалификации.

Неполная и непоследовательная реализация показанных пострадавшим в результате ПЗ МР реабилитационных мероприятий привела к невысоким показателям их эффективности, которая была определена по данным комплексного обследования при динамическом наблюдении пациентов в отделениях профпатологии. Из 124 пациентов, получавших реабилитационные мероприятия, положительная динамика в течении ПЗ, выражающаяся в снижении частоты обострений, меньшей степени выраженности клинических симптомов, была отмечена всего лишь у 28 пациентов (22,5%). У гораздо большей части пациентов, несмотря

на проводившиеся реабилитационные мероприятия, регистрировалось неблагоприятное течение ПЗ. Так, отрицательная динамика в течении ПЗ с нарастанием степени функциональных нарушений, что сопровождалось повышением группы инвалидности и увеличением степени утраты трудоспособности, отмечены у 96 (77,5%) пациентов.

Существенное прогрессирование ПЗ, отмечалось у 36 (29%) пациентов среди пациентов с бронхиальной астмой и легочным туберкулезом, у которых группа инвалидности была повышена с третьей до второй и степень утраты трудоспособности до 80%. Данный факт может объясняться тем, что у большей части таких пациентов лечение проводилось нерегулярно (в 55% случаев). Прогрессирование ПЗ от физических перегрузок у наблюдавшихся пациентов объясняется тем, что они не были рационально трудоустроены и продолжали трудовую деятельность в условиях воздействия противопоказанных им вредных производственных факторов.

Таким образом, более чем у половины МР гарантированные федеральным законодательством реабилитационные мероприятия выполнялись не в полном объеме, и при этом доминирующей тенденцией в течении ПЗ, определенной по объективным показателям, было прогрессирование патологии. Такие негативные явления, возможно, могли вызвать ранее указанную негативную динамику показателя концентрации внимания.

Кроме состояния здоровья существенное влияние на КЖ МР оказывает и уровень материального обеспечения, особенно в случаях, когда развитие ПЗ влечет снижение или даже полную утрату привычного заработка. В связи с этим для всех пациентов с ПЗ, повлекшими снижение или утрату профессиональной трудоспособности, предусмотрены единовременные и ежемесячные страховые выплаты, которые должны по логике разработчиков законодательных актов компенсировать указанные последствия ПЗ. Но, как показал проведенный нами дополнительный опрос МР, пострадавших от ПЗ, для большинства пациентов (90%) полученные результаты в отношении размера страхового возмещения не соответствовали ожидаемым и не компенсировали реальной потери заработка, обусловленной развитием ПЗ.

Выводы. Неполная и непоследовательная реализация мероприятий системы медицинской и профессиональной реабилитации МР, пострадавших от ПЗ, приводит к недостаточно эффективному повышению КЖ указанного контингента пациентов. Для более существенного повышения КЖ у данного контингента МР требуется исправление недостатков осуществления указанных реабилитационных мероприятий.

Список источников

1. Айвазян С. А. Интегральные индикаторы качества жизни населения: их построение и использование в социально-экономическом управлении и межрегиональных сопоставлениях. М.: ЦЭМИ РАН, 2000. 117 с.
2. Бобков В.Н. Методологический подход Всероссийского центра уровня жизни к изучению и оценке качества и уровня жизни // Вестник Воронежского государственного университета. 2009. № 2. С. 26-36.
3. Бушуев В.В., Голубев В.С., Тарко А.М. Качество жизни и его индексы: мир и Россия // Уровень жизни населения регионов России. 2010. № 1 (143). С. 12-24.

4. Гурьянов М.С. Применение факторного анализа для оценки взаимосвязи здоровья, образа и качества жизни медицинских работников // Медицинский альманах. 2011. № 1 (14). С. 21-23.
5. Fortney L., Luchterhand C., Zakletskaia L. Abbreviated mindfulness intervention for job satisfaction, quality of life, and compassion in primary care clinicians: a pilot study // Ann. Fam. Med. 2005. Vol. 11. P. 412-420.
6. Beaudoin L.E., Edgar L. Hassles: their importance to nurses' quality of work life // Nurs. Econ. 2003. Vol. 21. № 3. P. 106-113.
7. Бакумов П.А., Зернюкова Е.А., Гречкина Е.Р. Качество жизни и состояние здоровья медицинских работников // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 3. С. 118-121.
8. Володин А.В. Качество трудовой жизни руководителей сестринских служб учреждений здравоохранения // Медицинский альманах. 2011. № 6 (19). С. 38-42.
9. Руженков В.А., Сергеева Е.А., Москвитина У.С. Качество жизни медицинских работников // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. № 18 (161). С. 23-32.
10. Солохина Л.В., Аветян К.Р., Салатник В.М. Уровень и качество жизни медицинских работников негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» на Дальневосточной железной дороге // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 102-104.
11. Петрухин Н.Н., Бойко И.В., Гребеньков С.В. Оценка качества жизни медицинских работников с профессиональными заболеваниями // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 10 (331). С. 60-64. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-331-10-60-64
12. Авхименко М.М. Некоторые факторы риска труда медика // Медицинская помощь. 2003. № 2. С. 25-29.
13. Петрухин Н.Н., Логинова Н.Н., Андреев О.Н., Гребеньков С.В., Воронкова С.В. Роль биофактора в формировании профессиональных заболеваний у работников здравоохранения // Гигиена и санитария. 2018. № 12. С. 1231-1234. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1231-1234
14. Петрухин Н.Н., Андреев О.Н., Бойко И.В., Гребеньков С.В. Оценка медицинскими работниками степени влияния их условий труда на развитие профессиональных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 8. С. 463-467. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-8-463-467
15. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Горблянский Ю.Ю., Бабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: Сложные экспертные случаи. Медицина труда и промышленная экология. 2021. Т.61. № 11. С. 720-725. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-11-720-725
16. Винокур В.А. Профессиональный стресс у медицинских работников и его предупреждение // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. № 4. С. 70-71.
17. Говорин Н.В., Е.А. Бодагова Социальное функционирование и качество жизни врачей // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 2. С. 71-77.
18. Дядик В.В., Дядик Н.В., Ключникова Е.М. Экономическая оценка ущерба здоровью населения от негативных экологических последствий: обзор основных методологических подходов. Экология человека. 2021. № 2. С. 57-64. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-2-57-64

Сведения об авторах:

Петрухин Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-профпатолог, ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург, e-mail: n.petruhin@s-znc.ru;

Никанов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», г. Санкт-Петербург, e-mail: a.nikanov@s-znc.ru

Бойко Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицины труда, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, e-mail: Ivan.Boiko@szgmu.ru

Гребеньков Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины труда, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, e-mail: sergey.grebenkov@szgmu.ru

Гордиенко Татьяна Александровна, доцент кафедры гигиены и медицинской экологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, e-mail: gudkovab@nsmu.ru

УДК: 616.13.002.2-004.6:911.3.:61.

АТЕРОСКЛЕРОЗ В ПРОСТРАНСТВЕ И ВРЕМЕНИ

Сопрун Л.А.¹, Чурилов Л.П.^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет;

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; <l.churilov@spbu.ru>

Аннотация. В статье рассмотрена медицинская география (геоэпидемиология) атеросклероза и история его патоморфоза. Показано, что атеросклероз не является лишь болезнью индустриального века и присутствовал в человеческих популяциях задолго до этого. Отмечена тенденция к бурному нарастанию пораженности атеросклерозом в середине XX века в развитых странах Европы и Северной Америки, сменившаяся в большинстве развитых стран понижением заболеваемости осложнениями атеросклероза в конце минувшего и начале нынешнего столетия. Причиной послужили научные открытия и их внедрение в общественное здравоохранение и социальную жизнь многих стран в виде эффективной системы санитарного просвещения, пропаганды здорового образа жизни и воздержания от атерогенных привычек и особенностей питания и досуга. Констатируется, что эта позитивная тенденция не затронула Россию, где продолжался рост пораженности населения заболеваниями, вызванными атеросклерозом. Причиной этого, по мнению авторов, послужила геополитическая катастрофа, связанная с самороспуском СССР, в силу которой в постсоветской России длительное время деградировало здравоохранение и отсутствовали социальные условия, позволяющие населению придерживаться профилактически эффективных жизненных установок. Констатируется неэффективность профилактики атеросклероза в нашей стране в последние 30 лет и намечаются пути улучшения этой работы.
[библиография: 24 источника].

Ключевые слова: атеросклероз, геоэпидемиология, заболеваемость, смертность, медицинская география, ишемическая болезнь сердца

ATHEROSCLEROSIS IN SPACE AND TIME

L.A. Soprun¹, L.P. Churilov^{1,2}

¹Saint Petersburg State University;

²St. Petersburg Research Institute of Phthysipulmonology; Saint Petersburg, Russia.

<l.churilov@spbu.ru>

Abstract. The article considers the medical geography (geoepidemiology) of atherosclerosis and the history of its pathomorphosis. It has been shown that atherosclerosis is not a disease of the Industrial Age only, because it was observed in human populations long before that. A tendency to a rapid increase in the incidence of atherosclerosis in the middle of the 20th century in the economically advanced countries of Europe and North America was noted, which was replaced in most developed countries by a decrease in the incidence of complications of atherosclerosis at the end of the past and the beginning of 21st century. The reason was scientific discoveries and their successful implementation in the public health and social life of many countries in the form of an effective system of health education, promotion of a healthy lifestyle and abstinence from atherogenic customs and risky eating/leisure habits. It is stated that this positive trend did not involve Russia, where the population continued to be affected by diseases caused by atherosclerosis. The reason for this, according to the authors, was the geopolitical catastrophe associated with the self-dissolution of the USSR, due to which health care in post-Soviet Russia degraded for a long time and there were no social conditions allowing the population to adhere to preventively effective life attitudes. The inefficiency of atherosclerosis prevention in our country over the past 30 years is stated, and ways to improve this work are outlined. [bibliography: 24 references].

Keywords: atherosclerosis, morbiidity, mortality, medical geography, geoepidemiology, ischaemic heart disease.

История атеросклероза

Вопреки некоторым представлениям, атеросклероз не является болезнью, характерной лишь для современного высокоразвитого индустриального общества. Он поражал людей всегда. Самый древний палеопатологический объект с явными проявлениями атеросклероза – старейшая в Европе мумия мужчины, жившего в Бронзовом веке, примерно 5300 лет назад, обнаруженная в Альпах [1]. Египетские мумии и палеопатологические объекты доколумбовой Америки, относящиеся к преиндустриальной эпохе, также часто имеют проявления атеросклероза и его последствий, причем не только у представителей высших классов, но и у людей, которые при жизни занимались физическим трудом, чье питание, по всей видимости, избыточным не было [2].

Термин «атерома» ввел в патологию еще в 1755 году швейцарский врач Альбрехт фон Галлер для обозначения характерных очаговых поражений аорты [3]. Через 20 лет британский врач и ботаник Джон Фотергилл (1712-1780) впервые показал на аутопсии, что грудная жаба связана с поражением сердца и выявил у умерших от нее пациентов «оссификацию» питающих сердце сосудов, а также очаги кальциноза в аорте и постинфарктный рубец в миокарде [4]. В 1833 г. французский патолог Жан-Фредерик Лобштейн (1877-1925) обозначил все вообще уплотняющие изменения артерий различного калибра и типа как «артериосклероз» [5].

Атеросклероз как специфическую разновидность атеросклероза, при котором происходит отложение липидов в сосудистой стенке крупных артерий эластического типа, впервые выделил в 1904 г. немецкий патолог Феликс Якоб Маршан (1846-1928) [6], хотя детальные описания аорты с уплотнениями, кальцификацией и «стеатозной» дегенерацией, то есть липидными отложениями в интима-медии, ровно за 100 лет до этого дал (и даже считал причиной разрыва аорты!) еще итальянский патолог и хирург Антонио Скарпа (1752-1832) [7]. Само наименование заболевания происходит от греческих слов *αδερη* – «кашица» и *σκληρος* – «твёрдый».

Таким образом, атеросклероз – более широкое понятие, включающее все процессы, при которых имеют место фиброз и сужение артериальных сосудов любого калибра. Помимо атеросклероза, в эту категорию включают атеросклероз Мёнкеберга [8] и артериолосклероз (гиалиновую и гиперпластическую разновидности). В отличие от атеросклероза, эти процессы первично охватывают медию, наблюдаются в средних и малых артериях мышечного типа (атеросклероз Мёнкеберга) или даже в артериолах (артериолосклероз), а также не связаны с накоплением липопротеидов.

Артериосклероз Мёнкеберга, как правило, сопряжен с кальцификацией или даже оссификацией медиы мышечных артерий (чаще всего, в конечностях и половых органах), но эти изменения не затрагивают эндотелий и значительно меньше сказываются на кровотоке, чем атеромы.

Гиалиновый артериолосклероз типичен для диабетической микроангиопатии и последствий хронической артериальной гипертензии особенно в малых артериях и артериолах почек. Гиперпластический артериолосклероз наблюдается при наиболее тяжелых хронических артериальных гипертензиях разного происхождения и ведет к фибриноидному некрозу стенок артериол.

Хотя отличия атеросклероза от других видов артериосклероза существенны, эти процессы вполне могут *комбинироваться у одного и того же пациента*, например, при выраженном метаболическом синдроме или далеко зашедшем сахарном диабете, причем, любого типа. И если классические источники XX века строго разделяли атеросклероз и артериосклероз, постулируя, что первый прогрессирует от интимы к медию, а второй – наоборот, снаружи внутрь сосуда [9], то современная литература под влиянием новых данных из практики трансплантологии и сосудистой хирургии отразила тенденцию к пересмотру этих градаций и сближению этих понятий [10].

Медицинская география атеросклероза: Россия в тревожном положении

Атеросклероз – одна из главнейших медицинских проблем, что, правда, осознали впервые лишь во 2-й половине минувшего столетия. Данное заболевание, его прямые последствия и осложнения глобально служат ведущей причиной смертности населения. На протяжении более чем 70 лет в XX веке в развитых странах отмечалось прогрессирующее учащение и отягощение проявлений атеросклероза и их «омоложение». Так, в США за 40 лет, с 1930 по 1970, смертность от атеросклероза коронарных артерий возросла в 40 раз [11]! Доля этой болезни в структуре смертности в отдельных странах в 60–70-е годы прошлого столетия превышала 60 %. В мировом масштабе, в разгар настоящей пандемии сердечно-сосудистых болезней, в конце 70-х годов XX века, наивысшая пораженность атеросклерозом наблюдалась у населения Великобритании, Финляндии, Швеции,

Дании и Ирландии. Во всех этих странах смертность только от ИБС была между 300 и 400 на 100 000 населения! Очень высокая пораженность характеризовала Австралию и Новую Зеландию, США, Канаду, Голландию, Исландию, Чехословакию, немецкие государства, Венгрию и СССР (особенно, его северо-западные регионы). Везде в перечисленных странах смертность от ИБС в тот период была между 200 и 300 на 100 000 [12]. Лишь в конце прошлого века эту тенденцию, благодаря успехам в изучении патофизиологии атеросклероза и рационально организованной профилактике, удалось в значительной части мира несколько затормозить, а в ряде стран – в частности, в США и Канаде – даже добиться ощутимой обратной динамики смертности от осложнений атеросклероза (минус 58 % за 20 лет!).

Но для многих стран и поныне эпидемиологическая картина остается, практически, столь же тревожной, как и в 70-е годы XX века. Около половины людей в некоторых регионах умирает именно в результате атеросклероза и связанных с ним болезней. Согласно допандемическим (по отношению к COVID-19) данным [13], в мире сердечно-сосудистые заболевания унесли за год 18,56 млн жизней, далеко опередив вторую по значению причину смертности – онкологические болезни (10,08 млн, причем среднемировое соотношение вклада сердечно-сосудистых и онкологических болезней в смертность населения составило 1,84). В 1990 г. оно в мире было еще выше – 2,10. Но в США это соотношение стало за 30 лет существенно ниже (1,24, тогда как в 1990 г. оно было 1,63). Ниже оно и в Италии – 1,23, во Франции – 1,18, а в Канаде, Японии и Израиле – оно теперь и вовсе обратное (0,89, 0,84 и 0,84, соответственно, причем в 1990 г. в этих странах оно составляло 1,38, 1,16 и 1,76!). В то же время, кардиоваскулярные причины смерти все еще значительно преобладают в Германии – 1,33 (хотя в 1990 г. было еще больше – 2,23), Швеции – 1,38 (где и в 1990 г. было 2,14), Польше – 1,43, Бразилии – 1,50, Чехии и ОАЭ – 1,59, Австрии – 1,67, Китае – 1,68, Турции – 1,69, Финляндии – 1,72, Саудовской Аравии – 2,19, Кувейте – 2,49, Литве – 2,70, Иране – 2,61, Индии – 2,75 (правда, в 1990 г. было и вовсе целых 3,18!).

Увы, в России данное соотношение все 30 лет наблюдений чрезвычайно резко сдвинуто в сторону сердечно-сосудистых заболеваний – и обратной динамики, отмеченной во многих вышеназванных странах, у нас не наблюдается (в 2019 г. – 3,37, в 1990 г. было 3,22). По уровню смертности от инсульта Россия опережает любую из 35 других крупных и экономически развитых стран мира, включенных в обзор Американской кардиологической ассоциации, в несколько раз, а то и на порядок! [14]. Подобные данные подчеркивают критически важное значение проблемы атеросклероза для российского здравоохранения.

Некоторые отечественные медико-статистические данные 1985-2019 гг. в свете проблемы атеросклероза

Как известно, уровень заболеваемости определяется как отношение числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом к среднегодовой численности населения [15].

Для статистической разработки данных о заболеваемости населения до 1999 г. применялась Международная статистическая классификация болезней, травм и причин смерти (IX пересмотр Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

1975 г.), с 1999 г. – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр ВОЗ 1989 г.) [16]. Контингент пациентов, учитываемый в подобных статистических подсчетах применительно к пораженности, включает совокупность всех лиц, страдающих данной болезнью, обратившихся в медицинскую организацию как в текущем, так и в предыдущие годы. Показатель исчисляется как отношение численности пациентов, состоящих на учете в организациях здравоохранения на конец года, к численности населения [15]. Как клинический коррелят атеросклероза (пусть неполный, но патогномичный), мы избрали диагноз «ишемическая болезнь сердца», включая ее форму – инфаркт миокарда. Приводим относящиеся к теме данной работы статистические данные по нашей стране, взятые из открытого источника – серии публикаций Федеральной службы государственной статистики РФ [17].

Таблица 1 – Число случаев и дней временной нетрудоспособности по причине ишемической болезни сердца

	Число случаев временной нетрудоспособности по причинам нетрудоспособности			Число дней временной нетрудоспособности по причинам нетрудоспособности		
	2015	2017	2018	2015	2017	2018
Причины временной нетрудоспособности						
Всего по заболеваниям	19648688	19443172	19577934	267415193	258608799	262522384
из них:						
болезни системы кровообращения	1842396	1741941	1740959	29810709	27972018	28056134
из них:						
ишемическая болезнь сердца	322628	294967	276963	7426424	6880621	6567355

Таблица 2 – Распределение заболеваемости инфарктом миокарда среди мужского и женского населения: все возраста, на 100 000 человек*

Мужчины	Женщины
>500	<100

*Среди женщин в возрасте до 55-60 лет заболеваемость в несколько раз реже, чем у мужчин, но после наступления менопаузы разница постепенно уменьшается и в более пожилом возрасте (после 70 лет) выравнивается.

Таблица 3 – Распределение заболеваемости инфарктом миокарда по возрастным группам (данные по РСФСР, за 1985 г.)**

Возрастная группа, в годах	Заболеваемость, случаев в год на 1000 чел.
20-29	0,08
30-39	0,75
40-49	2,1
50-59	5,8
60-69	17,1

**Заболеваемость существенно растет с возрастом.

Таблица 4 – Коэффициенты смертности населения в трудоспособном возрасте от болезней системы кровообращения, из них от ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (Число умерших от данных причин на 100 000 человек населения соответствующего пола и возраста)***

Причины смерти	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Мужчины и женщины						
Умершие от всех причин	827,8	634,0	546,7	525,3	484,5	482,2
из них:						
от болезней системы кровообращения	263,9	201,2	160,7	156,7	146,4	147
из них:						
от ишемической болезни сердца (I20 – I25)	127,8	97,9	74,6	71,8	66,2	66,2
из них от инфаркта миокарда (I21 – I22)	16,5	15,4	13,4	13,2	12	11,8
Мужчины						
Умершие от всех причин	1303	985,1	834,2	800,5	735,7	729,3
из них:						
от болезней системы кровообращения	427,3	326,9	258,6	253,5	236,3	237
из них:						
от ишемической болезни сердца (I20–I25)	219,4	168,6	128	123,6	113,9	113,4
из них от инфаркта миокарда (I21 – I22)	29,3	27,4	23,5	23,3	21,1	20,6
Женщины						
Умершие от всех причин	338	264,1	234,4	224,9	209,4	211
из них:						
от болезней системы кровообращения	95,6	68,8	54,3	51,2	48	48,3
из них:						
от ишемической болезни сердца (I20–I25)	33,6	23,4	16,7	15,3	14	14,4
из них от инфаркта миокарда (I21–I22)	3,2	2,9	2,4	2,2	2	2,1

*** Как видно из таблицы, в последние годы, по сравнению с предыдущим периодом, несмотря на по-прежнему высокие цифры заболеваемости, можно отметить некоторую тенденцию к снижению смертности от осложнений атеросклероза (более явную у женщин), что дает минимальный повод для оптимизма.

По данным Минздрава РФ и Росстата [17], ИБС в России в последнем «предковидном» 2019 году была выявлена у 1 млн человек среди взрослого населения, общая пораженность составила 8 млн человек. В 2020 году от ИБС, по данным Росстата, умерли 508,6 тысячи человек, что на 66,3 тысячи больше, чем в 2019-м – это 54% от всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. За период с 2012 по 2017 г. в России увеличилось число региональных сосудистых центров (2012 г. – 73; 2013 г. – 108; 2014 г. – 119; 2015 г. – 128; 2016 г. – 134; 2017 г. – 140) и первичных сосудистых отделений (2012 г. – 220; 2013 г. – 322; 2014 г. – 383; 2015 г. – 415; 2016 г. – 459; 2017 г. – 469). Результатами реализации этих мер в период до пандемии COVID-19 стали: увеличение числа госпитализированных в них пациентов в 3 и 2,5 раза соответственно, летальность в региональных сосудистых центрах снизилась с 8,3% в 2012 г. до 7,6% в 2017 г., в первичных сосудистых отделениях – с 9,9 до 9,1% соответственно. Увеличилась доля пациентов с инфарктом миокарда, доставленных в региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения, из числа пациентов с острым и повторным инфарктом миокарда, помощь которым оказана с места вызова бригадами скорой медицинской помощи (с 71,4% в 2016 г. до 76,6% в 2017 г.). Также возростала и доля пациентов с инфарктом миокарда, которым был проведен тромболизис (2014 г. – 5,5%; 2015 г. – 6,6%; 2016 г. – 8,3%; 2017 г. – 8,9%). Но период пандемии новой коронавирусной инфекции, с его ограничениями и перераспределением сил и средств медицины не мог не создать определенных проблем со сроками оказания медицинской помощи при неинфекционных болезнях, как в нашей стране, так и за рубежом. Так, по данным мета-анализа 28 обзоров из разных стран оказалось, что в пандемический период замедлилась госпитализация лиц с острым коронарным синдромом и увеличилась среди этих пациентов догоспитальная летальность [18].

В любом случае, из вышеприведенной отечественной статистики становится понятным масштаб проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности, ИБС для нашей страны. Помимо глубоких личных драм, данная форма патологии является серьезной социальной проблемой: ведь лечение ишемической болезни сердца, к одной из форм которой относится и инфаркт миокарда, требует особых компетенций специалистов, дорогостоящего лекарственного и технического обеспечения, длительных госпитализаций.

Глобальные пространственно-временные тенденции в эпидемиологии атеросклероза: что за ними стоит?

Как видно из приведенных сведений, ни сопоставления по линии «Север-Юг», ни этнические факторы, ни уровень дохода на душу населения в тех или иных странах не могут по отдельности целиком объяснить сложившуюся в мире в наши дни пеструю геоэпидемиологическую и изменчивую историческую картину распространения атеросклероза. Очевидно, что все эти факторы играют роль, но в самом трудном положении относительно атеросклероза оказываются те страны, где рост уровня жизни не был сопряжен с ростом медицинской просвещенности масс, не обернулся увеличением доступности инфраструктуры, связанной со здоровым образом жизни и возрастанием приверженности людей к такому образу

жизни. Можно констатировать относительную неэффективность программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в РФ, в отличие от многих других стран мира, как развитых, так и развивающихся, по крайней мере на протяжении последнего тридцатилетия.

Медицинская география и естественная история атеросклероза характеризуются рядом важных особенностей. И ранее, и сейчас значительно более низкие показатели пораженности ИБС отмечены в Средиземноморье и Латинской Америке, по сравнению с Северными Европой и Америкой, Средней и Восточной Европой. Весьма низкая пораженность атеросклерозом наблюдается в странах Африки, в Азии (кроме Японии и нефтегазодобывающих стран Ближнего Востока, где она на уровне Южной Европы), в то же время, такое проявление церебрального атеросклероза как инсульт, особенно, ишемический, в Японии, как раз, встречается в 4–5 раз чаще, чем, скажем, в Финляндии и США [12].

Итак, атеросклероз чаще всего встречается у европеоидного городского населения Северной, Средней и Восточной Европы и Северной Америки. Он нередко поражает европеидов и негроидов, но сравнительно редок среди монголоидов. В происхождении межпопуляционных различий по частоте атеросклероза и его осложнений роль климата минимальна. Эскимосы живут севернее, чем датчане и шведы, но имеют, в сравнении со скандинавами, очень низкую частоту ИБС. Значительно больше поражённость этой болезнью зависит, по-видимому, от особенностей питания и образа жизни населения, социально-экономических факторов, а в странах с высоким доходом – *от эффективности медико-профилактических программ, приверженности населения здоровому образу жизни*. Показана прямая корреляция между уровнем потребления холестерина, насыщенных жиров и сахара и частотой атеросклероза. Зарегистрировано обратное соотношение между количеством в диете ненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, некоторых антиоксидантов и смертностью от ИБС [19]. Однако, и эти закономерности не абсолютны – восточно-африканский этнос масаев традиционно привержен питанию с рекордно высоким содержанием холестерина (до 1,5 г/сутки на человека), а атеросклероз у этих скотоводов и охотников саванны даже в глубокой старости находится лишь на начальных стадиях, причем ИБС у них практически не встречается. Роль образа жизни доказывается тем, что у мигрантов-выходцев из регионов с низкой распространенностью атеросклероза, например, японцев и арабов, при переселении в США пораженность атеросклерозом увеличивается и приближается к характерной для аборигенов [20]. Роль социальных факторов может быть проиллюстрирована данными А.Н. Климова и соавторов, которые обнаружили, что в СССР и в США, в конце 70-х годов XX века влияние уровня образования на частоту инфаркта миокарда у мужчин-жителей мегаполисов было противоположным. В цитадели капитализма интеллигенция оказалась несколько менее подверженной инфарктам миокарда, чем неквалифицированные рабочие. Но в стране победившего пролетариата тенденция, почему-то, была обратной... Очевидно, огромное значение имеет разная распространенность тех или иных аллелей генов апопротеинов, ферментов липидного обмена, белков системы

гемостаза-антигемостаза и неодинаковая частота наследственных дислиппротеинемий у населения разного этнического происхождения. Так, семейная наследственная гиперхолестеринемия весьма часто встречается в Канаде, Великобритании, странах Скандинавии, Ливане, Тунисе, Германии, Польше, но редка в Восточной Азии (кроме Японии), что сказывается и на заболеваемости ИБС в этих странах [21]. В настоящее время в России при деятельном участии профессора СПбГУ д.м.н. В.С. Гуревича и других специалистов проводится работа по созданию национального регистра лиц с наиболее атерогенными формами первичной гиперлипотеинемии. Это, на наш взгляд, одна из мер, необходимых, чтобы бороться с тревожной ситуацией, описанной в данной статье.

Особую доказательность имеют исследования частоты атеросклероза у представителей разных этнических общин, проживающих на одной территории. Красноречивый пример – заболеваемость инфарктом миокарда в городо-государстве Сингапур. Несмотря на идентичность климато-географических и экологических факторов, сингапурские индийцы поразились инфарктом в 10 раз чаще местных китайцев и в 8 раз чаще местных малайцев [22].

Отечественные специалисты нередко указывают на недостаточную развитость первичной диагностики атеросклероза, что приводит к увеличению числа хирургических вмешательств. Например, в 2019 году пациентам с ИБС в РФ было проведено 236 тысяч стентирований коронарных артерий и 35,3 тысячи аорто-коронарных шунтирований, что превысило показатели 2018 года, а ведь все это – меры лечения далеко зашедших стадий атеросклероза [17]. Эта проблема – общемировая. Истинная пораженность населения атеросклерозом намного выше медицински регистрируемой. Болезнь распознается очень поздно. В недавнем крупнейшем исследовании, направленном на выявление доклинических стадий атеросклероза, проведенном группой шведских специалистов в рамках проекта SCAPIS, оказалось, что в венечных артериях у 42% обследованного населения (когорта в 30154 случайно выбранных добровольца в возрасте от 50 до 64 лет, у которых ранее не было зафиксировано кардиологических диагнозов) есть атеросклеротические поражения различных стадий развития и размеров. Такое число людей с атеросклерозом удалось выявить благодаря компьютерно-томографической (КТ) ангиографии, в то время как КТ сердца, которая рекомендована текущими протоколами для диагностики атеросклероза, выявляла поражения реже [23]. Из тех, кому была сделана КТ сердца и у кого по результатам диагностики этим методом не было выявлено риска развития сердечно-сосудистой патологии, 9,2% имели атеросклеротические бляшки, которые оказались видны только при КТ-ангиографии. У 5,2% выявленных пациентов с атеросклерозом атеромы препятствовали кровотоку на 50% и более (как минимум в одной из трех обследованных ветвей коронарного русла). Атеросклероз, как показал анализ этих данных, встречался в шведской популяции в 1,8 раза чаще среди людей в возрасте 60–64 лет, по сравнению с группой 50–54 лет.

Именно особенности геоэпидемиологии атеросклероза послужили одной из главных основ для заключения экспертов ВОЗ о том, что уровень общественного

здоровья определяется, в первую очередь, особенностями образа жизни, экологических условий и генофонда популяций, и только во вторую – зависит от состояния системы здравоохранения. Можно заключить, что атеросклероз – мультифакториальное заболевание, при котором играет роль действие комплекса факторов, связанных с питанием, образом жизни, экологическими условиями, экзогенными факторами и, в первую очередь, генетически детерминированными и эпигенетически обусловленными особенностями реактивности организма [24].

Список литературы

1. Murphy WA Jr, Zur Nedden D, Gostner P, Knapp R, Recheis W, Seidler H. The Iceman: discovery and imaging. *Radiology*. 2003;226 (3):614–629.
2. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc*. 2020; 13:621-633. doi: 10.2147/JMDH.S254016.
3. Leibowitz J. *The History of Coronary Disease*. London: Wellcome Institute of the History of Medicine; 1970:107 P.
4. Fothergill J. Case of angina pectoris with a remarks. *Med. Observ. & Inq*. 1776; 233.
5. Lobstein J.F. *Traité d'anatomie pathologique. II. L'anatomie pathologique spéciale*. Paris: Levrault, 1833: 662 S.
6. Marchand F. Ueber Atherosclerosis. Vol. 21. Kongresse: Verhandlungen der Kongresse fuer Innere Medizin; 1904.
7. Scarpa A. *Sull' Aneurisma, Riflessioni ed Osservazioni Anatomico-chirurgiche*. Pavia: Bolzano, 1804; 114 S.
8. Mönckeberg JG, Die Reine Ü. Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch Path Anat*. 1903;171:141–167. doi:10.1007/BF01926946
9. Moschowitz E. Hyperplastic arteriosclerosis versus atherosclerosis. *J. Am. Med. Assoc.*, 1950, vol. 143, no. 10, pp. 861–865. <https://doi.org/10.1001/jama.1950.02910450001001>
10. Fishbein M. C., Fishbein G. A. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc. Pathol.*, 2015, vol. 24, no. 6, pp. 335–342. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.007>
11. Lequime J. Coronary disease, introductory remarks. *Acta Cardiol*. 1974;Suppl 20:3-7.
12. Шхвацабая И.К., Метелица В.И., Бётиг З. Эпидемиология сердечно–сосудистых заболеваний. М.: Медицина, 1977.– 368 с.
13. Ritchie H., Spooner F., Roser M. Causes of Death. URL: <https://ourworldindata.org/causes-of-death> [accessed: 23.10.2022]
14. Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update. АНА. *Circulation* 2012; 125(1): e18-e209.
15. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина, 1974: 384 с.
16. Всемирная организация здравоохранения. МКБ-10 : Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. ВОЗ: Женева, 1995. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721> (дата доступа 21.11. 2022).
17. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение России

(серия ежегодников). Интернет-ресурс, <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата доступа 21.11.2022).

18. Vidal-Perez R, Brandão M, Pazdernik M, Kresoja KP, Carpenito M, Maeda S, Casado-Arroyo R, Muscoli S, Pöss J, Fontes-Carvalho R, Vazquez-Rodriguez JM. Cardiovascular disease and COVID-19, a deadly combination: A review about direct and indirect impact of a pandemic. *World J Clin Cases*. 2022; 10(27):9556-9572. doi: 10.12998/wjcc.v10.i27.9556.

19. Превентивная кардиология (под ред. Косицкого Г.Н.). М.: Медицина, 1977: 560 с.

20. Biermann E.L. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th Ed., Vv 1–2.–N.Y. a.e.: McGraw–Hill, 1994. Pp. 1106–1116.

21. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.

22. Saha N, Toh CC, Ghosh MB. Genetic association in myocardial infarction. Ethnicity; ABO, Rh, Le, Xg blood groups; G6PD deficiency; and abnormal haemoglobins. *J Med Genet*. 1973; 10(4):340-5. doi: 10.1136/jmg.10.4.340.

23. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Jernberg T. et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*. 2021; 144(12):916-929. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340.

24. Чурилов Л.П. Атеросклероз / Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 175 – 197.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах

Сопрун Лидия Александровна, врач-эпидемиолог Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, к.м.н., ассистент кафедры организации здравоохранения и медицинского права, Санкт-Петербургский государственный университет.

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, к.м.н., доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета и лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: l.churilov@spbu.ru

УДК 614.2

О МЕХАНИЗМАХ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Н.В. Иванова, В.С. Белов, З.Н. Третьякевич, В.М. Лобанков

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Псковский государственный университет» пл. Ленина, 2, Псков, 180000,
Российская Федерация, e-mail: zdravuniver@inbox.ru

Аннотация. В статье рассмотрены вопросы организации помповой инсулинотерапии пациентов с сахарным диабетом (СД) в условиях реализации автоматического мониторинга концентрации глюкозы в крови диабетического больного и регулирования подачи экзогенного инсулина в кровеносную систему организма через подкожно-жировую клетчатку. Установлено, что контур управления автоматизированной инсулиновой помпой соответствует организации классической системы регулирования с отрицательной обратной связью с реализацией управления по отклонению. Объектом управляющего воздействия здесь является система «инсулин-глюкоза»; управляющий параметр – экзогенный инсулин; контролируемый параметр, по которому определяется отклонение, – текущая концентрация глюкозы в крови пациента с СД. Проанализированный состав физиологических и метаболических характеристик организма пациента с СД, влияющих на процесс углеводного обмена в его крови с учетом экзогенного поступления инсулина, позволил установить их конкретный набор, носящих сугубо индивидуализированный характер, который, по сути своей, устанавливает механизмы персонализации помповой инсулинотерапии диабетических больных.

Ключевые слова: Сахарный диабет, помповая инсулинотерапия, замкнутое управление помпой, система «инсулин-глюкоза», индивидуальные метаболические характеристики, персонализация настройки помповой инсулинотерапии.

ABOUT THE MECHANISMS OF PERSONALIZATION OF PUMP INSULIN THERAPY IN DIABETES MELLITUS

N.V. Ivanova, V.S. Belov, Z.N. Tretyakevich, V.M. Lobankov

Pskov State University Lenin Square, 2, Pskov, 180000, Russian Federation

Abstract. The article deals with the organization of pump insulin therapy of patients with diabetes mellitus (DM) in the context of the implementation of automatic monitoring of glucose concentration in the blood of a diabetic patient and regulation of the supply of exogenous insulin to the circulatory system of the body through subcutaneous fat. It is established that the control circuit of an automated insulin pump corresponds to the organization of a classical control system with negative feedback with the implementation of deviation control. The object of the control action here is the “insulin-glucose” system; the control parameter is exogenous insulin; the controlled parameter by which the deviation is determined is the current glucose concentration in the blood of a patient with diabetes. The analyzed composition of the physiological and metabolic characteristics of the body of a patient with diabetes affecting the process of carbohydrate metabolism in his blood, taking into account the exogenous intake of insulin, allowed us to establish a specific set of them, which are purely individualized in nature, which, in essence, establishes the mechanisms of personalization of pump insulin therapy for diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, pump insulin therapy, closed pump control, “insulin-glucose” system, individual metabolic characteristics, personalization of pump insulin therapy settings.

Введение

Сахарный диабет (СД) в последнее время стал одним из самых распространенных заболеваний в мире – уже сейчас численность болеющих СД превышает 500 млн. людей [1] и продолжает расти. Пока не существуют действенных способов лечения сахарного диабета. Определен только один ключевой прием консервативной терапии СД – это длительное поддержание стабильной концентрации глюкозы в крови диабетического пациента на уровне, близком к физиологической норме [2]. Это достигается посредством принудительного ввода экзогенного инсулина в кровь больного. Такая инсулиновая терапия стала, пожалуй, чуть-ли ни единственным механизмом эффективного лечения СД 1-го типа, а также во многих случаях она показана и пациентам с СД 2-го типа и иными видами данного заболевания, когда инсулин становится практически единственным средством, необходимым для достижения целей лечения [3].

Здесь следует отметить, что наиболее щадящим приемом доставки инсулина в организм диабетического пациента, альтернативным схеме многократных инсулиновых инъекций является постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), короткого или ультракороткого действия, которая адаптирует вводимую дозу к количеству углеводов пищи и текущему показателю гликемии [4,5]. Среди устройств, реализующих ППИИ, наиболее продвинутым в техническом и терапевтическом плане является т.н. инсулиновая помпа (insulin pump) [3], обеспечивающая ввод инсулина в организм пациента с СД в непрерывном либо импульсно-непрерывном режиме, а сам лечебный метод при этом стал именоваться помповой инсулинотерапией.

Анализ структурно-технических и медико-технологических условий применения помповой инсулинотерапии, описанных, в частности, в работах [6-9] показал, что системное и схемное решения, режимы использования, механизмы управления инсулиновой помпой, организация управляющего контура позволяют реализовать принцип персонализации инсулинотерапии диабетических больных. Рассмотрим с помощью каких механизмов решается данная задача.

Современная системная организация инсулиновой помпы

Характеризация моделей инсулиновых помп, приведенная в работе [9, 10], показывает, что в настоящее время эти малоинвазивные медицинские приборы, являющиеся по сути управляемыми инсулиновыми дозаторами, обеспечивающими контролируемую непрерывную либо импульсно-непрерывную подкожную инфузию инсулина пациенту с СД, представляет собой компактные легкие программируемые устройства размером со смартфон, измерительная часть которого реализована по современной технологии «sensor-on-a-chip» («сенсор-на-кристалле») или «laboratory-on-a-chip» («лаборатория-на-кристалле»). Инсулин вводится в тело больного СД через систему гибких трубочек (катетер, заканчивающийся канюлей), соединяющую расположенный в корпусе прибора резервуар с инсулином с подкожной жировой клетчаткой. Вместе резервуар, система «впрыска» инсулина в подкожно-жировую клетчатку, средства управления процессом инфузии инсулина образуют управляемую инсулиновую помпу. Учитывая, что временные моменты начала, продолжительности и объемы инъекций инсулина под кожу должны производиться с учетом текущей

условия регулирования и частично специфику реализации заданного закона инсулинотерапии, представляет собой текущее значение концентрации глюкозы в крови $G(t)$ пациента. Это значение формируется на выходе подсистемы мониторинга, которая получает информацию от датчика концентрации глюкозы в крови [11]. Опорное задающее воздействие, определяющее нормальное значение концентрации глюкозы G_0 , а также ряд других метаболических характеристик углеводного обмена, необходимых для подстройки регулятора под конкретного пациента, вводятся в контур управления инсулиновой помпой с помощью подсистемы настройки. Управляющее воздействие на систему «инсулин-глюкоза» организма пациента формируется в виде дозы инсулина с концентрацией $L(t)/q_1$, экзогенно доставляемой в кровь пациента инсулиновой помпой через подкожную жировую клетчатку с помощью инфузорной системы с катетером. Представляет интерес, а какие физиологические и метаболические характеристики углеводного обмена конкретного пациента с СД можно корректировать, персонализируя тем самым помповую инсулинотерапию.

Описание параметров персонализации помповой инсулинотерапии

Итак, согласно общим принципам углеводного обмена в организме человека в поддержании баланса системы «инсулин-глюкоза» в крови пациента, в т.ч. и больного сахарным диабетом, участвуют два взаимодействующих биохимических процесса – процесс изменения концентрации глюкозы и процесс изменения уровня инсулина, который, вступая во взаимодействие с глюкозой, в конечном итоге утилизирует ее. При этом фактор внешнего поступления инсулина в кровь диабетического пациента отображается только в уравнении, описывающем динамику изменения его концентрации путем включения дополнительного слагаемого $L(t)$. Тогда можно записать:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \alpha_1 \varepsilon_0(t) \theta(\varepsilon_0(t)) - \eta_1 I(t) G(t) + L(t), \quad (1)$$

где $I(t)$, $G(t)$ – текущие концентрации инсулина и глюкозы в крови пациента, соответственно; α_1 – коэффициент вырабатывания инсулина поджелудочной железой; η_1 – коэффициент утилизации глюкозы инсулином; $\varepsilon_0(t) = G(t) - G_0$ – рассогласование текущей концентрации глюкозы $G(t)$ с ее номинальной величиной G_0 ; $\theta(\varepsilon_0(t))$ – единичная функция Хэвисайда следующего вида:

$$\theta(\varepsilon_0(t)) = \begin{cases} 0, & \text{если } \varepsilon_0 \leq 0 \\ 1, & \text{если } \varepsilon_0 > 0 \end{cases}, \quad (2)$$

которая устанавливает тот факт, что продуцирование инсулина и вбрасывание его в кровь начинается только тогда, когда текущая концентрация глюкозы $G(t)$ в крови превысит номинальную величину G_0 .

Известно [1], что одной из основных причин увеличения концентрации глюкозы в крови больного с СД является недостаточная выработка инсулина β -клетками поджелудочной железы. В этом случае инсулиновая помпа должна компенсировать недостающие объемы инсулина в крови пациента таким образом, чтобы при увеличении концентрации глюкозы в крови выше номинального значения G_0 обеспечить подкожную инфузию недостающего инсулина с дальнейшим

всасыванием его в кровь и тем самым выполнить своевременную утилизацию излишков глюкозы в крови и, как следствие, не допустить превышения ее текущей концентрации $G(t)$ предельно допустимых значений G_{cr} . Если же по каким-либо причинам процесс утилизации глюкозы инсулином не смог предотвратить появления ситуации, когда $G(t) > G_{cr}$, регулятор помпы должен оповестить об этом пациента соответствующим тревожным сигналом и по-возможности перевести подкожное впрыскивание инсулина в усиленный режим до ликвидации подобной критической обстановки. Кроме того, процесс подкожной инъекции инсулина должен быть организован таким образом, чтобы не допускать возникновения у диабетического пациента появления гипогликемии, возникающей вследствие снижении концентрации глюкозы $G(t)$ в крови ниже физиологического минимума G_{min} , величина которого обычно составляет 3,3...3,5 ммоль/л. Причинами подобного события могут быть наличие инерционности процесса снижения концентрации инсулина в крови при его усвоении глюкозой, активное потребление организма глюкозы и пр. В этом случае регулятор инсулиновой помпы при наступлении факта $G(t) < G_{min}$ автоматически блокирует работу инжектора инсулина, прекращая тем самым его подачу [12].

Заметим, что функция $L(t)$, описывающая внешнее поступление компенсирующего инсулина в кровь, связана с рассогласованием $\varepsilon_0(t)$ по норме концентрации глюкозы $G(t)$ соотношением вида:

$$L(t) = q_1 f_1(\varepsilon_0(t)), \quad (3)$$

где коэффициент q_1 характеризует место подкожного ввода инсулина (место установки инсулинового катетера с канюлей) и скорость поступления экзогенного инсулина в кровь в этом месте, а $f_1(\varepsilon_0(t))$ есть не что иное, как закон управления инсулиновой помпой. Т.к. параметр q_1 относится к физиологическим характеристикам организма пациента, то в явном виде его величиной управлять не возможно, однако конструктивные особенности инфузорной системы (катетера, канюли), а также режимы и свойства инсулинового дозатора в определенной степени влияют на величину q_1 . По этим причинам конкретное значение q_1 следует определять экспериментально. Сказанное означает, что дозу инсулина, подлежащую экзогенной инфузии в подкожный слой клетчатки, следует определять из соотношения $L(t)/q_1$. Только в этом случае в кровь пациента будет введена требуемая концентрация инсулина, т.к. после процедуры впрыска инсулина подкожно с концентрацией $L(t)/q_1$ по завершении его всасывания в кровь будут справедливо соотношение вида:

$$(L(t)/q_1)q_1 = L(t). \quad (4)$$

Относительно закона управления инсулиновой помпой $f_1(\square)$ отметим, что при ее работе в автоматическом режиме наиболее эффективным является импульсно-пропорциональный закон следующего вида [6]:

$$f_1^{(a)}(\varepsilon_0(t)) = k_1 \varepsilon_0(t) \theta(\varepsilon_0(t)), \quad (5)$$

где k_1 – коэффициент взаимосвязи между концентрациями глюкозы $G(t)$ и инсулина $I(t)$, определяющий количество инсулина, требуемого для утилизации глюкозы с концентрацией 1 ммоль/л. Усредненно принято считать [13], что

инсулин с концентрацией 1 ЕД/л способен утилизировать 22 ммоль/л глюкозы. Тогда $k_1 = 0,0455$ ЕД/ммоль.

Изучение аналитических структур математических нотаций (1)...(5), а также общих особенностей функционирования управляемой инсулиновой помпы позволяет выявить ряд характеристик, конкретные значения которых, как правило, являются сугубо индивидуальными.

Вот эти индивидуализированные показатели и величины, определяющие, по-сути своей, механизмы персонализации помповой инсулинотерапии диабетических больных:

1. G_0 – номинальное значение концентрации глюкозы в крови диабетического пациента, соответствующее некоторому «типовому» (физиологически нормальному) биохимическому состоянию системы «инсулин-глюкоза», индивидуальному для каждого пациента с СД. Конкретное значение G_0 устанавливается только после тщательных эндокринологических лабораторных исследований такого индивидуума.

2. G_{cr} – максимально допустимая (критичная) величина концентрации глюкозы в крови диабетического больного, по превышении которой у пациента развивается гипергликемия, причем конкретное значение G_{cr} целесообразно устанавливать с учетом особенностей протекания диабетического заболевания у конкретного больного и для своевременного повышения концентрации впрыскиваемого помпой инсулина в кровь пациента в случае, если текущая концентрация глюкозы станет $G(t) > G_{cr}$.

3. G_{min} – минимальное допустимое значение концентрации глюкозы в крови больного с СД, при котором у пациента развивается гипогликемия, при этом следует учитывать, что конкретное значение G_{min} может меняться не только у разных диабетических больных, но даже у конкретного лица в зависимости от сложившейся у него жизненной ситуации, физической нагрузки, наличия сопутствующего заболевания и т.п.. Следовательно, при настройке контура управления инсулиновой помпой необходимо предусмотреть возможность оперативного регулирования величины G_{min} .

4. q_1 – коэффициент подкожного всасывания экзогенного инсулина, зависящий от конкретного места расположения инъектора инсулиновой помпы (катера с канюлей), физиологических характеристик подкожного жирового слоя в этом месте, а также некоторых конструктивных особенностей инфузорной системы. Все перечисленные факторы заметно влияют на реальное значение коэффициента q_1 , которое определить можно только экспериментально.

5. k_1 – коэффициент взаимосвязи между концентрациями глюкозы и инсулина, устанавливающий численные соотношения между концентрациями глюкозы и гормона-инсулина, ее утилизирующего. Отмеченное ранее усредненное значение этого коэффициента, равное $k_1 = 0,0455$ ЕД/ммоль, при индивидуальной настройке помповой инсулинотерапии на конкретного пациента с СД неприменимо, т.к. эффективность усвоения инсулином глюкозы у диабетических пациентов, как правило, падает, по этим причинам значение k_1 уменьшается и его следует устанавливать индивидуально для конкретного пациента после проведения необходимых лабораторно-измерительных обследований.

Перечисленные параметры и коэффициенты позволяют осуществить индивидуальную настройку режимов работы инсулиновой помпы под конкретного пациента, если управляющий алгоритм формируется на основе соотношений (3)-(4). Однако, при использовании дискретного мониторинга концентрации глюкозы $G(t)$ в крови пациента с СД можно при определении величины требуемой концентрации экзогенного инсулина $L(t)$ воспользоваться уравнением (1). Для этого зафиксируем момент времени t^* (например, в суточном разрезе) мониторинга $G(t)$ и результат ее измерения в этот момент $G(t^*) \equiv G^*$. В этом случае левую часть уравнения (1) следует приравнять к нулю, т.е. $\frac{dI(t^*)}{dt} = 0$, и переписать его в следующем виде:

$$0 = \alpha \varepsilon_0^* \theta(\varepsilon_0^*) - \eta I^* G^* + L^*,$$

где $\varepsilon_0^* \equiv \varepsilon_0(t^*)$, $I^* \equiv I(t^*)$, $G^* \equiv G(t^*)$, $L^* \equiv L(t^*)$. Отсюда следует, что:

$$L^* = \eta I^* G^* - \alpha \varepsilon_0^* \theta(\varepsilon_0^*). \quad (6)$$

Это соотношение позволяет дополнить состав индивидуализированных показателей- механизмов персонализации помповой инсулинотерапии диабетических больных следующими характеристиками:

6. η_1 – коэффициент утилизации инсулина глюкозой, являющийся сугубо индивидуальным метаболическим параметром системы углеводного обмена конкретного пациента с СД, причем величина η_1 определяется экспериментально.

7. α_1 – коэффициент продуцирования инсулина поджелудочной железой, который тем более специфичен для конкретного больного с СД, к тому же зачастую с течением времени эффективность выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы падает и, как следствие, α_1 уменьшается. Конкретное значение α_1 определяется по итогам проведения специальных лабораторных обследований пациента с СД.

8. I^* – уровень концентрации собственного инсулина в крови диабетического больного в момент времени t^* . Эта величина является наиболее трудно определяемой, т.к. ее надо контролировать в текущий фиксированный момент времени t^* на фоне общей инсулиновой наполненности крови инсулином из двух источников – из поджелудочной железы и из экзогенного источника. Здесь можно воспользоваться тем фактом, что при выработке инсулина β -клеткам поджелудочной железы из проинсулина образуется также С-пептид [14], концентрация которого в крови практически однозначно определяет концентрацию инсулина, «вброшенного» в кровь поджелудочной железой. Это позволяет заменить контроль концентрации в крови собственного инсулина процедурой мониторинга концентрации С-пептида – C_1^* и использовать в дальнейшем полученные данные о C_1^* для вычисления соответствующей ей величины концентрации собственного инсулина I^* . При этом следует отметить, что для замыкания контура управления инсулиновой помпой в соответствии с выражением (6) в состав датчиков подсистемы мониторинга следует включить также сенсор С-пептида. Однако, в настоящее время

подобных компактных сенсоров-измерителей концентрации С-пептида в крови не разработано, что существенно осложняет использование параметров-механизмов персонализации помповой инсулинотерапии на основе соотношения (6).

Заключение

Итак, регулируя перечисленные величины и коэффициенты при реализации процессов подкожной инъекции экзогенного инсулина с помощью управляемой инсулиновой помпы можно эффективно подстроить функционирование помпы и, как следствие, программу помповой инсулинотерапии больного сахарным диабетом, не только к общим физиологическим и метаболическим характеристикам, обеспечивающим углеводный баланс «глюкоза-инсулин» в крови диабетического пациента, но также и к текущему состоянию его организма, в частности к отягощению состояния сопутствующими заболеваниями, или к изменению жизненных условий. При этом развитие технологий вида *sensor-on-a-chip* («сенсор-на-кристалле») и *laboratory-on-a-chip* («лаборатория-на-кристалле»), позволяющих расширить спектр оперативно мониторируемых биохимических показателей крови, в частности, появление сенсоров для измерения концентрации С-пептида, позволит организовать более продвинутое персонализированной настройки режимов управления помповой инсулинотерапией пациентов с сахарным диабетом.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под редакцией И.И. Дедова, М.В., Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М.: 2021, 144 с.
2. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch. Intern. Med.*, 2009; 169(14):1307-16. doi: 10.1001/archinternmed.2009.193.
3. Филиппов Ю.И., Майоров А.Ю. Помповая инсулинотерапия при сахарном диабете: не новое, но непривычное. *Медицинский совет*. 2013. № 6. С. 92-98. doi:10.21518/2079-701X-2013-6-92-98.
4. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365(25):2366-2376. doi: 10.1056/NEJMoa1111732.
5. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD, Group ftD-ER. Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes on 10-Year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes*, 2010; 59(5):1244-1253. doi: 10.2337/db09-1216.
6. Белов В.С., Командресова Т.М., Самаркин А.И., Густавин Г.К. Организация контура управления инсулиновой помпой при нарушении баланса «инсулин-глюкоза» в крови пациента с диабетом 1 типа и моделирование его работы в среде MatLab/Simulink. Управление в современных системах. Сборник трудов XI Всероссийской (национальной) научно-практической конференции научных, научно-педагогических работников и аспирантов. Челябинск: Изд-во: Южно-Уральский технологический университет 2021. С. 292-302.

7. Редькин Ю.А Основные принципы помповой инсулинотерапии при сахарном диабете. Русский Медицинский Журнал. 2015. Т. 23. № 8. С. 446-449.
8. Калиничева Е.А., Акбашева Д.А. Применение помповой инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 91-93. doi:10.33029/2304-9529-2020-9-4-91-93.
9. Клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывном у мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом / Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н., Глазунова А.М. М.: 2014. 32 с.
10. Ягудина Р.И., Костина Е.О. Эволюция моделей инсулиновых помп, используемых в лечении сахарного диабета 1 типа // Фармакоэкономика: теория и практика. 2020. Т. 8. № 1. С. 11-15. doi: 10.30809/phe.1.2020.2.
11. Исмагилов В.А., Уразбахтина Ю.О. Устройство для неинвазивного мониторинга гликемии. Молодежный вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. 2016. № 2 (15). С. 15-17.
12. Лаптев Д.Н. Помповая инсулинотерапия с функцией автоматического прекращения подачи инсулина в ответ на гипогликемию. Проблемы эндокринологии. 2012. № 3. С. 70-74.
13. Потемкин В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 1986, 432 с.
14. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Роль С-пептида проинсулина в регуляции инсулиновой сигнальной системы (систематический обзор). Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): 33–43. doi: 10.18699/SSMJ20210103.

Сведения об авторах

Иванова Наталья Владимировна, научный руководитель Института медицины и экспериментальной биологии, заведующий кафедрой клинической медицины, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»; zdravuniver@inbox.ru.

Белов Владимир Семенович, Заведующий кафедрой медицинской информатики и кибернетики, к.т.н, доцент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», vsbb@yandex.ru.

Третьякевич Зоя Николаевна, профессор кафедры клинической медицины, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», z-tretyakevich@yandex.ru.

Лобанков Владимир Михайлович, профессор кафедры клинической медицины, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»; lobankov1959@mail.ru.

УДК 53.06.614

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЗЕМНОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ СОБЫТИЯХ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ЛЕТО 2002

Ступишина О.М.¹, Головина Е.Г.²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,

² Российский государственный гидрометеорологический университет,
Санкт-Петербург.

Аннотация. Выполнено исследование вариаций гелиогеофизических и метеорологических параметров, совпадающих по времени с регистрацией различных кардиологических событий, выявленных из 6 источников медицинских данных города Санкт-Петербурга, летом 2002 г. Космогеофизические данные представлены пятью условными блоками: глобальные вариации солнечной активности (СА), вспышечная компонента СА, характеристики ситуации в околоземном пространстве, характеристики геомагнитного поля, внезапные ионосферные возмущения. Метеорологические данные представлены пятью блоками: характеристики электрического поля атмосферы, характеристики, связанные с изменением барического поля, характеристики влажности воздуха, характеристики температуры воздуха, характеристики состава атмосферы (весовое содержание кислорода в воздухе). В исследовании использовались: метод наложенных эпох, элементы методов кластерного и дисперсионного анализов. Результаты исследования показывают возможность разработки заблаговременного специализированного прогноза космической и земной погоды для медицинских целей.

Ключевые слова: космическая погода, земная погода, солнечно-земные связи, погодные комплексы, кардиологические события

TERRESTRIAL AND SPACE WEATHER VARIABILITY IN VARIOUS CARDIAC EVENTS. ST. PETERSBURG, SUMMER 2002

Stupishina O.M.¹, Golovina E.G.²

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg,

² Russian State Hydrometeorological University, St. Petersburg

Abstract. The work proposed the results of the investigation of helio-geo-physical and meteorological factors variations those were matching the different cardiac-events. Those events were recorded by 6 medical stations (state establishments) of Saint-Petersburg. Cosmo-geo-physical data are presented by five conditional blocks: global variations of solar activity (SA), the flare component of SA, the characteristics of the situation in near-Earth space, characteristics of the geomagnetic field, sudden ionosphere disturbances. Meteorological data are presented by five blocks: characteristics of the atmosphere electric field, characteristics which are associated with the baric field changes, air humidity characteristics, air temperature characteristics, characteristics of the atmosphere composition (the weight content of oxygen in the air). The study used: the folder epochs method, elements of cluster and variance analysis methods. The results of the study show the possibility of an advance specialized space and terrestrial weather forecast developing for medical purposes.

Keywords: space weather, terrestrial weather, solar-terrestrial communications, weather complexes, cardiac events

Работа посвящена исследованию внешних (природных) обстоятельств различных кардиологических событий на территории Санкт-Петербурга. Основным требованием к входным данным в работе была достоверность медицинских данных, способных отразить типичную ситуацию в популяции в определенном временном интервале. С этой целью исследованы данные из 6 медицинских источников для одного и того же интервала времени – лета 2002 г. (начало ветви падения 23 цикла солнечной активности). Источники медицинских данных: (1) внезапные кардиальные смерти (ВКС) на улицах Санкт-Петербурга с посмертным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (1044 случая: 730 мужчин, 314 женщин, возрастной диапазон (20-90) лет, обобщение в группах по 10 лет), (2) ВКС на улицах Санкт-Петербурга с посмертным диагнозом «инсульт» (88 случаев: 50 мужчин, 38 женщин, возрастной диапазон (20-90) лет, обобщение в группах по 10 лет), (3) ВКС в НИИ Скорой Помощи (19 случаев: 10 мужчин, 9 женщин, возрастной диапазон (30-90) лет, обобщение в группах по 10 лет), (4) вызовы городской службы скорой помощи по причине кардиологического события с итоговым заключением «летальный исход» (93 случая, без разделения по половому и возрастному признакам), (5) вызовы пригородной (Сестрорецк) службы скорой помощи по причине кардиологического события с итоговым заключением «летальный исход» (60 случаев, без разделения по половому и возрастному признакам), (6) вызовы районной (Петроградский район) службы скорой помощи по причине кардиологического события с итоговым заключением «летальный исход» (77 случаев, без разделения по половому и возрастному признакам). После тщательной обработки указанных выше выборок медицинских данных были отобраны определенные дни: (1) дни с наихудшей ситуацией (названные в этой работе «bad») максимального количества ВКС по почти всем 6 источникам (если по какому-либо из источников не наблюдалось максимума в данный день, то в этот день в его выборке, по крайней мере, наблюдалось количество ВКС в рамках верхней квартили распределения в более чем одной возрастной группе людей); (2) дни с обычным (в рамках срединного отклонения) количеством ВКС для данного сезона (названные «погта» в этой работе); (3) спокойные дни с минимальным количеством или полным отсутствием ВКС во всех возрастных группах людей (названные «good» в этой работе). Результирующая выборка оказалась невелика, но она же и наиболее достоверна: 7 дней «bad», 4 дня «погта», 4 дня «good» за все лето 2002 г.

Внешняя (природная) среда была представлена двумя блоками – (1) космическая погода, (2) земная погода. Были выделены 10 условных подблоков, соответствующих определенным блокам природной среды: (1) параметры вариации солнечной активности (СА) – суточные характеристики глобальных вариаций СА, (интегральный радиопоток на волне 10.7 см, число Вольфа, суммарная площадь пятен на диске Солнца, количество вновь образовавшихся пятен) [3]; (2) суточные характеристики вспышечной компоненты СА в различных диапазонах электромагнитного излучения (суточное количество вспышек в оптическом диапазоне, рентгеновском диапазоне, радиодиапазоне (радиовсплески), корональные выбросы массы) [3]; (3) вариации характеристик межпланетного поля в околоземном пространстве – суточные статистики потока электронов ($E > 2 \text{ МэВ}$; $0,6 \text{ МэВ}$), протонов ($E > 1 \text{ МэВ}$; 10 МэВ ; 14 МэВ ; 30 МэВ ; 60 МэВ , 100 МэВ), фоновый поток рентгеновского из-

лучения (0.5-8 Å; 1–8 Å) [4], вариации нейтронного потока (отклонения от фона) [3], (4) внезапные ионосферные возмущения [5]; (5) вариации суточных статистик x-, y- и z-компонент геомагнитного поля [6], (6) вариации суточных статистик электрического поля атмосферы (ЭПА) [данные обсерватории в Воейково] – суточные вариации напряженности ЭПА и коэффициента униполярности; (7) вариации метеопараметров, зависящих от циркуляционных процессов в атмосфере [7] – суточные статистики атмосферного давления, облачности, скорости ветра, (8) вариации характеристик влажности [7] – суточные статистики относительной влажности, температуры точки росы; (9) – суточные характеристики температуры воздуха, (10) весовое содержание кислорода в воздухе (рассчитан по метеопараметрам). Каждую из упомянутых характеристик мы рассматривали как самостоятельный независимый параметр в этой работе, так как предполагаем неизвестными преимущества какой-либо из суточных статистик перед другой в смысле влияния на организм человека (например, что сильнее действует – максимальное за сутки атмосферное давление или его суточный разброс?). Полное число параметров природной среды, учитывая суточные статистики, включенных в исследование равно 326. Каждый из параметров был стандартизован на его сезонную медиану посредством операции:

$$x = \frac{x - x_{0.5season}}{\sigma_{xseason}} \quad (1),$$

где x – конкретная величина конкретного параметра, измеренная в присущих ему единицах, $x_{0.5season}$ – сезонная медиана конкретного параметра, вычисленная по выборке величиной в календарный сезон, $\sigma_{xseason}$ – стандартное отклонение конкретного параметра, вычисленное по выборке величиной в календарный сезон. Такая операция позволяет представить комплекс разнородных природных величин единым целым – выборкой унифицированных величин отклонения каждого из природных параметров от его сезонного среднего, то есть от его сезонной нормы. Близость центра распределения такой выборки к нулю определит отношение всего погодного комплекса к сезонной норме погоды. Сравнение таких выборок, соответствующих разным кардиологическим событиям, позволит оценить отношение погодных условий формирования различающихся кардио-событий к сезонной погодной норме.

Для изучения динамики рассматриваемого процесса мы включили в исследование временной интервал величиной в +/- 5 дней вокруг дня медицинского события, как требует этого метод наложенных эпох.

Соответствие конкретной величины конкретного параметра внешней среды конкретному медицинскому событию (“bad”-“norma”-“good”) проводилось следующим образом: день каждой регистрации определенного медицинского события описывался набором стандартизованных величин одних и тех же параметров (всем комплексом из 326 параметров).

С целью поиска дня максимального различия погодных комплексов исследовался интервал от (-5)-дня до «ключевого» дня метода наложения эпох (полуинтервал метода). Причиной поиска дня максимального различия являлось желание заложить достоверную базу для построения заблаговременного прогноза рискованных для здоровья человека ситуаций. Указанный набор параметров отвечает определению кластера в аппарате кластерного анализа. Этот факт позволил нам применить

некоторые элементы этого анализа, в частности, для определения расстояния между кластерами, что позволило вычислить из этих расстояний максимальное, и указать день его регистрации. В данной работе мы применили формулу евклидова расстояния:

$$distance(\vec{X}, \vec{Y}) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad (2)$$

где \vec{X} и \vec{Y} – кластеры параметров внешней среды, соответствующие различным медицинским событиям (например, «bad» или «погода»); x_i и y_i – конкретные величины параметров (стандартизованные на сезонную медиану каждого параметра), принадлежащих определенному кластеру; n – общее количество параметров в погодном комплексе.

Для корректного определения искомого межкластерного расстояния следует учесть дисперсию каждого из параметров посредством вычисления направляющих косинусов:

$$\cos \alpha_i = \frac{x_i - y_i}{distance(\vec{X}, \vec{Y})} \quad (3)$$

и нормализовать искомое расстояние на максимальное значение этой величины:

$$\cos \alpha_{\max} = \max_i (\cos \alpha_i) \quad (4)$$

Подробно механизм поиска дней максимального различия погодных комплексов описан в [2]. Параметры внешней среды с направляющими косинусами, не превышающими 1, исключаются из дальнейшего исследования, так как их различие при соответствии различным кардио-событиям не достоверно. Следовательно, такие параметры не могут быть ответственными за формирование условий реализации разных указанных событий. Оставшиеся параметры рассматриваются как значимые для формирования описанных условий, и подлежат дальнейшему анализу. Последнее позволяет отобрать параметры с максимальными направляющими косинусами в каждый день интервала наложенных эпох – это означает, что такие параметры достоверно различны при соответствии разным медицинским событиям и могут отвечать за формирование условий их реализации

Таким образом, получаем: (1) корректную величину межкластерного расстояния; и (2) рейтинг исследуемых параметров по величинам их направляющих косинусов, (3) сокращение начального (входного) списка параметров природной среды, что облегчает дальнейший анализ.

Некоторые результаты исследования:

1. Погодные комплексы, соответствующие различным медицинским событиям, достоверно различны: медицинское событие «bad» наблюдалось, в основном, при «нормальной» сезонной погоде, медицинское событие «good» наблюдалось при большем разнообразии погодной ситуации, но вариации последней не превышали трех сезонных стандартных отклонений погодного комплекса. Этот результат соответствует полученному ранее результату [1].

2. День максимального различия погодных комплексов пары событий («погода»-«bad») – (0)-день во временном интервале метода наложенных. Этот факт не позволяет предположить хорошую заблаговременность прогноза опасных погодных ситуаций только по дню максимального различия погодных комплексов. Однако, достоверное (хотя и не максимальное) различие указанных комплексов за 3

дня до кардиологического события – (-3)-день в интервале наложенных эпох – дает все же возможность предсказания такой опасной ситуации при последовательном мониторинге природной среды.

3. Заблаговременность прогноза благоприятных для здоровья человека ситуаций – один день – день максимального различия пары «орма»-«good» – (-1)-день в интервале метода наложенных эпох.

4. Подробное изучение состава погодных комплексов как в максимальный день их различия при соответствии различающимся медицинским событиям, так и на всем протяжении интервала наложенных эпох, позволяет сделать выводы о преимущественном различии характеристик космической погоды как при сравнении погодных условий пары событий «орма»-«bad», так и при сравнении пары событий «bad»-«good».

5. Подробное изучение состава погодных комплексов при соответствии их различающимся медицинским событиям «орма»-«good» выделяет равную значимость земной и космической погоды в различии условий погоды для этих событий.

Выводы

1. Предложенный метод позволяет построить базу заблаговременного прогноза любых событий, в данном случае – ситуаций риска здоровью человека.

2. Исследование наиболее достоверных данных позволило дать точный список параметров внешней среды, мониторинг которых может предотвратить опасные ситуации.

3. Небольшое возбуждение внешней среды (не более 3 стандартных отклонений для каждого параметра) более способствует созданию благоприятной для здоровья человека погодной ситуации, нежели устойчивое соответствие погодной «норме».

Список источников

1. *Жирков А.М., Щемелева Е.В., Каменева Е.Г., Яцков П.В., Жиркова О.А., Ступишина О.М., Воробьев В.Н., Красильников В.Н.*, Перспективы использования биопсихосоциальной модели медицины в оценке влияния климатических факторов на человека, Вестник Российской Военно-медицинской академии, №3 (23), приложение 2, 2008г, стр. 403,

2. *Olga M. Stupishina, Elena G. Golovina, Sergei N. Noskov, Gennady B. Eremin and Sergei A. Gorbanev* The Space And Terrestrial Weather Variations As Possible Factors For Ischemia Events in Saint Petersburg Atmosphere 2021-12-21 | Journal article, DOI: 10.3390/atmos13010008

3. Источник данных о солнечной активности: Space Weather Prediction Center : <https://www.swpc.noaa.gov/>

4. Источник данных о характеристиках околоземного пространства: Space Weather Prediction Center : <https://satdat.ngdc.noaa.gov/sem/goes/data/avg/>

5. Источник данных о характеристиках ионосферы Space Weather Prediction Center – <https://www.ngdc.noaa.gov/stp/space-weather/ionospheric-data/sids/reports>

6. Источник данных о характеристиках геомагнитного поля: INTERMAGNET – the global network of observatories monitoring the Earth's magnetic field, Nurmijarvi observatory, Saint Petersburg observatory – www.intermagnet.org.

7. Источник метеорологических данных: <https://tp5.ru>.

Сведения об авторах

Ступишина Ольга Михайловна, сотрудник физического факультета Санкт-Петербургского государственного университета. olgastupishina@yandex.ru

Головина Елена Георгиевна, доцент кафедры Метеорологии, климатологии и охраны атмосферы Российского государственного метеорологического университета. goloveg@yandex.ru

УДК 616.831-009.26:616.8-089-06

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Тибекина Л.М.¹, Субботина О.П.², Чарьева Г.Ш.¹

¹ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия,

Аннотация. Одной из важнейших проблем современной эпилептологии является оказание эффективной помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией. Консервативное лечение считается основным методом терапии эпилепсии, однако в 30-35% случаев у пациентов отмечается фармакорезистентность. Эти пациенты «нечувствительны» к противозлепептическим препаратам, и при отсутствии противопоказаний им может быть проведено хирургическое лечение. В статье представлены данные по анализу клинико-неврологического и нейропсихологического статуса больных, прооперированных по поводу височной фармакорезистентной эпилепсии. Подчеркивается необходимость длительного наблюдения и реабилитации данных пациентов с обязательным участием врача-эпилептолога, нейропсихолога, нейрохирурга и оценки нейропсихологического статуса больных в динамике.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, оперативное лечение, нейропсихологические исследования

CLINICAL, NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Tibekina L.M.¹, Subbotina O.P.², Charyeva G.Sh.¹

¹St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² FGBUN Institute of the Human Brain named after. N.P. Bekhtereva Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia,

Abstract. One of the problems of modern epileptology is the provision of special assistance to patients with drug-resistant epilepsy. Conservative treatment occurs in patients with drug resistance. These patients are «insensitive» to antiepileptic drugs, and in the absence of contraindications, they can be surgically treated

The article presents data on the analysis of the clinical, neurological and neuropsychological status of patients operated on for drug-resistant temporal epilepsy. Long-term follow-

up is emphasized and patient data are identified, which necessarily occur in the case of an epileptologist, neuropsychologist, neurosurgeon and evaluation of neuropsychological diseases in dynamics

Keywords: drug-resistant epilepsy, surgical treatment, neuropsychological studies

Введение

Заболеваемость эпилепсией в разных возрастных группах составляет 28,1 – 53,1 на 100 тыс. населения. При этом доминируют височные формы эпилепсии, на долю которых приходится $\frac{1}{4}$ всех случаев эпилепсии, а среди симптоматических фокальных форм – до 60% [1]. В мире от эпилепсии страдают около 70 млн человек, в Европе – примерно 6 млн человек, в России – до 500 тыс. человек [2,3]. Основным методом терапии является консервативное лечение с применением противоэпилептических препаратов (ПЭП). Однако 30-35% пациентов не отвечают на ПЭП, т.е. являются фармакорезистентными. В этой ситуации помочь больному может хирургическое лечение, позволяющее в дальнейшем обеспечить контроль над приступами в 70-89% случаев [4,5,6]. При фармакорезистентных формах эпилепсии к структурным поражениям, наличие которых является показанием к хирургическому лечению, относят: 1) односторонние пороки развития коры головного мозга (локальные гемисферные: фокально-кортикальные дисплазии, «синдром двойной коры», гетеротопии серого вещества, полимикрогирии и др.); 2) туберозный склероз; 3) сосудистые мальформации (артериовенозные, кавернозные); 4) кистозно-глиозные изменения вследствие ряда заболеваний (инсультов, травм, нейроинфекций и др.); 5) опухоли (глионевральные); 6) мезиальный височный склероз [7,8].

В случае данной патологии вероятность фармакорезистентности эпилепсии у больных со временем приближается к 100%. Учитывая негативные проявления некурабельной эпилепсии, особенно когнитивный и психический дефицит, необходимо как можно раньше выявить этиологический фактор и решить вопрос о возможности хирургического лечения больного. В исследовании N. Lowe et al. было установлено, что при длительности заболевания менее 10 лет шанс избавления от приступов после проведения хирургического лечения составляет 75%, а при длительности заболевания более 30 лет вероятность полного контроля уменьшается до 60–62% [9].

У пациентов с фармакорезистентностью когнитивные нарушения, определяемые в 40-55% случаев, проявляются в виде снижения уровня вербального обучения, нарушения консолидации памяти, хранения и воспроизведения информации, нарушения речевых функций, снижения пространственной и зрительной памяти [10]. В структуре депрессивных расстройств (30%) при фармакорезистентной височной эпилепсии диагностируются дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, эпизоды тяжелой депрессии без психотических симптомов [11]. Продолжающиеся эпилептические приступы ведут к дальнейшему грубому снижению когнитивных функций, представляют опасность получения травматических повреждений, в т.ч. ЧМТ, развития тяжелых нарушений сердечного ритма вплоть до фатальных исходов, снижают качество жизни. Смертность от сердечной патологии во время иктальных состояний остается высокой, и показатели смертности при эпилепсии в 2-3 раза превышают

аналогичные показатели в общей популяции [12]. Поэтому одним из важнейших и актуальных направлений в эпилептологии является изучение не только патогенеза, клинических и электрофизиологических паттернов эпилептических приступов, нейровизуализационной семиотики эпилепсии, но и эффективное лечение фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) [13].

Целью исследования явилось изучение нейропсихологического и клинко-неврологического статуса у оперированных пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Материал и методы исследования

В группу исследования вошли 45 пациентов (м – 44,4%, n=20), ж- 55,6%, n=25) с фармакорезистентной эпилепсией. Медиана возраста составила 33,0 (25,5; 42,0) года, длительность заболевания – 10,0 (5,5; 20,5) лет; средний возраст к периоду начала заболевания – 19,00 (15,00; 24,50) лет.

В связи с фармакорезистентностью и наличием мезиального височного склероза 40 пациентам было проведено оперативное вмешательство в объеме костно-пластической трепанации черепа (КПТЧ) в лобно-височной области с передней височной лобэктомией (в левом полушарии 3,5 см, в правом – 4,5 см) с амигдалогиппокампэктомией. Пяти пациентам выполнено КПТЧ в лобно-височной области с удалением новообразования височной доли.

Всем пациентам проводилось физикальное, неврологическое и нейропсихологическое обследование, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови и мочи, анализ крови на концентрацию некоторых антиэпилептических препаратов), инструментальные – МРТ 1,5 Тл, МРТ 3,0 Тл, ЭЭГ, видео – ЭЭГ мониторинг, ЭКГ; 17 пациентам было выполнено ПЭТ-КТ головного мозга с фтордезоксиглюкозой.

Для оценки полученных данных были использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики с применением пакета прикладных статистических программ IBM SPSS 26.0. в виде квартильных оценок для ненормально распределенных величин (для проверки выборки на нормальность использовался тест Шапиро-Уилка). Для статистического анализа применялись методы: U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Краскала-Уолиса, критерий Уилкоксона, непараметрический корреляционный анализ Спирмана. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде у 2 (4,4%) пациентов частота приступов статистически достоверно снизилась ($p < 0,001$) и составила 1 раз в 2 месяца при исходной ежедневной их частоте; у 1 (2,2%) пациента частота приступов не изменилась (1 раз в месяц), у остальных 42 (93,3%) пациентов приступы не повторялись (табл.1).

Как видно из таблицы, в послеоперационном периоде отмечается выраженный регресс частоты эпилептических приступов.

При оценке неврологического статуса сравнение основных клинических синдромов у обследуемых пациентов указывало на доминирование среди них астено-депрессивного и вестибуло- атактического синдрома. (табл.2)

Таблица 1 – Частота приступов у пациентов с височной эпилепсией до и после оперативного лечения

Частота приступов	Височная эпилепсия (до операции)	Височная эпилепсия (после операции)	p
Ежедневно	10 (22,2%)	0 (0%)	p<0,001
3-4 раза в неделю	4 (8,9%)	0 (0%)	
1-2 раза в неделю	7 (15,5%)	0 (0%)	
3-4 раза в месяц	3 (6,6%)	0 (0%)	
1-2 раза в месяц	16 (35,5%)	1 (2,2%)	
1-2 раза в год	1 (2,2%)	0 (0%)	
Однократно	2 (4,4%)	0 (0%)	

Таблица 2 – Основные неврологические синдромы у оперированных больных с фармакорезистентной эпилепсией

Синдром	Височная эпилепсия
Поражение центрального нейрона пирамидного пути	0 (0%)
Вестибуло-атактический	19 (42,2%),
Астено-невротический	8 (17,7%)
Астено-депрессивный	31 (68,9%)
Цефалгический	13 (28,9%)
Речевые нарушения	0 (0%)
Астереогноз	0 (0%)

В послеоперационном периоде доминирование в клинической картине психопатологических нарушений сохранялось, однако их выраженность значительно уменьшилась, также как и уровень когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения, определяемые по традиционным шкалам и тестам, в до- и послеоперационном периоде (через 4-6 месяцев после операции) у пациентов имели различия. По результатам Монреальской шкалы (MoCa) медиана показателя до операции составляла 22,0 (19,0; 23,0) балла, после операции – 24,0 (24,0; 26,0) балла (p<0,001). Однако, эти значения оставались ниже референсных (рис. 1 А).

По данным тестирования этих пациентов по шкале MMSE до операции медиана показателя соответствовала 26,0 (23,0; 27,0) баллам, после операции – 29,00 (26,0; 30,0) баллам, p<0,001 (рис.1Б). Полученные результаты также свидетельствуют об улучшении когнитивных функций. Показатели тестирования укладываются в рамки референсных значений.

По итогам подсчета баллов по Батарее лобной дисфункции у пациентов до операции медиана результата составила 15,0 (13,0; 15,0) баллов, после операции – 14,0 (14,0; 15,0) баллов, без статистически значимых различий (p=0,9) (рис.2).

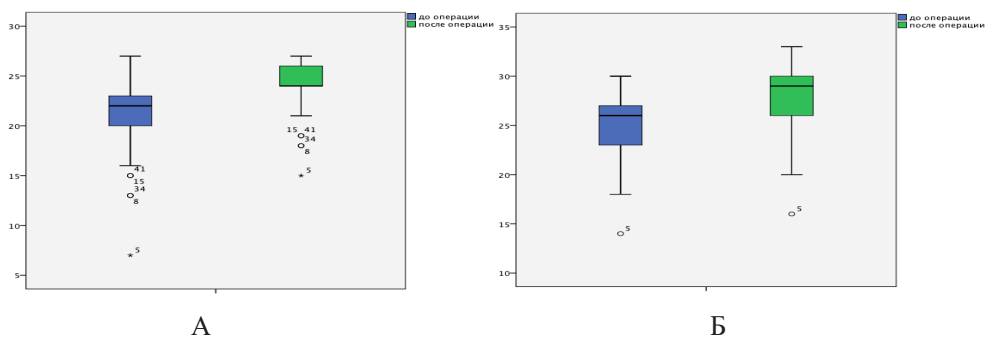


Рис. 1. Оценка когнитивных функций у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до и после операции по Монреальской шкале (А) и шкале MMSE (Б)

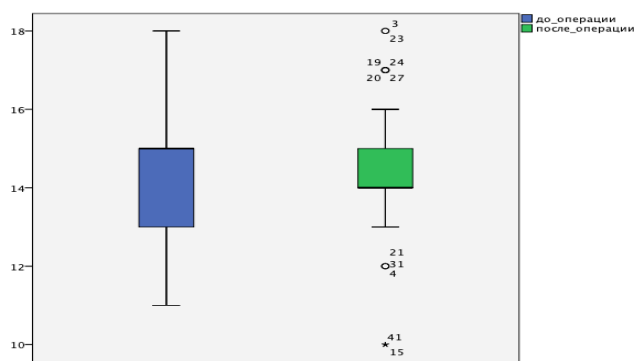


Рис. 2. Оценка результатов исследования по Батарее лобной дисфункции у пациентов с височной эпилепсией до и после операции

Результаты тестирования пациентов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии до операции соответствовали медиане результата по тревоге 10,0 (8,0; 14,0) баллам, по депрессии – 12,0 (10,0; 16,0) баллам, что соответствует субклиническому уровню тревоги и клинически выраженному уровню депрессии. После операции медиана результата по шкале тревоги составила 7,0 (5,0; 9,0) баллов ($p < 0,001$), по депрессии – 7,0 (4,5; 10,0) баллов ($p < 0,001$), приближающихся к верхней границе референсных значений показателя тревоги и депрессии (рис. 3).

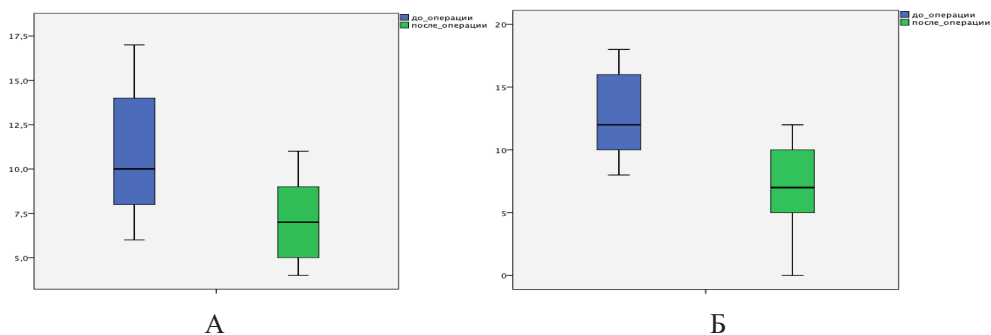


Рис. 3. Оценка тревоги (А) и депрессии (Б) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до и после операции

Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике в психоэмоциональной сфере у пациентов с височной эпилепсией в послеоперационном периоде.

По итогам подсчета баллов по шкале оценки качества жизни SF – 36 у пациентов с ФРЭ до операции медиана результата по РН (физический компонент здоровья) составила 55,5 (48,6; 62,2) баллов, по МН (психический компонент здоровья) – 39,0 (35,2; 45,0) баллов. После операции медиана результата по РН равнялась 64,1 (56,1; 72,6) баллам ($p < 0,001$), по МН – 69,1 (64,2; 74,1) баллам ($p < 0,001$) (рис.4).

Анализ состояния пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией, в до – и послеоперационном периоде (через 4-6 мес.), которым проводилась преимущественно передняя височная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией, показал улучшение со стороны нейропсихологического статуса, значительный регресс эпилептических приступов, вплоть до их полного контроля в 93,3% случаев, а также повышение физического и психического компонентов по шкале SF-36 качества жизни. Следует отметить, что из использованных нами психометрических стандартизированных шкал у больных с ФРЭ наиболее информативной оказались Монреальская шкала и шкала MMSE. Показатели, полученные при тестировании по этим шкалам, имели тот же вектор, что и данные шкалы SF-36, используемой также для выявления когнитивного снижения, уровня поведенческих паттернов и оценки бытовой и социальной адаптации пациента в результате ограничений в связи с болезнью.

Наши данные согласуются с результатами других исследований с большим числом пациентов и более длительным сроком наблюдения за ними. По данным результатов 389 проведенных резекционных операций В. Mathon et al. (2017) получены сопоставимые показатели при использовании как селективной амигдалогиппокампэктомии, так и передней височной лобэктомии. Исхода Engell (лучший исход по шкале) авторы добились в 83,7% случаев, из которых класс Engel Ia – был у 57,1% пациентов [4]. В 70% случаев отмечалось долгосрочное отсутствие приступов после резекционной хирургии [4].

В исследовании Ç. Özkara et al. (2007) были проанализированы результаты 165 случаев открытых оперативных вмешательств, среди которых у 138 пациентов использовали селективную резекцию через трансильвиевый подход, а у 27 человек.

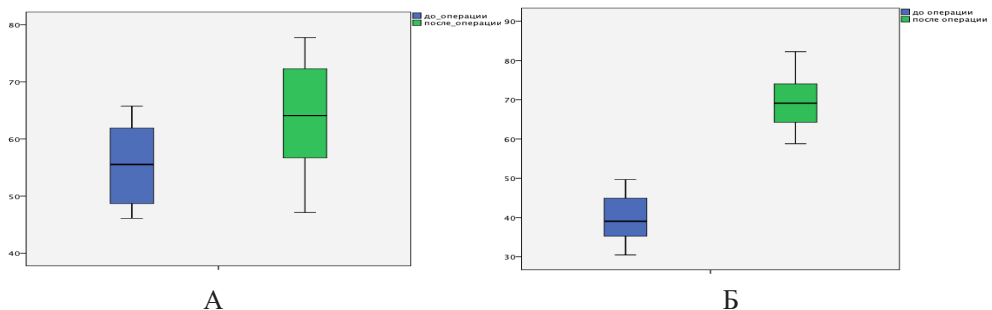


Рис. 4. Оценка физического (А) компонента здоровья (РН) и психического (Б) компонента здоровья (МН) по шкале SF-36 у пациентов с фармакорезистентной эпилепсии до и после операции

– переднюю височную лобэктомию. Результаты оценивались по шкалам Engel и ИАЕ. Исход по Engel I к концу наблюдения отмечен у 72,1%, ИАЕ класс I – у 52,7%. Период без аур и приступов к концу второго года, пяти и восьми лет после операции длился соответственно у 89,6%, 78,8% и 62,5%. Отмены противоэпилептической терапии добились у 41 пациента [5].

В других исследованиях исходы I класса по Engel через 12 месяцев после оперативного лечения больных с височной ФРЭ были получены у 69% больных: у 42% исходы соответствовали классу Ia [6].

Заключение. Таким образом, проведенные нами исследования по оценке когнитивных, психопатологических нарушений в послеоперационном периоде у больных с височной фармакорезистентной эпилепсией свидетельствуют об эффективности хирургического лечения. В период 4-6 месяцев после операции удается достичь контроля над приступами в 93,3% случаев. Показатели когнитивных функций, оцениваемых по традиционным шкалам (Монреальская шкала, MMSE) в послеоперационном периоде значительно повышаются, но чаще остаются ниже референсных значений (Монреальская шкала). Выраженность психопатологических нарушений снижается, приближаясь по показателю к верхней границе нормы. Необходимо дальнейшее долгосрочное наблюдение и реабилитация этих пациентов с участием эпилептолога, нейропсихолога, нейрохирурга с оценкой нейропсихологического, неврологического и соматического статуса, что позволит обеспечить максимальный контроль над эпилептическими приступами и улучшить качество жизни этих пациентов в послеоперационном периоде.

Список источников

1. Мухин, К. Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, М. Б. Миронов. – М.: Системные решения, 2008. – 223 с.
2. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010 Dec;92(2-3):209-18. doi: Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):837-847. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.015. PMID: 27719996.
3. Mathon B, Bielle F, Samson S, Plaisant O, Dupont S, Bertrand A, Miles R, Nguyen-Michel VH, Lambrecq V, Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C, Carpentier A, Baulac M, Cornu P, Adam C, Clemenceau S, Navarro V. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2017 Aug;58(8):1473-1485. doi: 10.1111/epi.13831. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28656696.
4. Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, Baulac M, Dupont S, Navarro V, Cornu P, Clemenceau S. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2015 Mar;171(3):315-25. doi: 10.1016/j.neurol.2015.01.561. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25746582.
5. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н., Шишкина Л.В., Кочеткова О.О. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2016;9(2): 9-18. DOI: 10.17116/jnevro20161169213-18
6. Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci.* 2004 Apr;16(3):463-78.

7. Айвазян С. О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования // Москва. – 2017. С. 30-34.
8. Lowe N, Eldridge P, Varma T, Wiesmann U. The duration of temporal lobe epilepsy and seizure outcome after epilepsy surgery. *Seizure*. 2010;19(5):261-263.doi: 10.1016/j.seizure.2010.02.011
9. Téllez-Zenteno J. F. et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis // *Epilepsy research*. – 2010. – Т. 89. – №. 2-3. – С. 310-318.
10. Harroud A, Bouthillier A, Weil AG, Nguyen DK. Temporal lobe epilepsy surgery failures: a review. *Epilepsy Research and Treatment* 2012;2012:201651
11. Nei M., Sperling M.R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53 (8): 137-140.
12. Löscher W. et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options // *Pharmacological reviews*. – 2020. – Т. 72. – №. 3. – С. 606-638.
13. Kwan, P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M.J. Brodie // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 5. – P. 314–319.

Сведения об авторах

Тибекина Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Субботина Ольга Павловна, врач невролог, врач функциональной диагностики ФГБУН Институт мозга человека им.Н.П.Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

Чарыева Гулширин Шихмурадовна, аспирант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Tibekina Lyudmila M., Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Neurosurgery and Neurology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Russian Federation; e-mail: lmtibekina@mail.ru , Phone number: +7 (961)802-62-41.

Subbotina Olga P., neurologist, Institute of the Human Brain, Saint Petersburg State University, Russian Federation; e-mail: neuro.spbu@ya.ru , Phone number: +7(921)403-25-05.

Gulshirin Charyyeva, postgraduate; Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Russian Federation; gulshirin0608@mail.ru, Phone number +7(931)103-16-94

УДК 616.831-005:616-036:616-092.11

СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТОЛОГИЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Тибекина Л.М.¹, Шапошников А.Н.

¹ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Поражения ЦНС, особенно развивающиеся остро, сопровождаются изменениями на молекулярном, клеточном, органном, организменном уровнях. В этой совокупности взаимосвязанных и взаимообусловленных реакций организма принято

выделять патогенез и саногенез. Сложность системного анализа динамики единства саногенетических и патогенетических процессов требует комплексных усилий мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) при нейрореабилитации пациентов. Современная нейрореабилитология предполагает оптимальное соотношение лекарственной терапии и реабилитационных мероприятий, обеспечивающих максимизацию позитивного эффекта саногенеза при восстановлении здоровья пациентов. Лечебные и реабилитационные мероприятия должны образовывать «единый комплекс» с эндогенными факторами саногенеза, активизируя их. Поэтому для достижения максимального эффекта важно активизировать роль больного в процессе выздоровления. Теоретической базой понимания происходящих процессов может являться концепция теории функциональных систем П.К.Анохина и аксиоматическая теория здоровья человека А.Н. Шапошникова. Интеграция указанных подходов рассматривается как наиболее общий самодействующий механизм самооздоровления, конкретизирующийся в виде понятия саногенеза. Организационная модель современной нейрореабилитации на основе междисциплинарного многоэтапного подхода нацеливает работу МДРК на восстановление утраченных пациентом функций. Обсуждается целесообразность дополнения этой цели задачей вывода здоровья пациента на максимально доступный ему уровень, не ограничиваясь восстановлением утраченных функций. Анализ взаимосвязей пато – и саногенетических реакций важен для развития указанной организационной модели.

Ключевые слова: нейрореабилитация, саногенез, патогенез, теория функциональных систем, теория здоровья человека, инновации, патология ЦНС, инсульт.

MODERN NEUROREHABILITOLGY: THEORETICAL AND PRACTICAL APPROACHES

Tibekina L.M.¹, Shaposhnikov A.N.

¹St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Neurological disorders are manifested at the molecular, cellular, organ, and organizational levels. In this set of interrelated and interdependent reactions of the body, it is customary to distinguish pathogenesis and sanogenesis. The complexity of the system analysis of the dynamics of the unity of sanogenetic and pathogenetic processes requires complex efforts of the Multidisciplinary Rehabilitation Team (MDRK) in neurorehabilitation of patients. Modern neurorehabilitology assumes an optimal ratio of drug therapy and rehabilitation measures that maximize the positive effect of sanogenesis in restoring the health of patients. Therapeutic and rehabilitation measures should form a single complex with endogenous factors of sanogenesis, activating them. Therefore, in order to achieve maximum effect, it is important to activate the role of the patient in the recovery process. The theoretical basis for understanding the ongoing processes can be the concept of the theory of functional systems by P.K.Anokhin and the axiomatic theory of health by A.N. Shaposhnikov. The integration of these approaches is considered as the most general self-acting mechanism of self-healing, concretized in the form of the concept of sanogenesis. The organizational model of modern neurorehabilitation based on an interdisciplinary multi-stage approach aims the work of MDRK to restore the functions lost by the patient. The expediency of supplementing this goal with the task of bringing the patient's health to the maximum level available to him, not limited to restoring lost functions, is discussed. The analysis of the interrelationships of pathogenetic and sanogenetic reactions is important for the development of this organizational model.

Keywords: neurorehabilitation, sanogenesis, pathogenesis, theory of functional systems, theory of human health, innovations, pathology of the central nervous system, stroke.

Введение

Современная нейрореабилитология базируется на организационной модели медицинской реабилитации [1] оказания помощи больным, предполагающей 3 этапа и 3 уровня, учитывающих тяжесть состояния пациента и его реабилитационный потенциал.

В рамках принятых подходов четко просматривается усиление активной роли самого больного в процессе реабилитации. По сути, это означает активизацию процесса саногенеза или шире – активизацию сил самооздоровления в ходе восстановления здоровья. Поэтому мультидисциплинарная реабилитационная команда (МДРК) включает как врачей-клиницистов, так и психологов, педагогов, кинезотерапевтов, социальных работников и других специалистов. Используемые средства и методы реабилитации все больше опираются на самодействующие механизмы саногенеза [2].

Положение о МДРК (приложение 2 Приказа Минздрава №788н от 31.07.2020 г.) предусматривает постановку реабилитационного диагноза. Современная структура реабилитационного диагноза определяется на основе международной классификации функционирования (МКФ). Диагноз дает развернутую характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности, их изменений в ходе реабилитации, что важно при переходе с одного этапа на другой и преемственности в разных медицинских учреждениях.

Саногенез и нейрореабилитация. Под саногенезом обычно понимается комплекс защитно-приспособительных механизмов, направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма. Саногенетические механизмы регулируются с одной стороны, нервной системой (главным образом ЦНС), а с другой – генетическими регуляторными программами [3]. В этой трактовке саногенез является одной из важнейших, но не единственной формой проявления механизмов действия самооздоровления человека [4]. Одновременное развитие и взаимодействие механизмов патогенеза и саногенеза рассматривается многими авторами, как интегральный процесс самооздоровления человека, направленный на восстановление полноценного функционирования всех органов, систем и гомеостаза пациента [5,6,7]. Реабилитационная помощь базируется на применении дифференцированных медицинских и нейропсихологических методов. Эти методы являются частью единой реабилитационной программы и применяются в соответствии с этапом заболевания [1,8].

Регулирующие документы предполагают максимально быстрое начало реабилитационных мероприятий, которые должны начинаться уже в первые 12-48 часов пребывания больного в стационаре в острейшем и остром периоде инсульта.

Основными принципами реабилитации больных с поражением ЦНС являются:

- мультидисциплинарный подход;
- преемственность и этапность;
- систематичность и длительность;
- комплексность;
- индивидуализация программ реабилитации и их социальная направленность;
- активное участие в реабилитации самого больного, его родных и близких;
- контроль адекватности нагрузок и эффективности реабилитации [9].

Указанные принципы ориентированы на индивидуализацию программ реабилитации, их социальную направленность. Родственники и друзья больного принимают активное участие в реабилитационном процессе, который тем самым все больше ориентируется на активизацию процессов саногенеза в выздоровлении больного. Пациент своими правильными действиями в ходе реабилитации может способствовать получению максимально полезного эффекта саногенетических механизмов самооздоровления на доступном ему уровне.

Лекарственная терапия неизбежно доминирует на первом этапе реабилитации в остром периоде ОНМК, ибо жизнь больного на этом этапе часто зависит от своевременного медицинского вмешательства, вплоть до хирургического. Реабилитационные мероприятия, как таковые, выходят на первый план на втором этапе реабилитации. На первом этапе они также важны и способствуют профилактике контрактур, болевых синдромов, тромбозов, застойных явлений в легких и др. На втором этапе акцент делается на реабилитационных мероприятиях, проводимых в лечебном учреждении при участии специалистов МДРК. Главной задачей МДРК по сути является максимально эффективная активизация процессов саногенеза, или сил самооздоровления человека.

Процессы патогенеза и саногенеза всегда протекают одновременно, что происходит до того, как больной начинает получать врачебную помощь. Иначе говоря, саногенез возникает раньше начатого лечения и непрерывно продолжается на всех этапах помощи больному. С этой точки зрения процесс реабилитации по существу может рассматриваться как максимальная активизация компенсаторно-приспособительных механизмов саногенеза в ходе восстановления здоровья пациента. Поэтому нейрореабилитология сегодня предполагает максимально быстрое начало реабилитационных мероприятий непосредственно на первом этапе острого периода заболевания. Эти меры стимулируют развитие «самооздоровительных» процессов саногенеза наиболее эффективно, если они начаты максимально быстро и грамотно.

Структурно-функциональные изменения при поражении головного мозга

Важнейшими механизмами саногенеза являются реституция, регенерация, компенсация и нейропластичность. *Реституция* обеспечивает начальное восстановление (т.е. самовосстановление) функции, происходит истинное возобновление деятельности частично поврежденных и функционально заторможенных нервных структур. Например, феномен диашиза. *Регенерация* нервных структур и функционально с ними связанных органов происходит позднее (например, регенерация периферических нервов после травмы и возобновление работы иннервируемых ими мышц). Регенерация тоже является самоорганизованным процессом проявления сил самооздоровления организма. *Компенсация* – замещение утраченной функции за счет функционально близких или других структур. Механизмы компенсации также действуют в самоорганизованном режиме как самовосстановление.

Раннее восстановление после повреждения головного мозга (инсульт, ЧМТ) связано с регрессом локального отека мозга, резорбцией образовавшихся в результате ишемии и некроза продуктов распада, медиаторов воспаления, с улучшением кровотока в зоне инфаркта, восстановлением функционирования частично поврежденных нейронов.

Компенсаторные изменения, связанные с *нейропластичностью*, возникают параллельно с этими процессами или несколько позже. Под пластичностью нервной системы понимают способность нервной ткани самостоятельно восстанавливать свою функцию посредством качественных и количественных нейрональных перестроек, изменения нейрональных связей и глиальных элементов [10]. Этот процесс – один из многих механизмов саногенеза. Нервная ткань способна самостоятельно в самоорганизованном режиме изменять структурно-функциональную организацию. Установлено, что самодействующие саногенетические процессы нейропластичности в ЦНС происходят на молекулярном, клеточном, синаптическом, анатомическом уровнях не только в корковых отделах, но и в подкорковых структурах [11].

Разные отделы ЦНС обладают различным нейропластическим потенциалом самовосстановления. Кора головного мозга считается наиболее пластичной частью ЦНС, что обусловлено многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей. Нейропластичность макроуровня в процессе саногенеза связана с изменением сетевой структуры мозга, обеспечивающей сообщение между полушариями и различными областями в пределах каждого полушария. На микроуровне происходят изменения в самих нейронах и синапсах. Пластичность может проявляться как быстро, так и медленно на всех уровнях. В данном случае важно подчеркнуть, что нейропластичность протекает как самоорганизованный саногенетический процесс. Так, «быстрая нейропластичность» активизирует незадействованные ранее горизонтальные связи в коре головного мозга, а также модуляцию синаптической передачи [12,13].

Другой вид нейропластичности – *сенситизация*, проявляющаяся в автоматически возникающем усилении ответа на потенциально опасные повреждающие стимулы. Этот вид нейропластичности может происходить в тех же синапсах, где происходит *габитуация* или *привыкание* (одна из самых простых форм нейропластичности). Обратимые механизмы пластичности (привыкание и сенситизация) отличаются от *долговременной потенциации*, которая приводит к постоянным длительным изменениям в силе синаптических соединений. Этот механизм лежит в основе самовосстановления когнитивных возможностей больного: обучение, приобретение знаний, умений, восстановление памяти. Пластические процессы сопровождаются не только структурными изменениями синапсов, дендритов, астроглии, нейронов и капилляров. Параллельно активизируются молекулярно-генетические и биохимические механизмы воздействия на пластичность через выработку биологически активных веществ стимулирующего, угнетающего или модулирующего действия [14]. Эти механизмы лежат в основе памяти, обучения и восстановления нервной системы после повреждения. Нейропластичность является основой восстановления нарушенных двигательных функций, памяти, обучения, приобретения новых навыков.

Таким образом, нейропластичность обеспечивается полисенсорной природой нейронов, способностью синапсов модифицироваться, динамической локализацией функций мозга, а также иерархическим и сетевым принципом взаимодействия между центрами нервной системы.

Есть данные, что в гиппокампе и субвентрикулярной зоне головного мозга возможен нейрогенез. [15,16]. В гиппокампе клетки-предшественники находятся в богатой сосудами перивентрикулярной зоне. Там процессы самовоспроизводства в виде нейрогенеза протекают постоянно, что позволяет трактовать их в более широком контексте, нежели только как явления саногенеза.

Нейрогенез – важный самодействующий процесс восстановления ткани головного мозга и нервной системы в целом. Он проявляется в виде клеточной пролиферации, миграции и дифференцировке клеток. Вне нейрогенных зон мозга выделены две формы нейрогенеза. Первый – это местный нейрогенез, связанный с активацией клеток-предшественников в ответ на патологическое воздействие. Второй – миграция клеток-предшественников из нейрогенных областей мозга в поврежденные зоны. При повреждении ЦНС механизмы саногенеза проявляются в том, что самостоятельно меняется направление миграции клеток: они выходят из рострального миграционного потока и перемещаются в отдаленные области, где обнаруживается гибель нейронов [17,18]. Клетки-предшественники, заменяющие поврежденные нейроны, расположены по всей перивентрикулярной области переднего мозга [17,19].

Имеются данные о периваскулярных мезенхимальных стволовых клетках, обнаруженных в нейрогенных и не нейрогенных зонах головного мозга в периваскулярных пространствах взрослых особей животных и человека [17]. Периваскулярные мезенхимальные стволовые клетки имеют особенности. К ним относятся дифференцировка по эктодермальному или мезодермальному пути, иммуномодуляционная прорегенеративная способность (секреция факторов роста, факторов ангиогенеза, митогенов и цитокинов), поддержание тканевого гомеостаза, в том числе микроокружения стволовых клеток.

Механизмы самооздоровления организма многогранны. Кроме структурных изменений нервной ткани происходят и динамические сдвиги. Они имеют функциональный характер, распространяясь как непосредственно в очаге повреждения, так и на расстоянии от него [11].

Надо иметь в виду, что в ходе реабилитации пластичность может проявить себя как двуликий Янус. Пластичность участвует в возникновении и закреплении как положительных, так и отрицательных (патологических) изменениях ЦНС. При мобилизации генетически запрограммированных механизмов саногенеза повреждающие факторы могут формировать *патологические системы*. Такие системы возможны в результате применения неадекватных реабилитационных мероприятий. Свойства и особенности формирования патологических систем подробно изучены Г.Н.Крыжановским и его последователями. [7,20,21].

По отношению к патологическим системам в организме происходит перестройка деятельности нормального саморегулирования функциональных систем. Саморегуляция может быть направлена на ликвидацию патологической системы или установление нового компенсаторного уровня внутрисистемных отношений. Спастичность и другие клинические симптомы могут сформироваться к 3–4-й неделе после инсульта. Клиническая неврология предусматривает раннее применение методов, препятствующих развитию мышечной гипертензии и патологических установок. Именно эти факторы определяют в дальнейшем формирование контрактур, болевого синдрома и снижение функциональных возможностей пациента [22].

Экзогенные факторы оказывают влияние на механизмы саногенеза, в том числе при применении специфических методик участниками МДРК, что требует совершенствования мастерства его членов. У больных восстанавливаются нарушенные функции, в том числе двигательные [23].

Стратегия восстановительной терапии предусматривает прежде всего ликвидацию или уменьшение влияния патологических систем, формирующих стойкие неврологические синдромы. Такое воздействие возможно в результате подавления патологических детерминант, дестабилизации патологической системы и активации антисистем. Оптимальный результат достигается сочетанием механизмов *саногенеза* и фармакологических и немедикаментозных лечебных воздействий [7,23].

Следовательно, уже на этапе ранней реабилитации важна профилактика образования устойчивых патологических систем: контрактур, патологических двигательных стереотипов и поз, артралгий. Возможно значительное уменьшение степени их выраженности за счет активации саногенетических механизмов и разрушения патологических систем [24]. Роль осознанной целенаправленной деятельности самого больного в этом процессе трудно переоценить.

Архитектура реорганизации нейрональных связей определяется полученной нагрузкой. Объём, интенсивность и время каждого вида лечения и реабилитации определяются спецификой заболевания, тяжестью последствий, личностными качествами больного, степенью его психологической травматизации и социальной дезадаптации. Экспериментально показано, что обучение двигательным навыкам в зависимости от интенсивности нагрузки может способствовать расширению области коркового представительства задействованных мышц [25,26,27]. Но слишком активная реабилитация в раннем периоде инсульта может дать и неблагоприятный эффект [28,29]. Так, форсированная нагрузка на паретичную конечность в течение первых 7—14 дней от начала развития инсульта приводила к задержке восстановления двигательных функций и увеличению очага поражения [29]. Это объяснялось дополнительным выбросом глутамата и катехоламинов, гипервозбудимостью нейронов в перифокальной зоне, нарушением баланса между процессами возбуждения и торможения. В данном случае избыточные нагрузки оказали негативное влияние на саногенетические механизмы. Квалифицированная работа членов МДРК играет ключевую роль в избегании этой ошибки.

Выраженность компенсаторно-приспособительных реакций может отличаться у пациентов разного возраста. Так, наши исследования [30,31] показали, что у больных разных возрастных групп при ишемическом инсульте (ИИ) средней и легкой степени тяжести психопатологические расстройства (тревожность, депрессия) имели различную степень выраженности. У пациентов молодого и среднего возраста в остром периоде инсульта отсутствовали достоверные различия динамики показателей психопатологического статуса. Наоборот, у больных пожилого и старческого возраста отмечалась положительная динамика этих показателей. У пациентов старческого возраста выявлялось достоверное преобладание симпатического тонуса в кардиоваскулярной системе, чего не наблюдалось у пациентов среднего и пожилого возраста с доминированием тонуса парасимпатической нервной системы. Эмоциональный фон, вегетативный и гормональный дисбаланс с нарушением вегетативного обеспечения деятельности

органов и вегетативной реактивности могут оказывать существенное влияние на течение компенсаторно-приспособительных реакций, хотя этот эффект мало изучен. У таких больных (особенно у лиц молодого и среднего возраста) особое значение имеет их психоэмоциональный статус – для них важны эмпатия родных и близких, окружающего персонала.

Традиционно основное внимание при составлении реабилитационных программ придается морфологическим и функциональным особенностям пациентов. Наши исследования показывают, что личностные особенности, и психоэмоциональный статус оказывают большое влияние на мотивацию пациента к выздоровлению. Позитивная мотивация активизирует компенсаторно-защитные механизмы саногенеза [32].

Надо учитывать также и личностные факторы, задерживающие восстановление нарушенных функций: отсутствие мотивации к реабилитационным мероприятиям; неадекватная оценка больными наличия дефицита функции; болевые реакции; трофические нарушения; депрессивный фон настроения; низкая толерантность к физическим нагрузкам и социальный уровень семьи больного. Есть и внешние факторы, ограничивающие мобильность, меру самообслуживания и выполнение естественных нужд. Этому способствует гиперопека, отсутствие технических средств реабилитации.

Выявление и устранение в возможных пределах этих факторов важны для эффективной реабилитации [9].

В настоящее время одной из актуальных проблем эпилептологии является поиск эффективных методов лечения фармакорезистентной эпилепсии. Однако, хирургическое лечение с удалением участка височной доли, гиппокампа, миндалина или других структур мозга сопряжено не только с риском возможных осложнений вследствие самой операции, но и восстановлением неврологического дефицита, контролем над пароксизмальной активностью и фармакозащитой в послеоперационном периоде. Удаление стратегически важных зон, участвующих в обеспечении когнитивных функций, эмоциональных реакций обуславливает необходимость тщательного контроля и профессионализма в реабилитации таких больных в дальнейшем. Как показали наши исследования, у части больных с фармакорезистентной эпилепсией в послеоперационном периоде при наличии эффективного контроля над приступами отмечаются когнитивные и психопатологические нарушения [33]. Это требует активного участия в реабилитационном процессе нейропсихолога, эпилептолога, а возможно и нейрохирурга в решении актуальных вопросов пациента.

Как мы видим, современная нейрореабилитация постоянно ищет пути оптимального сочетания методов лечебной реабилитации и самодействующих механизмов самооздоровления больного. Новым направлением на этом пути является гармоничное взаимоотношение медицинских и немедицинских факторов здоровья в развитии полноценной интегральной теории здоровья человека. Интеграция методологии теории здоровья Шапошникова А.Н. [4,32,34] и *теории функциональных систем*, предложенной П. К. Анохиным [35], может позволить по-новому рассмотреть взаимодействие самодействующих механизмов саногенеза с одной стороны и систему лечебных и реабилитационных мероприятий – с другой.

Теория функциональных систем в реабилитологии

Идея структурно-функциональной организации мозга лежит в основе теории *функциональных систем*. В человеческом мозге перманентно происходят процессы самоорганизации и реорганизации, целью которых является достижение полезного результата. По мнению Анохина П.К. полезный результат является главным системообразующим фактором функциональной системы организма (ФСО). Автором сформулированы основные признаки ФСО, как интегративного образования:

- ФСО является центрально-периферическим образованием, становясь конкретным аппаратом *саморегуляции*. ФСО поддерживает свое единство на основе циклической циркуляции от периферии к центрам и от центров к периферии;
- существование ФСО связано с конкретным приспособительным эффектом;
- конечным эффектом определяется распределение возбуждений и активностей по ФСО в целом.

Абсолютным признаком ФСО является наличие рецепторных аппаратов. Рецепторными аппаратами могут быть обширные афферентные образования ЦНС, воспринимающие афферентную сигнализацию с периферии о результатах действия. Теория функциональных систем утверждает, что целостный организм объединяет большое количество взаимодействующих ФСО. Интеграция ФСО происходит на основе нервных, гуморальных и информационных механизмов. В результате обеспечивается устойчивое постоянство механизмов гомеостаза, приспособления и адаптации к окружающей среде. По сути все указанные механизмы включаются в понятие саногенеза в соответствии с его определением. П.К. Анохин не применял термины саногенез и самооздоровление, используя термин «саморегуляция».

П. К. Анохин сформулировал новый подход к пониманию функций целого организма. Классическая физиология органов традиционно следовала анатомическим принципам. Теория функциональных систем предполагает приоритет системной самоорганизации функций человека. Эти самодействующие самодостаточные механизмы устойчиво функционируют от молекулярного до социального уровня [32].

У человека различают несколько уровней организации ФСО. Некоторые ФСО действуют в виде самоорганизованных механизмов саногенеза (метаболический, генетический, гомеостатический и др.). Другие ФСО функционируют в виде осознанной жизнедеятельности на поведенческом, психическом и социальном уровне [36]. Все ФСО имеют принципиально одинаковую архитектуру, включающую результат, обратную афферентацию от результата, центр и исполнительные элементы. Центральная архитектура ФСО включает стадии афферентного синтеза, принятия решения, акцептор результата действия, эфферентный синтез, действие и постоянную оценку достигнутых результатов с помощью обратной афферентации. Каждый результат действия ФСО автоматически формирует поток обратных афферентаций, представляющих важнейшие признаки полученных результатов.

Описанное понимание универсальной самоорганизации механизмов ФСО используется при проведении методов лечения, опирающихся на механизмы биологической обратной связи. Недостаточность результата может целиком реорганизовать действующую ФСО и сформировать новую. ФСО по П.К. Анохину – это комплекс избирательного вовлечения компонентов элементов системы для получения сфо-

курированного полезного результата. Саморегуляция этого процесса является неотъемлемой частью процесса самооздоровления организма, происходящего путем автоматической активизации механизмов саногенеза в ходе излечения.

Болезнь, как правило, затрагивает множество взаимосвязанных ФСО. В связи с этим оценка различных показателей деятельности организма в условиях патологии должна учитывать системную интеграцию физиологических функций. При поражении структур мозга важно определить, какая стадия системной организации нарушена: афферентный синтез, принятие решения, предвидение или оценка достигнутых результатов. Нарушения афферентного синтеза препятствует созданию программы деятельности и модели необходимого результата. При нарушении обратной афферентации от достигаемого результата отсутствует возможность адекватной его коррекции. Это нередко наблюдается у больных с патологическим процессом в лобной доле. Чрезмерная патологически усиленная мотивация и активация системы делают её неуправляемой, а результат её деятельности имеет патологическое значение.

Дезинтеграция в деятельности ФСО возникает при вовлечении в патологический процесс надсегментарных структур вегетативной нервной системы. Центральный вегетативный аппарат представлен на полушарном, мезенцефальном, бульбарном и спинальном уровнях и имеет иерархическую организацию [37].

Однако, структуры ЦНС являются не единственной патологической детерминантой. Установлено, что патологическая система, как патодинамическая интеграция, может охватывать разные ФСО [7]. Эту же роль выполняют и ферменты системы внутриклеточной сигнализации, патологически измененные белки, дизрегуляторно- или мутационноизмененные гены.

С позиций теории функциональных систем реабилитационные мероприятия выступают в роли эффективного внешнего звена, активизирующего функции самоорганизованных ФСО. Методология *теории здоровья человека* (ТЗЧ) А.Н. Шапошникова значительно опирается на теорию ФСО и расширяет её [4,32]. Ключевым понятием ТЗЧ является категория «здоровье».

Человек по сути своей природы самодостаточен и содержит в себе всё, чтобы самостоятельно и полноценно осуществлять все свои функции, нормально жить и развиваться в социуме. Эта самодостаточность закреплена генетически эволюцией. Анализируя жизнь человека через призму здоровья, мы видим присущее ему *интегральное свойство самооздоровления*.

Науки о человеке пока не пришли к одному обобщающему понятию, охватывающему все механизмы самовосстановления и самооздоровления человека. Методология разработки ТЗЧ рассматривает человека целостно. Принцип целостности требует наличия в понятийном аппарате ТЗЧ обобщающего понятия, содержащего системную суть всех механизмов самовосстановления и самооздоровления человека. Логично считать здоровье таким обобщающим интегральным понятием в рамках ТЗЧ. В соответствии с этим предложено следующее определение понятия здоровья: ***Здоровье** – это внутренне присущая человеку самодействующая самодостаточная интегральная способность полноценно функционировать и самовоспроизводиться на клеточном, тканевом, органном, организменном, психическом, социальном и духовном уровнях.* Здоровье, как интегральная способность к самооздоровлению, основана на самоорганизованном действии механизмов

саморегулирования, самоуправления, самозащиты, саногенеза и гомеостаза. Здоровье обеспечивает человеку целостность самовосстановления и самооздоровления после нагрузок, травм и болезней.

Здоровье – это *интегральная* способность целостного живого организма, а не его специализированная подсистема, функция или группа функций. Здоровая жизнь может рассматриваться, как «онтогенез здоровья» от зачатия до смерти. Онтогенез здоровья – это онтогенез самодостаточного функционирования, восстановления и воспроизводства всех механизмов самооздоровления на базе самоорганизации. Онтогенез здоровья человека основан на самоорганизации. Нельзя понять здоровье и его эволюцию, не понимая, что такое самоорганизация и как она работает.

В основе создания ТЗЧ лежит аксиоматический подход. Его специфика позволила обобщить и систематизировать новейшие данные генетики, физиологии, неврологии, социологии здоровья, биофизики, квантовой теории информации и других наук. Это позволило ввести ряд новых понятий и разработать теоретический критерий выбора факторов, полностью определяющих здоровье человека [4,34]. Суть критерия в том, что это *минимальный набор незаменимых факторов, полностью определяющих здоровье человека*. В ТЗЧ обоснована в первом приближении гипотеза о 12 базисных факторах, полностью определяющих здоровье человека.

Использование базисных факторов дает мощный синергетический эффект, которого не может дать часть факторов здоровья. Это относится и к факторам здорового образа жизни, на которые ориентирована первичная и вторичная профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому перспективным направлением нейрореабилитации является мотивация пациента к овладению приемов самооздоровления на основе всех базисных факторов здоровья.

Таким образом, интеграция теории функциональных систем и теории здоровья человека может быть перспективным подходом в развитии нейрореабилитологии.

Заключение. Понимание структурно-функциональных перестроек, происходящих в организме при церебральных поражениях, анализ клинических особенностей течения заболевания позволяют совершенствовать методы нейрореабилитации, структурировать МДРК. Наряду с возникающими патогенетическими процессами в организме функционируют самоорганизованные механизмы саногенеза. Они самодостаточны и немедленно «включаются» автоматически после возникновения очага поражения. Их эффективность существенно возрастает при осознанном участии в процессе реабилитации самого больного и применяемых адекватных реабилитационных методик. Таким образом, оптимальное сочетание механизмов самооздоровления с лечебными и реабилитационными мероприятиями при активном участии самого пациента может наиболее эффективно обеспечивать процесс его выздоровления.

Список источников

1. Иванова Г.Е. Вступительное слово «Нейрореабилитация 2020». XII Международный Конгресс 15-16.10.2020 года, Москва.
2. Аухадеев Э.И., Иванова Г.Е., Бодрова Р.А. Методология медицинской реабилитации на основе современных представлениях науки о сложных саморазвивающихся системах. Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VII международного конгресса "Нейрореабилитация — 2015" (Москва, 9–10 июня 2015г.) М., 2015. 418 с.

3. Joseph A. Goldman & Kenneth D. Poss. Gene regulatory programmes of tissue regeneration. //Nature Reviews Genetics volume 21, pages511–525(2020).
4. Шапошников А.Н, Шапошников С.А. Аксиоматическая теория здоровья человека. Материалы XV Всероссийск. н-практич. конф. с межд. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения». СПб, 19-20 .11. 2020. СПб, 2020. С.1294-1302.
5. Медведев, А. С. Основы медицинской реабилитологии Минск : Беларус. навука, 2010. 434 с.
6. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. СПб.: Политехника, 2006. 607 с.
7. Дизрегуляторная патология нервной системы / Е.И.Гусев, Г.Н.Крыжановский и др.; Под ред. Е.И.Гусева, Г.Н.Крыжановского. М.: ООО «Мед. Информационное агенство», 2009. 512 с.
8. Тибекина Л.М. и др., Медицинская реабилитация на втором этапе маршрутизации больных с ОНМК в Клинике восстановительной медицины СПбГУ /Тибекина Л.М., Шевченко Ю.В., Сергеева Т.В., Авдеев В.В./Материалы конф. «Здоровье–основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения» -Труды VIII Всероссийск. н-практич. конф. с междунаrodn. участием.СПб, 2013.С.436-438.
9. Реабилитация больных в острейшем и остром периодах инсульта: учеб. пособие / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. 75с.
10. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age//J. Neural Transm. 2005. Vol. 112. P. 3—27.
11. Agnati L.F., Guidolin D., Fuxe K. The brain as a system of nested but partially overlapping networks. Heuristic relevance of the model for brain physiology and pathology//J Neural Transm. 2007. Vol. 114. P. 3—19.
12. Butefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke//Neuroscientist. 2004. Vol. 10. P.163—173.
13. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex// Brain. 2001. Vol. 124. P. 1171—1181.
14. Гусев Е.И, Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004. 3. С. 73-79.
15. Drachman D.A. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease // Neurology. 2006. Vol 67. P.1340—1352.
16. Gage F.H. Structural plasticity of the adult brain. Dialog // Clin. Neurosci.2004. Vol 6 (2).P. 135—141.
17. Ozen I., Boix J., Paul G. Perivascular mesenchymal stem cells in the dult human brain: a future target for neuroregeneration // Clinical and Translational Medicine 2012. Vol. 1. P. 30.
18. Curtis M. A., Kam M., Faul R. L. M. Neurogenesis in humans // Eur. J. Neuroscience. 2011. Vol. 33. P. 1170—1174.
19. Nakatomi H., Kuriu T., Okabe S. et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors // Cell. 2002. Vol. 110. P. 429–441.
20. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина,1997.352с.
21. Магаева С.В. Георгий Николаевич Крыжановский, ученый и гражданин. М.: Изд-во МИОО, 2007. 154 с.

22. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б., Тихоной Е.В. Реабилитация в неврологии: Учебное пособие. М., 2000.
23. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта // Рус. мед. журнал. 2003.11. 25.С. 1390—1394.
24. Hachinski V. Stroke: implementing a global agenda II // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). Спецвыпуск. 2007. С. 73.
25. Nudo R.J., Wise B. et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct // Science. 1996. Vol. 272. P.1791—1794.
26. Lieper T.J., Baudt H., Miltner W.H. at al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans // Stroke. 2000a. Vol.31.P. 1210-1216.
27. Lieper T.J. Motor cortex excitability in stroke before and after constrain- induced movement therapy // Cogn. Beha v.Neurol. 2006. Vol.19 (Suppl.1). P.41-47.
28. Дамулин И.В., Кононенко И.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом // Клин. геронтология. 2007. С. 42—49.
29. Grotta J.C., Noser E.A., Ro T. et al. Constraint-induced movement therapy // Stroke. 2004. Vol.35. (Supp.1). P. 2699—2701.
30. Тибеккина Л.М. Ранняя нейрореабилитация у больных с ИИ разного возраста/ Материалы конференции с межд. участием «Биопсихосоциальные подходы в реабилитации больных» 22-23 мая 2015 г. С.83-84.
31. Тибеккина Л.М., Басанцова Н.Ю. Особенности течения ишемического инсульта у лиц разного возраста. В материалах конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы у лиц пожилого возраста» Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2015. Том 5. № 3 [© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2015 www.medconfer.com 183 ID: 2015-03-23-A-5265 с.183-184
32. Шапошников А.Н, Шапошников С.А Теория здоровья человека (Аксиомы теории здоровья человека). Москва-Осло, 2018, 13 с.
33. Субботина О.П., Чарыева Г.Ш., Тибеккина Л.М. Клинико-нейропсихологические особенности больных эпилепсией в послеоперационном периоде. Материалы 1 Междунар.Конгресса «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика» 5-6 апреля СПб, 2022. С.339-340.
34. Шапошников А.Н, Шапошников С.А. Системное оздоровление (практическое пособие на основе двенадцати базисных факторов оздоровления).М. «Новое время», 2014 г.123 с.
35. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина,1975. 477 с
36. Судаков К.В. Системное построение функций человека. М.: ИНФ им. П.К.Анохина. РАМН, 1999. 15 с.
37. Басанцова Н.Ю., Тибеккина Л.М., Шишкин А.Н, Роль вегетативной нервной системы в развитии церебродикардальных нарушений/ Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2017. Т.117, №11. С. 153-160.

Сведения об авторах

Тибеккина Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор; lmtibekina@mail.ru

Шапошников Александр Николаевич, кандидат экономических наук, доцент; zdravoslovru@gmail.com

УДК 613.633

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА РАБОТНИКОВ ПЫЛЕОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

Шеенкова М.В., Павлюк О.А., Истомин А.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека, Мытищи, Россия, sheenkovamv@fferisman.ru

Аннотация. Рассмотрены особенности питания и формирования метаболического синдрома работников пылеопасных производств. Актуальность выбранной темы обусловлена прогрессированием распространенности метаболического синдрома как среди популяции в целом, так и среди работников вредных производств.

Цель исследования – гигиеническая оценка фактического питания работающих промышленных предприятий различных возрастных групп с позиций риска развития метаболического синдрома.

Обследованы 64 рабочих, разделены на две группы: в первую группу вошли лица от 30 до 44 лет (28 человек), во вторую – лица в возрасте от 45 до 60 лет (36 человек). Проводилась оценка фактического питания, антропометрия, измерение артериального давления, определение гликемического профиля и липидного спектра.

Фактическое питание работников пылеопасных производств является несбалансированным. В первой группе определялось достоверное увеличение риска метаболического синдрома в связи с употреблением алкоголя, превышением нормы добавленного сахара. Во второй группе риск метаболического синдрома возрастал за счет избыточного количества общих жиров и дефицита пищевых волокон.

Указанное требует дальнейшего изучения для разработки эффективных мер профилактики.

Ключевые слова: метаболический синдром; фактическое питание работающих; антропометрия, промышленные аэрозоли; лечебно-профилактическое питание.

FEATURES OF THE NUTRITIONAL STATUS OF WORKERS OF DUST-HAZARDOUS INDUSTRIES

Sheenkova M.V., Pavlyuk O.A., Istomin A.V.

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman" of the Federal Service
for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Mytishchi,
Russia, sheenkovamv@fferisman.ru

Abstract. The features of nutrition and the formation of the metabolic syndrome of workers of dust-hazardous industries are considered. The relevance of the chosen topic is due to the progression of the prevalence of metabolic syndrome both among the general population and among workers of harmful industries.

The aim of the study is a hygienic assessment of the actual nutrition of working industrial enterprises of various age groups from the standpoint of the risk of developing metabolic syndrome.

64 workers were examined, divided into two groups: the first group included persons from 30 to 44 years old (28 people), the second – persons aged 45 to 60 years (36 people). The assessment of actual nutrition, anthropometry, measurement of blood pressure, determination of glycemic profile and lipid spectrum were carried out.

The actual nutrition of workers of dust-hazardous industries is unbalanced. In the first group, a significant increase in the risk of metabolic syndrome was determined due to alcohol

consumption, excess of the norm of added sugar. In the second group, the risk of metabolic syndrome increased due to excessive amounts of total fats and dietary fiber deficiency.

This requires further study to develop effective preventive measures.

Keywords: metabolic syndrome; actual nutrition of workers; anthropometry, industrial aerosols; therapeutic and preventive nutrition.

Введение. В современных условиях большое внимание уделяется коморбидности в профпатологии, вопросам раннего выявления и профилактики производственно-обусловленных и общих заболеваний работающих во вредных и опасных условиях труда [1,2,3,4]. По причине высокой распространенности и доказанной ассоциации с субклиническим поражением жизненно важных органов, выявление метаболического синдрома (МС) имеет приоритетное значение для своевременной профилактики осложнений [5]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность страдающих метаболическим синдромом существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие метаболического синдрома в 3-6 раз повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии [6]. В ряде исследований отмечено увеличение частоты развития метаболического синдрома при пылевой патологии респираторного тракта. Обсуждаются данные о том, что ожирение, являющееся основным компонентом метаболического синдрома, можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний: бронхиальной астмы, вибрационной болезни, сердечно-сосудистой патологии [7,8,9].

Общепризнана значимость фактического питания в патогенезе метаболического синдрома [10,11,12]. В связи с быстрым экономическим развитием и урбанизацией существенно меняются образ жизни и пищевое поведение, что приводит к росту абдоминального ожирения, кардиоваскулярных и обменных заболеваний. Одновременно с этим, отмечается полиморбидность метаболических нарушений, зависимость от этнических, половых, возрастных характеристик. В ходе эпидемиологических исследований выявлено, что метаболический синдром распространен неравномерно в популяции. В целом распространённость МС в Российской Федерации составляет 20-40%, в возрастной группе 45-65 патология встречается в 30-45% [13,14,15].

Изучение патогенетической зависимости формирования метаболического синдрома от особенностей питания различных возрастных групп работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей актуально для совершенствования терапевтических мероприятий, в частности изменения стереотипов пищевого поведения и совершенствования рациона лечебно-профилактического питания

Цель исследования. Гигиеническая оценка фактического питания работающих промышленных предприятий различных возрастных групп с позиций риска развития метаболического синдрома.

Материал и методы. В условиях Института общей и профессиональной патологии ФНИЦ им. Ф.Ф. Эрисмана обследованы 64 рабочих горнодобывающей и машиностроительной промышленности, подвергавшихся воздействию фиброгенной пыли с превышением предельно допустимой концентрации. Средний возраст обследованных составил $51,0 \pm 8,7$ года, средний стаж работы – $18,4 \pm 6,9$

года. Все обследованные, представители мужского пола, относились к третьей группе физической активности, коэффициент физической активности 1,9. Критериями исключения из исследования являлись: возраст моложе 30 и старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкологических, гематологических патологий.

Обследованные разделены на две группы с учетом возраста. В первую группу вошли лица 30–44 лет (28 человек), во вторую группу лица в возрасте 45–60 лет (36 человек).

Проведена гигиеническая оценка состояния фактического питания, информация сопоставлялась с нормальными значениями потребления, изложенными в МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Клинические исследования включали антропометрию с измерением окружности талии (ОТ), определение артериального давления (АД) аускультативным методом. Лабораторные исследования включали показатели липидного спектра, уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды.

Критерии метаболического синдрома определены в соответствии с национальными рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Основным критерием является абдоминальное ожирение (увеличение ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин). К дополнительным критериям относятся: артериальная гипертензия (АГ) – повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., липопротеиды низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение липопротеидов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин, глюкоза крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $<7,0$ ммоль/л, глюкоза крови через 2 часа после еды $\geq 7,8$ ммоль/л и $<11,1$ ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных. [6].

Статистический анализ проводился с применением программы Microsoft Excel 2013 AtteStat 9.2. Нормальность распределения измеряемых переменных определена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Вычислялись значения средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Изучение связи между двумя признаками проводилось методом корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Оценка силы корреляционной связи проводилась с использованием таблицы Чеддока. Связь между фактором риска и исходом оценивалась по показателю отношения шансов (ОШ), рассчитанному с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Обследование выполнено с соблюдением этических стандартов в соответствии с положением об Этическом комитете ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора.

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ФБУН «ФНЦГ им.Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора в соответствии с положением об этическом комитете Института (Протокол № 6 от 22.07.2022). От всех участников было получено добровольное информированное согласие.

Результаты. При интерпретации показателей фактического питания выявлено, что рацион 35,7 % обследованных 1 группы и 50 % обследованных 2 группы

превышал норму физиологической потребности по калорийности. Соблюдали рекомендованную энергетическую ценность рациона 64,3% лиц 1 группы, 50 % лиц 2 группы. Отмечалась слабая теснота связи между калорийностью рациона и ОТ ($r=0,12$ для 1 группы, $r=0,14$ для 2 группы), и отсутствие достоверного повышения риска развития метаболического синдрома при превышении энергетической потребности (ОШ= 0,98, ДИ=0,46-1,95, $p>0,05$ для 1 группы, ОШ= 1,05, ДИ=0,43-2,79, $p>0,05$ для 2 группы).

При оценке содержания белков в рационе выявлено, что у 39,3 % респондентов 1 группы и 41,7% респондентов 2 группы потребление белков было в пределах физиологической нормы. Недостаточное потребление белков встречалось в 60,7 % и в 58,3% случаев среди лиц 1 и 2 группы соответственно. При обследовании лиц 1 и 2 группы отмечалась слабая теснота связи между дефицитом содержания белков в рационе и ОТ ($r=0,07$ для 1 группы; $r=0,06$ для 2 группы), отсутствие достоверного повышения риска развития метаболического синдрома при недостаточном потреблении белков (ОШ= 0,91, ДИ=0,45-1,89, $p>0,05$ для 1 группы, ОШ=0,97, ДИ=0,48-2,05, $p>0,05$ для 2 группы).

Уровень потребления жиров превышал физиологическую норму в 42,8 % случаев среди обследованных 1 группы, в 75 % случаев среди обследованных 2 группы. Содержание жиров в рационе лиц 1 и 2 групп соответствовало норме в 57,2 % и 25 % случаев соответственно. В 1 группе отмечалась слабая связь между потреблением жиров и ОТ ($r=0,18$) и отсутствие достоверно значимого увеличения риска развития метаболического синдрома при увеличении употребления жиров (ОШ=0,98, ДИ=0,75-4,02, $p>0,05$). Во 2 группе определялась умеренная прямая корреляционная связь между содержанием жиров в рационе и ОТ ($r=0,34$) и достоверное возрастание риска развития метаболического синдрома при повышении употребления жиров (ОШ=2,1, ДИ=1,15-3,25, $p<0,05$).

При оценке употребления общих углеводов в питании респондентов выявлено, что у 10,7 % обследованных 1 группы и 13,9% обследованных 2 группы количество углеводов превышало физиологическую норму потребления, у 89,3 % лиц 1 группы и 86,1% лиц 2 группы потребление углеводов соответствовало физиологическим потребностям. Отмечалась слабая теснота связи между повышением уровня потребления общих углеводов и ОТ ($r=0,13$ для 1 группы, $r=0,09$ для 2 группы) и отсутствие достоверного повышения риска развития метаболического синдрома при увеличении употребления общих углеводов (ОШ=0,6, ДИ=0,19-2,3, $p>0,05$ для 1 группы и ОШ=0,16, ДИ=0,08-2,82, $p>0,05$ для 2 группы).

Употребление добавленного сахара среди 67,9 % респондентов 1 группы и 41,7 % респондентов 2 группы превышало физиологическую норму, 32,1% лиц 1 группы и 58,3% лиц 2 группы не превышали рекомендованное содержание добавленного сахара в рационе. Среди обследованных 1 группы отмечалась средняя теснота корреляционной связи между повышенным потреблением добавленного сахара ($r=0,55$) и ОТ, статистически значимое повышение риска развития метаболического синдрома при превышении нормы содержания добавленного сахара в рационе (ОШ=2,4 ДИ=1,7-11,2, $p<0,05$), во 2 группе теснота корреляционной связи между содержанием в рационе добавленного сахара и ОТ слабая ($r= 0,27$), не выявлено достоверно значимого возрастания риска метаболического синдрома при увеличении добавленного сахара в рационе питания (ОШ=0,72 ДИ=0,36-1.45, $p>0,05$).

При анализе включения в рацион некрахмальных полисахаридов (пищевых волокон) у 67,9% лиц 1 группы и 91,6% лиц 2 группы определялось недостаточное восполнение физиологической потребности в данном нутриенте, у 32,1% обследованных 1 группы и 8,4% обследованных 2 группы уровень потребления был в норме. Среди работников 1 группы отмечалась слабая теснота связи между недостатком пищевых волокон и ОТ ($r=0,29$), не выявлено повышения риска развития метаболического синдрома при дефиците пищевых волокон в рационе (ОШ= 0,4, ДИ=0,2-2,84, $p>0,05$). Во 2 группе определялась средняя теснота связи между дефицитом пищевых волокон и ОТ ($r=0,51$) и статистически значимое возрастание риска метаболического синдрома (ОШ=2,9, ДИ= 1,23-3,75, $p<0,05$) при уменьшении количества пищевых волокон в питании.

Алкоголь (этиловый спирт) употребляли 71,4% обследованных 1 группы и 47% обследованных 2 группы, 28,6% лиц 1 группы и 52,8% лиц 2 группы воздерживались от употребления алкогольных напитков. В 1 группе отмечена средняя теснота связи между включением в рацион напитков, содержащих этиловый спирт и ОТ ($r=0,34$), выявлено статистически значимое повышение риска развития метаболического синдрома при употреблении этилового спирта (ОШ=2,8, ДИ=1,16-5,25 $p<0,05$). Во 2 группе определялась слабая теснота связи между употреблением алкоголя и ОТ ($r=0,25$) и статистически незначимая достоверность возрастания риска развития метаболического синдрома (ОШ=0,72, ДИ=0,45-3,3, $p>0,05$).

Обсуждение. Фактический рацион рабочих пылеопасных профессий не соответствует нормам физиологических потребностей организма в пищевых веществах и энергии. Полученные данные свидетельствуют о превышении рекомендованной энергетической ценности, норм потребления жиров, углеводов, добавленного сахара, дефиците белков и пищевых волокон у значительного числа обследованных. Приоритетными факторами риска развития метаболического синдрома среди возрастной группы 30-44 лет, согласно полученным авторами данным, является излишнее потребление добавленного сахара, употребление алкогольных напитков. Среди лиц в возрасте от 45 до 60 лет отмечено достоверное повышение вероятности метаболического синдрома при избыточном содержании жиров и дефиците пищевых волокон в рационе.

Выявленные закономерности могут быть связаны с особенностями пищевого поведения лиц различных возрастов, изменениями основного обмена, неоднородностью процентного содержания метаболически активных тканей среди обследованных.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии возрастных особенностей взаимосвязи фактического питания с развитием абдоминального ожирения и метаболического синдрома работающих пылеопасных профессий. Выявленные закономерности требуют дальнейшего изучения с применением многофакторного анализа для разработки эффективных мер алиментарной профилактики сердечно-сосудистых нарушений и сахарного диабета 2 типа.

Список литературы

1. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Кузьмин С.В., Май И.В. Приоритеты научной поддержки деятельности санитарно-эпидемиологической службы в области гигиены:

поиск ответов на известные угрозы и новые вызовы. Анализ риска здоровью. 2021; (1): 4-14, DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.01.

2. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья сотрудников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей. Анализ риска здоровью. 2017; (4): 83-90. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.09.

3. Базарова Е.Л., Рослый О.Ф., Ошеров И.С., Рослая Н.А., Тартаковская Л.Я., Лихачева Е.И. Распространённость общесоматической патологии у работников металлургического предприятия. Гигиена и санитария. 2017; 96(12): 1167-1171. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1167-1171.

4. Ильиных М. В. Особенности сочетанной патологии при пылевых заболеваниях легких. Здоровоохранение Российской Федерации. 2011; (4): 58

5. Соснова Е.А. Метаболический синдром. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3 (4): 172—180. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>

6. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишуга А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(5): 757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 4.1)

7. Данилова Ю.В., Турчанинов Д.В., Ефремов В.М. Факторы риска возникновения алиментарно-зависимых заболеваний у отдельных групп работников металлургического производства и разработка мер профилактики. Анализ риска здоровью. 2017; (1): 91–97. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.10

8. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями. Международный эндокринологический журнал. 2011; 36 (4): 154-160.

9. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Метаболический синдром при профессиональных заболеваниях органов дыхания. Медицина труда и промышленная экология. 2018; (12): 8-12. DOI:10.31089/1026-9428-2018-12-8-13.

10. Тутельян В.А. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство. М.: Гэотар; 2020: 22-30.

11. Истомин А.В., Сааркоппель Л.М. Современные гигиенические проблемы фактического питания населения. Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». Минск, 2021.- С.289-292

12. Русаков В.Н., Истомин А.В., Румянцева Л.А., Ветрова О.В., Михайлов И.Г., Ведилина М.Т. Развитие фундаментальных и прикладных исследований в области гигиены питания (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021.- т.100.-№9 – С.991-997

13. Мухамедов А.М-Т., Орозматов Т.Т., Мадаминов Ж.Б., Абдыманап Кызы А., Чубашева Н.Д. Этнические, половые и возрастные аспекты метаболического синдрома. The Scientific Heritage. 2021; 64 (2): 27-35.

14. Русаков В.Н., Истомин А.В., Сеницына О.О., Яцына И.В., Турбинский В.В., Труфанова Н.Л., Ведилина М.Т. Изучение образа жизни работающих во вредных условиях труда. Материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения – 2021». М., 2021.- С.362-367

15. Яцына И.В., Истомин А.В., Сааркоппель Л.М. Опыт комплексирования гигиенических и клинических исследований по проблеме питания работающих во вредных условиях труда. Сборник статей научно-практической конференции

с международным участием «Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда». Омск, 2020. – С. 331-335.

Сведения об авторах

Шеенкова Мария Викторовна, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением Института общей и профессиональной патологии им. академика РАМН А.И. Потапова «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; 141014, Мытищи, ул. Семашко, д.2, e-mail: sheenkovamv@fferisman.ru; телефон для связи 8(903)6187586

Истомин Александр Викторович, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; 141014, Мытищи, ул. Семашко, д.2 e-mail: istominav@fferisman.ru;

Павлюк О.А., младший научный сотрудник Института общей и профессиональной патологии им. академика РАМН А.И. Потапова «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; 141014, Мытищи, ул. Семашко, д.2, e-mail: pavliukoa@fferisman.ru

УДК 616-008.6

СИНДРОМ БРАДИЭНТЕРИИ

Шемеровский К.А.¹, Кантемирова Р.К.², Селивёрстов П.В.³

¹ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Медико-социальный институт»,

² ФГБУ Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта,

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Санкт-Петербург, Россия
constshem@yandex.ru

Аннотация. Синдром брадиэнтерии характеризуется 7 основными симптомами. 1 – замедление регулярности циркадианного ритма кишечника при частоте эвакуаторной функции ниже 7 раз в неделю. 2 – аритмия околосуточного ритма дефекации. 3 – отсутствие ежедневной привычки к утреннему опорожнению кишечника. 4 – употребление слабительных средств. 5 – повышением риска возникновения артериальной гипертензии. 6 – повышение риска возникновения ожирения. 7 – понижение уровня качества жизни. Представление о синдроме брадиэнтерии позволило создать новую частотную классификацию стадий тяжести констипации (запора). Первая стадия констипации (лёгкая) характеризуется частотой дефекации 5-6 раз в неделю. Вторая стадия запора (умеренная) характерна для частоты стула 3-4 раза в неделю. Третья стадия констипации (тяжелая) проявляется частотой дефекации 1-2 раза в неделю. Установлено, что две первые стадии запора, которые в настоящее время не диагностируются, встречались почти в 10 раз чаще третьей стадии. Предложенная частотная классификация стадий тяжести констипации может способствовать самой ранней диагностике синдрома брадиэнтерии как одного из ключевых инициирующих факторов риска артериальной гипертензии и ожирения. Чем ниже частота дефекации, тем выше риск тревоги и депрессии. Приём слабительных средств начинается на первой стадии брадиэнтерии, повышается на её второй стадии и достигает максимума на третьей стадии брадиэнтерии. Показано, что преобразование синдрома брадиэнтерии (с помощью дополнительной гидратации минеральной водой) в физиологически оптимальную эуэнтерию сопровождается повышением уровня качества жизни.

Ключевые слова: синдром брадиэнтерии, эуэнтерия, циркадианный ритм дефекации, артериальная гипертензия, ожирение, качество жизни.

BRADYENTERIA SYNDROME

Shemerovsky K.A.¹ Kantemirova R.K.², Seliverstov P.V.³

¹ Private Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg Medical and Social University",

² Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center for Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht ,

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov St. Petersburg, Russia; constshem@yandex.ru

Abstract. Bradyenteria syndrome is characterized by 7 main symptoms: 1 – Slowing of the regularity of the circadian rhythm of the intestine with the frequency of evacuation function below 7 times a week; 2 – arrhythmia of the circadian rhythm of defecation; 3 – lack of daily habit of morning bowel movement; 4 – use of laxatives; 5 – increased risk of hypertension; 6 – increased risk of obesity; 7 – a decrease in the level of quality of life. The idea of bradyenteria syndrome allowed us to create a new frequency classification of the stages of severity of constipation. The first stage of constipation (mild) is characterized by a frequency of defecation 5-6 times a week. The second stage of constipation (moderate) is characteristic of the frequency of stools 3-4 times a week. The third stage of constipation (severe) is manifested by the frequency of defecation 1-2 times a week. It was found that the first two stages of constipation, which are currently not diagnosed, were almost 10 times more common than the third stage. The proposed frequency classification of constipation severity stages can contribute to the earliest diagnosis of bradyenteria syndrome as one of the key initiating risk factors for hypertension and obesity. The lower the frequency of defecation, the higher the risk of anxiety and depression. The intake of laxatives begins at the first stage of bradyenteria, increases at its second stage and reaches a maximum at the third stage of bradyenteria. It is shown that the transformation of bradyenteria syndrome (with the help of additional hydration with mineral water) into physiologically optimal euenteria is accompanied by an increase in the quality of life.

Keywords: bradyenteria syndrome, euenteria, circadian rhythm of defecation, arterial hypertension, obesity, quality of life.

Введение. В последние годы в гастроэнтерологии сложилась парадоксальная ситуация в отношении функционирования кишечника. С одной стороны, с физиологической точки зрения, эвакуаторная функция кишечника является фундаментальным циркадианным ритмом с периодом около 24 часов и с частотой дефекации не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия – правильный околосуточный ритм кишечника) [1-3]. С другой стороны, с точки зрения Римских критериев-IV (2016 г) функциональных расстройств кишечника [4-6], дефекация с частотой стула 3 раза в неделю определяется как вариант нормы (а критерием нарушения функции кишечника считается частота стула – менее 3 раз в неделю). Остаётся не совсем ясным вопрос о том, является ли частота стула 5-6 раз в неделю и 3-4 раза в неделю вариантом нормы или патологии. Однако по определению Роберта Хегглина «Запор – это отсутствие дефекации в течение 24 часов» [7]. Целью данной работы было выяснение вопроса о том, является ли частота дефекации в диапазоне 3-4 и 5-6 раз в неделю вариантом нормы или такая нерегулярная и замедленная частота – является вариантом патологии.

Материалы и методы. Исследование выполнено с помощью метода «Хроноэнтерография» (недельного мониторинга и регистрации циркадианного ритма энтеральной эвакуаторной функции) [1-3]. Обследовано более 2500 медицинских работников (66% женщин) в возрасте от 24 до 75 лет. Регулярный ритм энтеральной функции при частоте стула не ниже 7 раз в неделю обозначали новым термином «Эуэнтерия». Нерегулярный замедленный ритм энтеральной эвакуаторной активности при частоте стула ниже 7 раз в неделю (1-2, 3-4, 5-6 раз в неделю) определяли новым термином «Брадиэнтерия». Выделяли три стадии развития синдрома Брадиэнтерии. Первая стадия Брадиэнтерии (лёгкая) определялась по частоте стула 5-6 раз в неделю. Вторая стадия Брадиэнтерии (умеренная) выявлялась по частоте дефекации 3-4 раза в неделю. Третья стадия Брадиэнтерии (тяжелая) характеризовалась частотой стула 1-2 раза в неделю [8, 9]. Исследование возможности перевода пациентов из состояния Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии проводили у трёх групп пациентов: у молодых (в возрасте 24-29 лет), у пациентов среднего возраста (27-41 год) и у пожилых пациентов (62-84 года). Склонность к приёму слабительных средств определяли анамнестически по самоотчёту пациентов. Выраженность тревоги и депрессии определяли по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Уровень качества жизни определяли как высокий при уровне 80-100% от оптимального, умеренный – при уровне 50-70% от оптимального и низкий – при уровне ниже 50% от оптимального.

Результаты. Из 2501 обследованных лиц 56% обладали Эуэнтерией, а 44% – Брадиэнтерией. Установлено, что «Лёгкая» стадия Брадиэнтерии имела место в 27% случаев, «Умеренная» стадия Брадиэнтерии обнаружена у 13% обследованных лиц, а «Тяжелая» стадия – у 4% лиц [10, 11].

Показано, что первая и вторая стадии Брадиэнтерии (27% и 13% = 40% случаев), которые до настоящего времени ранее не диагностировались, встречались практически в 10 раз чаще, чем третья стадия Брадиэнтерии (4% случаев).

Сравнительный анализ четырёх основных факторов регулярности циркадианного ритма стула показал, что относительный парциальный вклад питания в регулярность ритма дефекации составляет 15% общего вклада. Значимость двигательной активности для регулярности ритма стула составила 18% общего вклада. Относительная роль полноценного периода сна в регулярность ритма дефекации составила 19% общего вклада в эту регулярность. Значимость своевременности акта дефекации (наличие именно утренней привычки к ежедневному опорожнению кишечника) для регулярности циркадианного ритма дефекации составила 48% общего вклада. Следовательно, вклад наличия утренней кишечной привычки в регулярность ритма кишечника (48%) соизмерим с суммарным вкладом питания, движения и сна ($15\% + 18\% + 19\% = 52\%$) вместе взятым. Поэтому ключевым механизмом восстановления циркадианного ритма дефекации является неукоснительное соблюдение кишечной привычки (Bowel Habit) именно к реализации акта дефекации в утренние часы.

Данное положение согласуется с Клиническими Рекомендациями (Стандартами ведения больных), в которых указано, что для устранения констипации (запора) необходимо «Восстановление регулярности акта дефекации по утрам после завтрака» [6].

Предложена новая ЧАСТОТНАЯ Классификация стадий тяжести Брадиэнтерии (запора):

1-я стадия (Лёгкая Брадиэнтерия) – при частоте энтерального ритма 5-6 раз в неделю;

2-я стадия (Умеренная Брадиэнтерия) – при частоте энтерального ритма 3-4 раза в неделю;

3-я стадия (Тяжелая Брадиэнтерия) – при частоте энтерального ритма 1-2 раза в неделю.

Следует учесть, что 1-я и 2-я стадии тяжести Брадиэнтерии ранее никто не диагностировал, так как Римские критерии функционального запора (констипации) предлагали ставить диагноз «Констипация» только при частоте дефекации ниже 3-х раз в неделю (1-2 раза в неделю).

Сравнительный анализ риска ожирения в зависимости от регулярности ритма дефекации показал существенные различия этого риска у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом стула. Оказалось, что у лиц с регулярным ритмом кишечника (с Эуэнтерией при частоте стула не ниже 7 раз в неделю) риск ожирения составил 7%. Однако, у лиц с нерегулярным ритмом дефекации (с наличием Брадиэнтерии при частоте стула 2-6 раз в неделю) риск ожирения составил 24%. Следовательно, синдром Брадиэнтерии повышает риск возникновения ожирения в 3,4 раза [12].

Сравнительный анализ встречаемости артериальной гипертензии у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом дефекации позволил выявить существенную разницу такой встречаемости у лиц с Эуэнтерией и у пациентов с Брадиэнтерией. Показано, что среди лиц с Эуэнтерией встречаемость артериальной гипертензии составила 12%. Однако, у пациентов с наличием синдрома Брадиэнтерии встречаемость артериальной гипертензии была существенно выше и составила 34%. Следовательно, синдром Брадиэнтерии повышает вероятность встречаемости артериальной гипертензии почти в 3 раза (в 2,9 раза) [13].

Исследование склонности к приёму слабительных (по признанию самих пациентов) показало, что лица с Эуэнтерией (ритм стула не ниже 7 раз в неделю) не нуждались в приёме слабительных средств. Среди пациентов с «Лёгкой» стадией Брадиэнтерии (ритм дефекации 5-6 раз в неделю) выявлено 13% пациентов, принимавших слабительные средства. Среди пациентов с «Умеренной» стадией Брадиэнтерии (стул 3-4 раза в неделю) выявлено 30% пациентов, принимавших слабительные средства. Среди пациентов с «Тяжелой» стадией Брадиэнтерии (стул 1-2 раза в неделю) было выявлено 64% пациентов, вынужденных принимать слабительные средства [14].

Показано, что у лиц с Эуэнтерией отсутствовали признаки тревоги и депрессии. Среди пациентов с первой стадией Брадиэнтерии тревога и депрессия встречались в 12% случаев. У пациентов со второй стадией Брадиэнтерии тревога встречалась в 33% случаев, а депрессия в 17% случаев. Среди пациентов с третьей стадией Брадиэнтерии тревога встречалась в 57% случаев, а депрессия – в 43% случаев. Следовательно, чем тяжелее стадия Брадиэнтерии, тем чаще встречалась и тревога, и депрессия [15, 16].

Исследование возможности устранения синдрома Брадиэнтерии (замедленный ритм стула) и перевода пациентов в состояние Эуэнтерии (регулярный ежедневный ритм стула) с помощью приёма в течение 7 дней недели по 300 мл лечебно-столовой минеральной воды Билинска Киселка показало различную эффективность такой гидратации в зависимости от возраста пациентов.

Среди 30 молодых пациентов (в возрасте 24-29 лет), принимавших минеральную воду, 20 лиц перешли из состояния Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии. Эффективность дополнительной минеральной гидратации у молодых лиц составила 67%.

Среди 30 пациентов среднего возраста (27-41 год), принимавших минеральную воду, 14 пациентов перешли из состояния Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии. Эффективность дополнительной минеральной гидратации у лиц среднего возраста составила 47%.

Среди 30 пожилых пациентов (62-84 года), принимавших минеральную воду, только 6 больных перешли из состояния Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии. Эффективность дополнительной минеральной гидратации у лиц пожилого возраста составила 20%.

Следовательно, повышение уровня эффективности при дополнительной минеральной гидратации у лиц пожилого возраста, очевидно, требует более продолжительного (почти в 3 раза) приёма минеральной воды для перехода из синдрома Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии [17, 18].

Выводы

1. Скрининг и недельный мониторинг циркадианного ритма дефекации свидетельствует о том, что первые 2 стадии синдрома Брадиэнтерии (которые ранее не диагностировались) встречались почти в 10 раз чаще, чем третья её стадия.

2. Прогрессивное нарастание уровня Тревоги и Депрессии от «Лёгкой», через «Умеренную» к «Тяжелой» стадии Брадиэнтерии свидетельствует о необходимости раннего выявления первой (при частоте стула 5-6 раз в неделю) и второй (при частоте стула 3-4 раза в неделю) стадии Брадиэнтерии, а не только третьей её стадии.

3. Эффективность устранения синдрома Брадиэнтерии и перевод пациентов в состояние Эуэнтерии зависит от возраста, в котором проводится дополнительная минерализация водой Билинска Киселка. У молодых пациентов эффективность восстановления регулярного ритма энтеральной функции (Эуэнтерии) составила 67%, у лиц среднего возраста – 47%, а у пожилых лиц – 20%. Пожилые пациенты нуждаются в более продолжительной гидратации для перевода из синдрома Брадиэнтерии в состояние Эуэнтерии.

Список источников

1. Шемеровский К.А. Хроноэнтерография – мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133. № 5. С. 582-584.

2. Шемеровский К.А. Метод хроноэнтерографии и циркадианная брадиэнтерия. Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24. № 3. С. 53-59.

3. Шемеровский К.А. Хронобиологическая стратегия лечения больных с запорами. С. 804-816. Руководство «Хронобиология и хрономедицина». Под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благонравова. – Москва : РУДН, 2018. – 828 с.

4. Drossman D.A. et al. Rome IV Functional GI Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. – 2016. – N150. P 1257-1261.

5. Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А., Павлов М.В., Орлова Н.В., Атрощенко А.О., Михайлянц Г.С., Фирсова Л.Д. ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР. Методические рекомендации / Москва, 2016. Сер. Практическая гастроэнтерология.

6. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Запор, С. 323-

325. Москва, 2008, Выпуск 2, «ГЭОТАР-Медиа», Гл. редактор – академик РАН В.Т. Ивашкин, 1345 с.

7. Роберт Хэгглин. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. Перевод с немецкого. Под ред. Е. М. Тареева. Изд. «Инженер». Москва, 1993, с. 557.

8. Shemerovskii K.A., Ovsiannikov V.I., Mitreikin V.P. Irregular bowel habit increases the risk of obesity. United European Gastroenterology Journal. 2015. № A504. P.1223.

9. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.:ГЭОТАР-медиа, 2009, 416 с.

10. Шемеровский К.А., Селивёрстов П.В., Бакаева С.Р. Скрининг брадиэнтерии, слабительные и качество жизни. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2020, №5, Том 30, 272, 77.

11. Шемеровский К.А. Хронофизиологические аспекты метаболического синдрома. Профилактическая и клиническая медицина. 2010. № 3-4 (36-37). С. 169-173.

12. Shemerovskii K.A., Ovsiannikov V.I., Mitreikin V.P. Irregular bowel habit increases the risk of obesity. United European Gastroenterology Journal. 2015. № A504. P. 1223.

13. Шемеровский К.А. Брадиэнтерия как предиктор кардиоваскулярной патологии. Трансляционная медицина, 2020, Прил. №2, С.245.

14. Шемеровский К.А., Селивёрстов П.В., Бакаева С.Р. Скрининг брадиэнтерии, слабительные и качество жизни. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2020, №5, Том 30, 272, 77.

15. Шемеровский К.А. Показатели психического здоровья у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом кишечника. Учёные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2013. Т. 20. № 3. С. 68-71.

16. Шемеровский К.А., Фирова Э.М. Уровни тревоги и депрессии у пациентов с метаболическим синдромом. Мед. Акад. Журнал, 2013, спец вып, С 83-84.

17. Шемеровский К.А., Кантемирова Р.К., Селивёрстов П.В., Васильев В.В. Немедикаментозное восстановление ритма стула с помощью натуральной минеральной воды у молодых и пожилых пациентов. Терапия. Приложение к журналу. Сборник тезисов 17 национального конгресса терапевтов с международным участием. Москва, 12-14 октября 2022 года, С. 101-102.

18. Шемеровский К.А., Кантемирова Р.К., Селивёрстов П.В. Синдром брадиэнтерии повышает риск ожирения и артериальной гипертензии. Терапия. Приложение к журналу. Сборник тезисов 17 национального конгресса терапевтов с международным участием. Москва, 12-14 октября 2022 года, С. 102-103.

Сведения об авторах

Шемеровский Константин Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и пропедевтики, ЧОУВО "Санкт-Петербургский Медико-социальный Институт", Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72, Литер А; +7(921) 323 46 99; constshem@yandex.ru

Раиса Кантемировна Кантемирова, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, зав.кафедрой терапии, зав. терапевтическим отделением клиники ФГБУ ФНЦРИ им.Г.А.Альбрехта, профессор кафедры геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, профессор кафедры госпитальной терапии СПбГУ, Санкт-Петербург, тел: +7 921 933 07 99, +7 999 200 47 08; E-mail: terapium@yandex.ru

Селивёрстов Павел Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, 63. моб.тел. +7 (911) 149-40-91; seliverstov-pv@yandex.ru

УДК 616-006.66

**ПОЗДНЯЯ ТОКСИЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ
ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ:
ОБЗОР И ДАННЫЕ НАШЕГО ЦЕНТРА**

*Катаев Н.А.¹, Воробьев Н.А.^{1,2}, Супрун К.С.^{1,2}, Михайлов А.В.^{1,3}, Черкашин М.А.¹,
Березина Н.А.¹*

¹ Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. на данный момент существует множество эффективных методов лечения локализованного рака предстательной железы: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия. При множестве доступных опций радикального лечения важно понимать разницу в профиле токсичности этих методов лечения.

В работе рассмотрена поздняя токсичность при применении ультрагипофракционированной дистанционной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы, так как в настоящее время растет частота применения этого метода лечения в данной группе пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, токсичность, осложнения, стереотаксическая лучевая терапия, конформная лучевая терапия, радиобиологические эффекты.

**LATE TOXICITY IN PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED
WITH HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY:
A REVIEW AND DATA FROM OUR CENTER**

*N.A. Kataev¹, N.A. Vorobyev^{1,2}, K.S. Suprun^{1,2}, A.V. Mikhailov^{1,3}, M.A. Cherkashin¹,
N.A. Berezina¹*

¹ Dr. Berezin Medical Institute, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State University, Medical faculty, St. Petersburg, Russia

³ I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract. There are many effective treatments currently available for localized prostate cancer: radical prostatectomy, radiation therapy and brachytherapy. With the multitude of radical treatment options available, it is important to understand the difference in the toxicity profile of these therapies.

In this work we considered late toxicity in the use of ultrahypofractionated external beam radiation therapy for localized prostate cancer, as the frequency of this method of treatment in this group of patients is increasing at the moment

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, external beam radiation therapy, toxicity, complications, stereotactic radiation therapy, conformal radiation therapy, radiobiological effects.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в Соединенных Штатах [1] и вторым

по распространенности в Европейском Союзе [2]. В Российской Федерации, РПЖ – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в структуре онкологической заболеваемости (2-е место) и смертности (6-е место) среди мужского населения [3,4].

Что касается дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), как метода лечения РПЖ, ранние рандомизированные клинические испытания III фазы начала двухтысячных годов показали улучшение показателей биохимического контроля при лечении локализованного рака простаты с помощью ДЛТ при суммарной очаговой дозы (СОД) свыше 70 Гр, однако, одновременно с этим значительно выростала токсичность данного лечения при эскалации дозы [5,6].

В связи с этим, было предложено несколько стратегий для снижения токсичности, связанной с облучением, например, использование лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT) [7].

Другим подходом стало изменение режима фракционирования дозы – увеличение разовой очаговой дозы (РОД).

Более того, решая проблему эффективности и токсичности лечения, ультрагипофракционирование удобнее для пациентов и логистически выгоднее для загруженных отделений лучевой терапии.

Недостатком данного метода является потенциальное увеличение токсичности при несовершенной ДЛТ. Ранние исследования использования гипофракционированных режимов лечения показали более высокую хроническую токсичность, по сравнению с традиционной ДЛТ. Однако, это могло быть связано с несовершенством определения объемов облучения и доставки дозы [5,6,8]. Огромным скачком к повышению точности определения объемов облучения и органов риска малого таза было внедрение МРТ-топометрии [8].

Появление современных конформных методов доставки дозы и продвинутых методов визуализации органов малого таза [8] позволило адаптировать ДЛТ к индивидуальным анатомическим особенностям пациента, совместив преимущества от современных методов доставки дозы, методов визуализации мишени и органов риска, а также от использования радиобиологических особенностей рака предстательной железы. В данный момент рекомендациями фактически унифицирован подход, объединяющий преимущества современных методов доставки дозы и радиобиологических особенностей РПЖ [8,9,10].

При лечении онкологического заболевания не менее важен контроль за заболеванием. Так для данных пациентов различные методы лечения на современном этапе развития имеют сходные онкологические результаты, в частности биохимическую безрецидивную выживаемость, однако, разные методы лучевой терапии и хирургическое лечение обладают различными профилями токсичности, а также рисками, связанными непосредственно с вмешательством. Для более правильного междисциплинарного взаимодействия и корректного, понятного всем участникам процесса, описания токсичности лечения был предложен ряд классификаций, таких как RTOG toxicity criteria [11] и NCI CTCAE [12] различных версий.

Поэтому понимание рисков различных методов лечения является ключевым фактором в определении того, какой метод лечения лучше выбрать из множества доступных опций для лечения данных пациентов, и что необходимо обсуждать непосредственно с пациентом, как с равным участником процесса лечения.

Целью данного исследования является оценка опубликованных данных для определения связи между дозой облучения нормальных тканей и другими факторами с поздней токсичностью при лечении локализованного рака предстательной железы, а также анализ собственного опыта.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ литературных данных, а также собственного опыта с февраля 2019 по февраль 2021 года.

Мы обнаружили 13 исследований, в которых изучалось влияние на мочеиспускание, 6 – на кишечник и 4 – на половую жизнь, причем комплексно подошла к данному вопросу лишь одна группа авторов [13]. Большинство исследований включали пациентов с раком простаты низкого и среднего риска, получивших лечение в СОД 35-40 Гр. Большинство пациентов получали лечение 5 фракциями, в нескольких центрах использовали 4 фракции [14, 15].

Конечные точки были неоднородными и включали как токсичность, оцениваемую врачом, так и качество жизни, оцениваемое пациентами. Также одной группой авторов была выдвинута гипотеза, что следует оценивать нагрузку не только на весь орган риска, но и на наиболее важные его структурные единицы [16].

Наш опыт мы анализировали в группе пациентов, получивших протонную терапию сканирующим карандашным пучком. Это новый перспективный метод лучевой терапии, позволяющий получать наиболее совершенные дозные распределения, однако, остается неясным насколько это может влиять на развитие долгосрочных эффектов.

Так, в период с февраля 2019 года по февраль 2021 года, 73 пациента с раком предстательной железы прошли лечение с использованием протонной терапии с модулированной интенсивностью (IMPT) по ультрагипофракционированной схеме со средней СОД 36,83 Гр SD=0,41 Гр за 5 фракций (диапазон 36-37,5 Гр). Средний возраст на момент лечения составил 63,9 SD=8,4 (диапазон 33-82) года, а среднее значение простат-специфического антигена (ПСА) – 9,05 мкг/л (2,83-32,00 мкг/л).

В общей сложности 25 (34,2%) пациентов имели рак низкого риска, 37 пациентов (50,7%) – промежуточного риска и 11 (15,1%) – высокого риска. Группа рака по классификации ВОЗ/ISUP была 1 у 48 (66,7%) пациентов, 2 у 21 (28,7%) пациента, 3 у 3 (4,1%) и 4 у 1 (0,5%) пациента. Из 73 пациентов 17 были потеряны из последующего наблюдения и поэтому исключены из анализа. Данные по 56 пациентам были собраны по отчетам пациентов и проанализированы с медианой времени наблюдения 22 (диапазон 2-46) месяца.

Кроме того, 9 (12,3%) пациентов прошли неоадьювантную гормональную терапию, а адьювантная гормональная терапия не проводилась ни одному пациенту. Уровень ПСА по данным пациентов и результаты анкетирования по поздней токсичности радиотерапии рака простаты (PCRT) были получены по телефону.

Результаты и обсуждение. Результаты других исследований, доступные в литературе можно обобщить следующим образом.

Во-первых, мы обнаружили, что авторы сообщают, что умеренная поздняя токсичность со стороны ЖКТ и мочеполовой системы наблюдается у одного из четырех (~25%) и одного из пяти (~20%) больных раком предстательной железы, получавших ДЛТ в режиме ультрагипофракционирования по поводу локализованного РПЖ [17].

Авторы сообщали об очень низкой общей частоте токсичности 3+ степени (обычно <3%). Авторы связывали возникновение хронической токсичности как с дозиметрическими, так и с недозиметрическими факторами.

Во-вторых, мы обнаружили, что увеличение объема облучения прямой кишки, получившего дозу эквивалентную 50 Гр ассоциируются с увеличением частоты развития поздней токсичности со стороны ЖКТ [18].

Поллак и др. [14] исследовали исходные факторы на предмет ассоциации с возникновением поздней токсичности. В результате однофакторного анализа было установлено, что при облучении 50 и более Гр >25% объема мочевого пузыря и при облучении 31 и более Гр > 35% объема прямой кишки возрастает риск поздних лучевых реакций. Однако, ни один из рассмотренных факторов не был значимым в мультифакторном анализе.

Для других режимов фракционирования, в частности традиционного и умеренного гипофракционирования, было установлено, что не только уровень облучения критических структур, но и сопутствующие заболевания на момент постановки диагноза ассоциируются с более высокой поздней токсичностью.

Различные авторы описали ассоциацию между сопутствующими заболеваниями и поздней токсичностью, особенно ярко эта взаимосвязь видна для гастроинтестинальной токсичности. Так сотрудники Медицинского центра Мичиганского университета в своем исследовании показали, что наличие в анамнезе инфаркта миокарда или хронической сердечной недостаточности связано с развитием ЖКТ-токсичности 3+ степени, однако, для 2 степени эта зависимость слабее [19]. По данным этого исследования была предложена модель, которая связала возраст и коморбидность пациентов с поздней гастроинтестинальной токсичностью.

Что касается наших данных, на рисунке 1 представлены результаты и базовая характеристика пациентов.

Медиана времени лечения составила 5,3 дня (диапазон 5-8 дней). Биохимического и клинического прогрессирования не наблюдалось. Поздняя токсичность (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0) была следующей: желудочно-кишечная: первой степени, 10 пациентов (17,9%), второй степени, 3 пациента (5,3%), и ни один пациент не сообщил о токсичности ЖКТ третьей степени или выше; мочеполовая токсичность 1 степени развилась у 8 пациентов (14,3%), второй степени у 6 пациентов (10,7%), и ни один пациент не сообщил о токсичности третьей или более высокой степени.

Два пациента (2,7%) умерли от причин, не связанных с раком простаты. О смертях, связанных с раком предстательной железы, не сообщалось.

Выводы. По данным литературы дистанционная лучевая терапия в режиме гипофракционирования – безопасный метод лечения с низким уровнем умеренной и тяжелой поздней токсичности. Объем прямой кишки, получающая умеренную и высокую дозу, объем мочевого пузыря, получающий умеренную и высокую дозу, возраст и коморбидность на момент диагностики, по-видимому, связаны с долгосрочной токсичностью.

По нашим данным, уровень токсичности, полученный при лечении пациентов с локализованным РПЖ протонной лучевой терапии сканирующим карандашным

		Patients, N = 73
Age, years		
	mean \pm SD (median)	64 \pm 8 (64)
	min, max	33, 82
Baseline PSA, ng/mL		
	mean \pm SD (median)	11.0 \pm 6.4 (9.1)
	min, max	2.8, 32.0
WHO/ISUP Grade		
	1, n (%)	48 (66)
	2, n (%)	21 (29)
	3, n (%)	3 (4)
	4, n (%)	1 (1)
Risk Group		
	1, n (%)	4 (5)
	2, n (%)	20 (28)
	3, n (%)	39 (53)
	4, n (%)	10 (14)
ECOG		
	0, n (%)	27 (37)
	1, n (%)	46 (63)
	>1, n (%)	0
Total Dose, Gy		
	mean \pm SD (median)	36.8 \pm 0.4 (79)
	min, max	36.0, 37.5
Follow-Up, months		
	lost to follow-up, n/N (%)	17/73 (23)
	median, months	22
	min, max	2, 46

Рисунок 1 – Результаты и базовая характеристика пациентов.

пучком в режиме ультрагипофракционирования, несколько ниже, чем в аналогичных исследованиях, проведенных с использованием фотонной лучевой терапии. Снижение поздней токсичности лечения крайне важно в данной когорте пациентов в связи с их ожидаемой высокой продолжительностью жизни.

Список источников

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58:71–96.
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49:1374–1403.
3. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина. 2020;23(3):149-155.
4. Геворкян А.Р. Факторы риска, современные особенности заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Москве. Вестник Ивановской медицинской академии. 2017;22(1):40-46.
5. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:1233–1239.

6. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:475–487.
7. Junius S., Haustermans K., Bussels B. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiat Oncol.* 2007;2:29.
8. Salembier C., Villeirs G., De Bari B., et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 127: 49-61
9. Weiner J., Schwartz D., Shao M., Osborn V., Choi K., Schreiber D. Stereotactic radiotherapy of the prostate: Fractionation and utilization in the United States. *Radiat Oncol J.* 2017; 35: 137-143
10. Morgan S.C., Hoffman K., Loblaw D.A., et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 8: 354-360
11. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–1346.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017.
13. Dess R.T., Hartman H.E., Aghdam N., et al. Erectile function after stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2018; 121: 61-68
14. Pollack A., Walker G., Horwitz E.M. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3860–3868.
15. Fuller D.B., Falchook A.D., Crabtree T., et al. Phase 2 Multicenter trial of heterogeneous-dosing stereotactic body radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: 5-year outcomes. *Eur Urol Oncol.* 2018; 1: 540-547
16. Ghadjar P., Zelefsky M.J., Spratt D.E., et al. Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88: 339-344
17. Zaorsky N.G., Ohri N., Showalter T.N., Dicker A.P., Den R.B. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:728–736
18. Peeters S.T., Hoogeman M.S., Heemsbergen W.D., Hart A.A., Koper P.C., Lebesque J.V. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 11-19
19. Hamstra D.A., Stenmark M.H., Ritter T. Age and comorbid illness are associated with late rectal toxicity following dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:1246–1253

Сведения об авторах:

Катаев Никита Андреевич, врач-радиотерапевт, Онкологическая клиника, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; kataev@ldc.ru

Воробьев Николай Андреевич, к.м.н., руководитель отдела радиационной онкологии, заведующий отделением протонной терапии – врач-радиотерапевт, Центр протонной терапии, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); доцент кафедры онкологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; г. Санкт-Петербург, ул. Глухарская, д. 16, корп. 2; vorobyov@ldc.ru

Супрун Кирилл Сергеевич, к.м.н., заместитель главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности, врач-хирург, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); доцент кафедры общей хирургии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; г. Санкт-Петербург; п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; suprun@ldc.ru

Михайлов Алексей Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии – врач-радиотерапевт, Онкологическая клиника, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; mikhaylov@ldc.ru

Черкашин Михаил Александрович, заместитель главного врача по медицинской части, врач-хирург, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; mc@ldc.ru

Березина Наталья Александровна, к.м.н., главный врач, врач-рентгенолог, Медицинский институт имени Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»); п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43; berezina@ldc.ru

REFUSAL TO DISCLOSE NURSING ERRORS: EXAMINATION AND ANALYSIS

Mastooreh Berenji¹, Masoumeh Adib², Ehsan Kazemnejad Lily², Tahereh Khaleghdoost²

¹ Gilan University of Medical Sciences and Health Services, Rasht, Iran

² Gilan School of Nursing and Midwifery, Rasht, Iran

Abstract. Background. Paving the way for more comprehensive disclosure of medication errors can not only help prevent potential harm to an existing patient, but also may serve as a valuable source of information for prevent similar medication errors in the future. As such, nursing students may be less willing to disclose their errors with the justification of protecting themselves from punishment and possible lawsuits. **Objective.** The current study was performed to examine various types of medication errors and the ensuing challenges from the perspective of nursing students of Gilan University of Medical Sciences. **Methods.** The present study is an analytical cross-sectional study that employs quantitative, non-experimental research design. The study population was nursing students from 5th to 8th semester of Gilan University of Medical Sciences in 2019, from which 225 people were selected as research samples using randomly classified. Data were collected using a researcher-made questionnaire to examine the reporting of medication errors and their barriers from the perspective of nursing students. **Findings.** The findings show that the mean \pm SD and median for the score of management factors were respectively 22.9 ± 4.1 and 23 from a range of 6 to 30, the mean \pm SD and median for the score of factors related to the reporting process were 20 ± 4.4 with a median of 20 from

a range of 6 to 30, the mean \pm SD and median for the score of individual factors were 21.9 ± 6.3 with a median of 22 from a range of 6 to 30 and finally, the mean \pm SD and median for the score of fear of consequences were respectively 33.2 ± 5.4 and 33 from a range of 8 to 40. According to Friedman test, there was a significant difference in the scores of factors related to error disclosure ($P < 0.001$). **Conclusion.** The findings of the research clearly indicate that preventing potential nursing errors and gaining the full capacity of safely prescribing drugs entails universities to employ a systemic approach to examine the underlying factors and to alleviate the corresponding challenges, as well as establishing a well-designed system for enhancing closures by nursing students.

Keywords: Nursing students, medication errors, refusal to disclose, patient safety.

СОКРЫТИЕ СЕСТРИНСКИХ ОШИБОК: ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ

*Мастуре Беренджи¹, Масуме Адиб², Эхсан Каземнежад Лили²,
Тахере Халегдуст²*

¹Гиланский университет медицинских наук и здравоохранения, Рашт, Иран

²Гиланская школа медсестер и акушерства, Рашт, Иран

Аннотация. Исходные данные. Создание условий для более полного раскрытия информации об ошибках лечения может не только помочь предотвратить потенциальный вред пациенту, но также может послужить ценным источником информации для предотвращения подобных ошибок лечения в будущем. Таким образом, студенты-медсестры могут быть менее склонны раскрывать свои ошибки под предлогом защиты от наказания и возможных судебных исков. **Цель.** Настоящее исследование было проведено для изучения различных типов ошибок при лечении и связанных с этим проблем с точки зрения студентов-медсестер Гиланского медицинского университета. **Методы.** Настоящее исследование представляет собой аналитическое исследование, в котором используются количественные методы анализа. Исследуемой группой были студенты-медсестры, обучающиеся с 5-го по 8-й семестр в Гиланском медицинском университете в 2019 году, из которых 225 человек были отобраны в качестве исследовательской выборки с использованием случайной классификации. Анализируемые данные были собраны с использованием анкеты, составленной автором данного исследования, на основе которых изучались отчеты об ошибках лечения и их барьерах с точки зрения студентов-медсестер. **Выводы.** Результаты показывают, что среднее значение \pm стандартное отклонение и медиана оценки факторов управления составляли соответственно $22,9 \pm 4,1$ и 23 балла в диапазоне от 6 до 30, среднее значение \pm стандартное отклонение и медиана оценки факторов, связанных с отчетным процессом, были соответственно $20 \pm 4,4$ со средним значением 20 в диапазоне от 6 до 30, среднее значение \pm стандартное отклонение и медиана оценки отдельных факторов составили $21,9 \pm 6,3$ со средним значением 22 в диапазоне от 6 до 30 и, наконец, среднее значение \pm стандартное отклонение и медиана для оценки страха перед последствиями составили соответственно $33,2 \pm 5,4$ и 33 балла в диапазоне от 8 до 40. По критерию Фридмана была получена достоверная разница в оценках факторов, связанных с раскрытием ошибки ($P < 0,001$). **Заключение.** Результаты исследования ясно показывают, что предотвращение потенциальных сестринских ошибок и получение полной возможности для безопасного назначения лекарств требует от университетов применения системного подхода для изучения основных факторов и смягчения соответствующих проблем, а также создания хорошо продуманной системы для предупреждения претензий к медсестрам-студентам. **Ключевые слова:** студенты-медсестры, врачебные ошибки, отказ от раскрытия информации, безопасность пациентов.

Introduction

Patient safety is an ever-rising global concern, is of paramount significance to professional healthcare (1, 2). The International Council of Nurses (ICN) considers patient health essential for enhancing the quality of nursing care, arguing therein that all nurses bear a fundamental responsibility to maintain patient safety in all areas of care, which includes informing patients about potential risks and corresponding solutions, safety protection and reporting incidents to a higher-ranking authority (3). Among the challenges related to patient safety, medication errors are frequently cited as one of the major healthcare indicators threatening patient safety (2, 4).

Medication errors are often assumed to include prescribing the wrong medication, the wrong dose of a right medication, skipping certain medication, ignoring the symptoms of poisoning, and injecting using wrong methods (5). There are an extensive range of perceived reasons for not disclosing error. Lack of clear instructions on how to disclose, lack of clear registration system and correct reporting of errors, fear of consequences, difficult reporting process, management barriers, inexperience, lack of sufficient staff and failure to follow standard and defined procedures and processes and barriers related to employees are among the main reasons for not disclosing errors. Medication errors generally account for 10 to 20 percent of all healthcare incidents (6). As such, medication errors are the eighth leading cause of death in the United States, with one in 10 patients hospitalized suffering from such errors. (7). In Iran, although there is yet to be conclusive reports on nation-wide medication errors, experts speculate that this rate is very high, a fact that is reflected by the increase in formal medical lawsuits on doctors and nurses (8). Studies show that despite the myriad benefits and ethical underpinnings of medication detection and disclosure, nursing students are highly unwilling to disclose medication errors with the justification of protecting themselves from punishment and management laws (9).

Medication is one of the most important and complex processes of nursing care which necessitates highly skilled knowledge and practice (10). Nursing students may experience more medication errors than staff due to lack of proficient skills and low experience (11). Although nursing education programs are responsible for the effective and efficient preparation of graduates for the management of medication in regards to patients, a wide range of nursing students may still have difficulty understanding medical concepts, dose calculations, and safe injections (12).

According to research, the most common types of medication errors of nursing students include non-observance of sterile technique, wrong amount of medication, wrong medication and wrong infusion speed and wrong timetable (13). Some studies have suggested that the most common type of medication error is giving the drug sooner or earlier than prescribed and a mistake in the rate of drug infusion. However, in other studies, nursing students reported the most medication errors to be failure to administer the drug to the patient (14), and wrong dose of the drug (15). Nikpeima and Gholamnejad (2008) examined the causes of medication errors from the perspective of nurses and reported that the most common types of medication errors to be administering the wrong dose of the drug, skipping injection and not following the correct timetable, respectively. (16), respectively. Jember et al. (2018) studied error disclosure and its factors among nurses in Australia and Jordan, the findings to which indicated that there is a significant

relationship between nurses' experience of medication error and its disclosure (17). Vahedi et al (2019) conducted a survey on the causes for non-disclosure of medication errors, the result of which clearly indicated the need to create an efficient disclosure and error recording system by alleviating reporting obstacles. It is necessary (18). Natan et al. (2017) examined the factors affecting the disclosure of errors in nursing students. The findings indicate that students' fear of the reaction of teachers and other students to error disclosure may deter them from reporting errors (19).

Since nursing students are required to independently practice nursing care during their educational years, they are more inclined to make mistakes. As such, considering the fact that so far, no study has been conducted on the disclosure of medication errors and its barriers from the perspective of nursing students at Gilan University of Medical Sciences, and further attempts at alleviating medication errors are hampered by the fact there is no conclusive information system thereon, the authors of the current sought to examine the pitfalls and challenges of disclosing medication error among nurses. As such, the purpose of this study was to determine the effective barriers to reporting medication errors from the perspective of nursing students of Gilan University of Medical Sciences.

Research method

This study was an analytical cross-sectional study. The research population consisted all nursing students of 5th to 8th semester (Shahid Beheshti School of Nursing and Midwifery, Rasht) who have completed at least one year of their internship. The research sample was selected using stratified sampling, and according to the estimate of university education unit, 240 people were studying in semesters 5 to 8 and had history of giving medicine for at least two semesters, and were thus eligible for the study. The sample size was determined to be 192, given a 95% CI, an error limit of 5%, and 35% potential drop rate.

A researcher-made questionnaire was used to collect information. The questionnaire and items were prepared by reviewing the texts and using other research questionnaires (Yaghoubi and Kouhestani questionnaire) (20) and consists of 3 sections. The first section of the questionnaire contained 11 items corresponding to demographic information. The second section contained 23 items related to the types of medication errors in students in the drug delivery phase. The third section included 26 items related to four areas of barriers to error reporting, itself consisted of 6 items related to managerial factors, 6 items related to the reporting process, 6 items related to individual factors, and 8 items corresponding to fear of consequences of disclosing errors. Each item was scored on a 5-point Likert scale, strongly disagree (1) to strongly agree (5), respectively.

Determining the validity and the reliability of the instrument:

To evaluate the content validity index (CVI), the questionnaire was given to ten faculty members. After collecting and applying their opinions, the content validity index (CVI) was calculated for each item. The range of CVR was between 0.4 and 1, which is acceptable for a 10-person panel based on the Lawshe's table. The test-retest design was used to assess the reliability of the items. Cohen's Kappa coefficient was used to evaluate the interrater reliability of each item of various types of medication errors. The reliability coefficient of the questionnaire was calculated to be 98.45%. For this questionnaire, the value of interclass correlation coefficient (ICC) was 0.89 and was statistically significant

($p < 0.001$). Kuder-Richardson coefficient was used to test the reliability of inter-item consistency, the value for which was calculated to be 0.31, indicating poor inter-item consistency. The reliability coefficient of obstacles to disclosure of medication errors was 99.76%, while the ICC of obstacles to disclosure of medication errors was 0.97 and was statistically significant ($p < 0.001$). Cronbach's alpha coefficient was used for internal consistency of barrier reporting questions in each area and in total. Cronbach's alpha of the whole questionnaire was 0.74, which indicates the internal consistency of the questionnaire items. The collected data were coded and analyzed by descriptive and inferential statistics using SPSS v. 21

Table 1: Scores of management factors and factors related reporting process classified by individual and social variables of nursing students

Frequency		Management factors				P	Factors related to reporting process			P
		mean	SD	median			mean	SD	median	
Age	20-21	50	22.80	4.13	23.00	290.0	19.88	3.40	20.00	704.0
	22-23	131	22.70	4.15	23.00		20.40	4.34	20.00	
	>=24	44	23.66	3.68	24.00		20.75	5.40	20.00	
Gender	Male	103	22.79	4.24	23.00	819.0	20.57	4.38	20.00	517.0
	Female	122	23.02	3.91	23.00		20.17	4.37	20.00	
Marital status	Married	20	22.10	4.80	22.00	383.0	20.55	4.51	19.50	836.0
	Single	205	22.99	3.98	23.00		20.34	4.37	20.00	
Previous experience	None	188	23.04	4.08	23.00	480.0	20.69	4.32	20.00	028.0
	Less than 6 months	28	22.46	3.77	23.00		18.25	4.30	18.00	
	More than 6 months	9	21.56	4.53	22.00		20.00	4.39	19.00	
Average of previous semesters	<16	56	22.00	4.29	22.50	121.0	20.75	4.24	20.00	358.0
	16-18	150	23.33	3.89	23.50		20.37	4.50	20.00	
	>=18	19	22.26	4.27	23.00		19.11	3.70	19.00	
Internship area	Nephrology and urology	34	21.24	4.05	21.00	064.0	19.41	3.85	19.00	058.0
	Psychology	22	21.91	3.64	22.50		19.55	4.53	19.50	
	Children	28	23.18	3.32	23.00		20.21	3.39	19.50	
	Neurology	12	25.33	4.36	27.00		21.08	3.78	21.00	
	Cardiology	35	22.46	3.51	23.00		20.66	4.16	20.00	
	Emergency	12	23.83	3.86	24.50		21.08	4.91	22.00	
	Surgery	12	24.25	4.29	24.50		20.83	5.64	19.50	
	Intern	31	23.65	3.62	23.00		21.52	4.22	21.00	
	ENT	16	23.75	5.13	24.00		20.25	4.19	19.00	
	Burns	9	24.22	4.21	24.00		23.22	5.59	23.00	
	ICU	8	22.88	5.72	21.50		19.50	5.95	17.50	
	surgery room	6	20.17	4.40	19.50		14.83	2.32	15.50	

Frequency		Management factors				P mean	Factors related to reporting process			P
		mean	SD	median			SD	median		
History of medication error	Yes	107	24.41	3.75	25.00	001.0	21.92	4.48	22.00	001.0
	No	118	21.55	3.84	22.00		18.94	3.76	19.00	
Shift in which the error has occurred	Morning	95	24.38	3.73	25.00	215..	21.71	4.53	21.00	165..
	Evening	7	23.14	474	23.00		22.29	3.64	23.00	
	Morning and evening	5	26.80	1.64	26.00		25.40	3.71	26.00	
History of medication error in the past year	Yes	59	25.41	3.61	26.00	001.0	23.39	4.80	23.00	001.0
	No	166	22.02	3.84	22.00		19.28	3.66	19.00	
Transferred from another major	Yes	30	25.87	3.56	26.50	001.0	23.40	4.88	24.00	001.0
	No	195	22.46	3.94	23.00		19.89	4.11	19.00	
	Total	225	22.91	4.05	23.00			20.36	4.37	

Examining the factors related to reporting barriers (management and factors related to the reporting process) indicates that the management related obstacles to reporting medication errors in general ($P<0.001$), reporting drug errors in the past year ($P<0.001$), and transfer from another major to nursing ($P<0.001$) were the most statistically significant factors. Moreover, mean and median of management barriers in students who had medication errors in the past year were higher than students without prior medication errors.

It should be noted that, among the obstacles related to the reporting process, the mean and median for the scores of student work experience ($P<0.028$), the occurrence of medication errors ($P<0.001$) and the disclosure of medication errors in the past year ($P<0.001$) and transfer from another major to nursing ($P<0.001$) were statistically significant.

As such, students with no student work experience, medication errors in the past year or from other disciplines, and who had been transferred from another major had higher mean and median scores.

Table 6: Scores of individual factors and fears of consequences classified by students' individual and social variables

		Frequency mean	Individual factors			P mean	Fear of consequences			P
			SD	median			SD	median		
Age	20-21	50	21.14	3.89	21.00	0.475	32.12	6.24	32.00	0.190
	22-23	131	21.60	3.81	22.00		33.14	5.24	33.00	
	>=24	44	22.11	4.04	22.50		34.36	4.87	35.00	
Gender	Male	103	21.89	4.21	22.00	0.2580	32.69	5.77	33.00	0.398
	Female	122	21.35	3.56	21.50		33.54	5.12	33.00	
Marital status	Married	20	21.45	3.90	21.50	0.769	33.65	3.12	33.00	0.976
	Single	205	21.61	3.87	22.00		33.10	5.61	33.00	

		Frequency mean	Individual factors			p mean	Fear of consequences			P
			SD	median			SD	median		
Previous experience	None	188	21.64	3.77	22.00	0.603	33.60	5.12	34.00	0.190
	Less than 6 months	28	21.57	4.43	21.50		31.75	6.05	32.00	
	More than 6 months	9	20.89	4.46	20.00		28.11	6.97	29.00	
Average of previous semesters	<16	56	21.91	4.06	22.00	0.373	32.89	5.31	33.00	0.893
	16-18	150	21.63	3.81	22.00		33.23	5.53	33.00	
	>=18	19	20.42	3.73	20.00		33.32	5.24	34.00	
Internship area	Nephrology and urology	34	22.03	3.58	22.00	0.103	34.76	4.08	35.00	0.424
	Psychology	22	21.32	3.54	22.50		32.36	4.16	32.00	
	Children	28	20.96	3.75	22.00		33.43	5.32	34.00	
	Neurology	12	24.50	3.63	26.00		34.42	3.92	33.00	
	Cardiology	35	21.11	3.84	22.00		32.23	5.03	32.00	
	Emergency	12	21.92	4.27	21.50		32.67	5.76	33.50	
	Surgery	12	20.58	4.46	19.00		31.50	8.32	35.00	
	Intern	31	21.74	3.61	22.00		33.52	6.68	33.00	
	ENT	16	21.69	4.77	22.00		32.75	6.61	34.00	
	Burns	9	23.67	3.87	23.00		34.22	5.29	35.00	
	ICU	8	21.13	3.91	21.00		33.50	5.55	33.00	
	surgery room	6	18.17	1.17	18.50		29.83	3.82	31.00	
History of medication error	Yes	107	22.52	3.87	23.00	0.010	34.38	5.61	36.00	0.010
	No	118	20.76	3.69	21.00		32.03	5.03	32.00	

Table 2 demonstrate that there was a significant relationship between individual factors prohibiting the medication errors and reporting medication errors in the past year and transfer from another educational major to nursing ($P < 0.001$). Like other categories of factors, mean and median of scores of individual factors are significant at a level of $P < 0.001$. Students who had a history medication errors in the past year, or transferred from another major to nursing attained higher scores ($P < 0.001$). The findings on individual and social factors indicate that fear of consequences has a significant relation with student work experience ($P = 0.019$), existence of drug errors ($P < 0.001$), history of disclosing medication errors in the previous year ($P < 0.001$), and transfer from another field to nursing ($P < 0.38$). Mean and median of the scores on the fear of the consequences was higher among students who did not have student work experience, had a medication error in the past year and have been transferred from another major to nursing.

Conclusion

The current study sought to examine the prevalence of disclosure of medication errors by nursing students using the case study of Gilan University of Medical Sciences, on which the following results were obtained:

The results showed that, according to nursing students of Gilan University of Medical Sciences, non-observance of sterile technique, wrong speed in drug infusion and wrong method in drug preparation were the most prevalent forms of disclosed medication errors from the perspective of nursing students, while the use of expired drugs was the least common form of medication error.

The results of the present study on management factors related to the process of reporting medication errors showed that seeking to find the wrong person instead of considering systemic problems and other factors affecting medication errors has the highest mean among management factors and the lack of adequate support for students after disclosing errors and the prevailing culture of reprimand and punishment by nursing professors are respectively the most significant obstacles to reporting medication errors among management factors from the perspective of nursing students. Furthermore, the findings on factors related to the process of reporting medication errors revealed that, according to nursing students of Gilan University of Medical Sciences, incomprehensive education of students on the process of reporting medication errors, lack of knowledge about the registration and disclosure system in the hospital and uncertainty about the actual occurrence of medication errors are the most significant obstacles to reporting medication errors among factors related to reporting process.

The results of the current study revealed that the factors of stress and anxiety in students, lack of knowledge of students on methods of disclosing errors and apathy, discouragement and lack of interest in disclosing are the most significant obstacles to disclosure among individual factors. Regarding fear-related factors, the results showed that fear of being scolded from others (physician, head nurse, classmates, patient and companions), fear of potential lawsuits following medication error (resulting in fines and imprisonment) and fear of negative reputation and personal harm are the most important obstacles to reporting medication among fear-related factors. Moreover, the results indicated that there is no significant relationship between age, gender, marital status, student work experience, mean of previous semesters, internship, shift, which given medication error with any of the four categories of factors. The findings of the current research were consistent with those of Kuhestani et al. (2009), J. B. G. (2015), Khalili et al. (2019), Kalantarzadeh et al. (2015) Yaghoubi et al. (2015), and Salavati (2012; 21). Therefore, nursing educators can be of pivotal significance in enhancing disclosure rates and finally reducing medication error of nursing students as they can create a reprimand-free culture for student to disclose their errors without any fear or anxiety. As such, research findings indicate that reducing error rates and promoting safe prescribes drugs requires universities to adopt a systemic approach to examine and alleviate the underlying factors through a comprehensive error reporting system. Moreover, conducting more qualitative studies to examine the reasons behind the non-disclosure of medication errors, and establishing training programs in this field for nurses to reduce medication errors.

References

1. Sarhadi M, Abdollahy A, Navidian A, Sheikh Bardsiri H, Sarhadi T. The investment of effective factors on medical errors and nonreporting from nurse's perspective. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2015;22(22):132-42. Persian.
2. Emami Razavi S, Ravaghi H, Mohaghegh M, Sada M. Assessment of patient safety

in hospital a manual evacuator. Tehran: Mehrravash; 2012. Persian.

3. Johnstone M-J, Kanitsaki O. The ethics and practical importance of defining, distinguishing and disclosing nursing errors: a discussion paper. *International journal of nursing studies*. 2006;43(3):367-76.

4. Trbovich P, Pinkney S, Cafazzo J, Easty A. The impact of traditional and smart pump infusion technology on nurse medication administration performance in a simulated inpatient unit. *BMJ Quality & Safety*. 2010;19(5):430-4.

5. Saeidian N. The experiences of health care staff from the organizational culture of patient safety and error management in educational centers. *Quarterly Journal of Nursing Management*. 2018;7(2):60-72. Persian.

6. Sherriff K, Burston S, Wallis M. Effectiveness of a computer based medication calculation education and testing programme for nurses. *Nurse Education Today*. 2012;32(1):46-51.

7. Goeckner B, Gladu M, Bradley J, Bibb SCG, Hicks RW. Differences in perioperative medication errors with regard to organization characteristics. *AORN Journal*. 2006;83(2):351-68.

8. Hajjibabaee F, Joolae S, Peyravi H, Haghani H. The relationship of medication errors among nurses with some organizational and demographic characteristics. *Iran J Nurs Res*. 2011;6(20):83-92. Persian.

9. Mrayyan MT, Shishani K, AL-Faouri I. Rate, causes and reporting of medication errors in Jordan: nurses' perspectives. *Journal of Nursing Management*. 2007;15(6):659-70.

10. Vahedi SH, Rezaei S, Nouri B, Valiee S. A Survey on the Causes of Not Reporting Medication Errors in Nursing Students. *Iranian Journal Zanko*. 2019;3(22):19-31. Persian.

11. Ebrahimi Rigi Tanha Z, Baghaei R, Feizi A. A survey of frequency and type of medical errors done by nursing students of Urmia Medical Sciences University in 2011. *Journal of Urmia Nursing And Midwifery Faculty*. 2012;10(2):139-44. Persian.

12. Tehrani H. Strategies to prevent medication errors by nurses: a qualitative study. *Iranian Journal of Medical Ethics and History of Medicine*. 2015;8(3):62-76. Persian

13. Ebrahimi Rigi Tanha Z, Baghaei R, Feizi A. A survey of frequency and type of medical errors done by nursing students of Urmia Medical Sciences University in 2011. *Nursing And Midwifery Journal*. 2012;10(2):139-44. Persian.

14. Sherriff K, Wallis M, Burston S. Medication calculation competencies for registered nurses: a literature review. *Australian Journal of Advanced Nursing*. 2011;28(4):75-83.

15. Mayelafshar M, Memarpour M, Riahi L. The relationship between the type of medication errors reported and patient safety standards in a public hospital in Tehran city. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2017;15(3):252-66. Persian.

16. Nikpeima N, Gholamnejad H. Causes of medication errors from nurses' perspective. *Quarterly Journal of Nursing and Midwifery of Shahid Beheshti University of Medical Sciences*. 2008;19(64):18-34. Persian.

17. Natan MB, Sharon I, Mahajna M, Mahajna S. Factors affecting nursing students' intention to report medication errors: An application of the theory of planned behavior. *Nurse Education Today*. 2017;58:38-42. doi: 10.1016/j.nedt.2017.07.017

18. Bondas T, Vaismoradi M, Jordan S, Turunen H. Nursing students' perspectives of the cause of medication errors. *Nurse Education Today*. 2014;34(3):434-40.

19. Simonsen BO, Daehlin GK, Johansson I, Farup PG. Differences in medication knowledge and risk of errors between graduating nursing students and working registered

nurses: comparative study. BMC health services research. 2014;14(1):1-11.

20. Yaghoobi M, Navidian A, Gorgich E, FC H. Survey of medication errors in nursing student and reasons for not reporting it from their perspective. Journal of Nurse and Physician Within War. 2015;3(6):5-11. Persian.

21. Musarezaie A, MomeniGhaleGhasemi T, Zargham-Boroujeni A, Haj-Salhehi E. Survey of the medication errors and refusal to report medication errors from the viewpoints of nurses in hospitals affiliated to Isfahan university of medical sciences, Iran. Journal of Health System Research. 2013;9(1):76-85. Persian

Information about authors:

Mastooreh Berenji, Graduate of Master of Internal Surgery Nursing, Guilan University of Medical Sciences and Health Services, Rasht, Iran. e-mail: m.berenji.g@gmail.com

Masoumeh Adi, PhD in Nursing, Guilan School of Nursing and Midwifery, Rasht, Iran. (Corresponding Author)

Ehsan Kazemnejad Lily, PhD in Biostatistics, School of Nursing and Midwifery, Gilan, Rasht, Iran

Tahereh Khaleghdoost, Master, School of Nursing and Midwifery, Gilan, Rasht, Iran

PREDICTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH: EXAMINATION AND ANALYSIS

Mohsen Abdi

Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Abstract. Sudden cardiac death (SCD) is defined as a severe damage to heart function that causes the cardiac system to fail abruptly, in which case, the blood can no longer be pumped to different parts of the body for a considerable amount of time. SCD may occur as a consequence of various diseases, the most academically significant of which is probably coronary heart disease (CHD). CHD is the leading cause of fatalities in the world and it is estimated that half of all heart-related fatalities occur without any prior sign and symptom of heart disease. Electrocardiogram (ECG) is currently the most extensively employed instrument to predict SCD, but it has not yet reached optimal levels of proficiency in detecting SCDs. However, the study and combination of electrocardiogram markers used so far and further examination and analysis of potentials of new cases can contribute to predict SCDs in the future.

Keywords: Sudden Cardiac Death, Electrocardiogram, Cardiovascular Diseases, Blood Pressure.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ

Мохсен Абди

Исламский университет Азад, Мешхед, Иран

Аннотация. Внезапная сердечная смерть (ВСС) определяется как серьезное нарушение функции сердца, которое вызывает внезапный отказ сердечной системы, и в этом случае кровь больше не может перекачиваться к различным частям тела в течение значительного периода времени. ВСС может возникать как следствие различных заболеваний,

наиболее частой из которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС является ведущей причиной смертельных исходов в мире, и половина всех смертельных исходов, связанных с патологией сердца, происходит без каких-либо предшествующих признаков и симптомов болезни сердца. Электрокардиограмма (ЭКГ) в настоящее время является наиболее широко используемым инструментом для прогнозирования ВСС, но она еще не достигла оптимального уровня для выявления ВСС. Тем не менее, изучение и интерпретация маркеров на электрокардиограмме, используемая до сих пор, а также дальнейшее изучение и анализ потенциальных новых случаев заболеваний, могут способствовать прогнозированию ВСС в будущем.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, электрокардиограмма, сердечно-сосудистые заболевания, артериальное давление.

Introduction

Sudden cardiac death (SCD) is the consequence of severe impairment of the heart function which causes the temporary failure of the cardiac system. Consequently, the blood can no longer be pumped to various organs of the body for a period of time. It is one the leading causes of fatalities around the globe, amassing to millions-wide scale. Nevertheless, evidence suggests that optimal medical equipment and strong predictions tools for SDCs can significantly reduce fatality rates, based on which physicians are able to make more sound decisions in heart-related incidents

SCDs accounts for half of all fatalities from coronary heart disease (CHD), which itself accounts for half of all deaths worldwide. Based the circumstances at the time of death, two types of sudden cardiac death have been defined in the modern medical literature. The first type of sudden cardiac death is symptomatic. The most extensively employed definition for symptomatic SCD, and on that is approved by the European Society of Cardiology (ESC), is given by Myerburg: “natural death for cardiac reasons, which results in a sudden loss of consciousness within one hour after the onset of acute symptoms. That is, even though the patient might have had an established heart disease, but the time and type of his/her death is unexpected.” The second type is asymptomatic sudden cardiac death. SCDs are considered asymptomatic if the person was found dead, in bed or on the street, who was in stable medical condition for 24 hours before being found in such a condition, and there has been no symptom of a non-cardiac cause of death.

Most cases of SCD are thought to be the result of an acute event or a triggering operation in the context of a history of previous illnesses. Acute triggers include acute ischemia, peripheral pressure and stress, and acute hemodynamic stress. The underlying disease can be any cardiac pathology that impairs the heart’s ability to prevent fatal arrhythmias, such as ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. There are many different medical conditions that can lead to SCDs, but the most common condition in both men and women is CHD. Other common conditions include valvular heart disease, dilated cardiomyopathy, and hypertrophic cardiomyopathy. One type of rare but established underlying conditions is Long QT Syndrome (LQTS). It is a condition characterized by long QT intervals on the electrocardiogram (ECG), syncope, and a major SCD risk factor. LQTS can be congenital or drug-induced. The former is perceivably is caused by cardiac myocyte ion channels, itself causing the heart to repolarize, while the latter is shaped by drugs that block the very same ion channels. As such, the purpose of this study was to examine the basics of predicting sudden cardiac death.

Theoretical foundations

Sudden cardiac death

Side risk factors for sudden cardiac death (SCD) are involved in the development of the disease include smoking, high blood pressure, high serum LDL/HDL cholesterol ratio, and type 1 diabetes, among others. Long QT intervals identified on the electrocardiogram is another major risk factor in the global community, but it is not the only serious heart problem diagnosed through ECG. Many features of cardiac function and pathology, including those associated with SCDs, can be diagnosed by ECG evaluation (e.g., CHD, cardiac hypertrophy), but accurate prediction of SCDs is far from desirable

Sudden cardiac death is the direct consequence of various heart-related complications, the most important of which is coronary heart disease (CHD). CHD is the leading cause of death in the world and it is estimated that half of all cardiac deaths occur suddenly and abruptly. The scale and significance of the problem can be illustrated by the fact that an estimated 210,000 sudden cardiac deaths occur annually in the United States. Although various cardiac massage and resuscitation techniques have been developed, their success rates are far from desirable, and the impact, consequences, and costs of post-heart attack syndrome, the prevention and detection of potential and latent SCD cases, has been deemed of utmost significance in the global community. CHD, however, is more common in men than in women. A similar study shows that the second most common underlying cause of sudden cardiac death is dilated cardiomyopathy. Other less common forms of SCD, such as valvular heart disease and long QT syndrome, have varying rates between men and women.

Research background

Moradi et al. examined the effect of the circadian cycle on the ST segment response of athletes' heart electrocardiograms to a sub-maximal performance test. In this study, 13 male subjects underwent ECG in the morning and evening. The results showed that the sub-maximal performance test caused significant reduction in the response of the ST segment of the electrocardiogram in both morning and evening to compared rest, but no significant difference was observed between the mean of the morning and evening scores. The researchers concluded that although the sub-maximal performance test significantly reduced the ST segment voltage, this decrease was not pathologically significant (less than 1 mV), while the time of day (morning or evening) did not affect the ST segment response (1).

Shadmand (2015) proposed a novel PSO-based model to train block based neural networks for classifying ECG signals. In today's modern society, where having long sustainable has gained enormous value, monitoring of vital signs plays a very important role. Personalized monitoring of vital signs should take into account the physiological changes caused by individual differences and environmental changes. Therefore, having the ability to adjust the characteristics of the monitoring system to individual differences and environmental changes is key to the success of heart-related models. In this study, block-based neural networks (BBNN) have been used as a classification system for heart disease. BBNNs consist of a two-dimensional array of hierarchical base blocks that can be easily implemented using a rearrangeable hardware such as FPGA. Furthermore, a training algorithm is required to train block-based networks, for which the particle

swarm optimization (PSO) algorithm is used in this study. Using this algorithm, the network is trained while the internal structure and weights of the network are optimized simultaneously. Using this optimized network and the AAMI standard, heart signals are classified into five different classes. Block neural network inputs are features that are extracted from ECG signals on which the Hermit conversion is hence applied. Hermit conversion coefficients together with a time-related variable (ratio of time distance between adjacent peaks) generate the input vector of the block neural network. The proposed method inputs data from the MIT-BIH Heart Database and yields an accuracy of about 98% for the detection of VEB samples and 97% for the detection of SVEB samples, indicating a clear improvement over previous studies (2).

Ebrahimzadeh (2011) sought to predict SCDS using HRV and ECG signals with time-frequency processing. Medical equipment such as defibrillators can reduce the number of these deaths, however, optimal methods for predicting SCDs through which doctors can make appropriate decisions for at-risk patients remain few and far between. In this study, SCD is predicted using ECG signal processing. To this end, linear, time-frequency and nonlinear properties are extracted after extracting the HRV signal from the ECG signal. In the next step, principal component analysis (PCA) is applied to the hybrid feature vector to reduce the feature dimensions and finally, healthy and at-risk individuals are categorized through MLP and KNN. The analytical methods are compared separately and in combination to evaluate their capability in categorizing individuals. The results indicate that various features in the HRV signal can clearly distinguish people at risk of SCD from healthy people. The hybrid vector method has a much greater ability to detect this difference. On the other hand, it has been shown that from 4 minutes before SCD, this increase in risk is quite evident. The closer to the occurrence of the accident, the higher the value of the probability parameter, providing enough time for the doctor or medical centers to take necessary measures (3).

Alizadeh (2017) analyzed the time-frequency of cardiac signals to predict sudden cardiac death with the purpose of efficiently predicting SCDs. Previous studies have employed cardiac signal processing (e.g., ECG) to predict SCDs up to 4 minutes before occurrence. For this purpose, it is necessary to extract effective and high-performance features. Vital signals such as ECGs have non-static nature, and time or frequency analysis methods are not sufficient for analyzing them. Conversions such as short-time Fourier transform, wavelet transform, and Stockwell transform have been proposed for the analysis of non-static signals. The study used Stockwell conversion, which has the advantages of short-term Fourier transform and wavelet transform while alleviating their disadvantages. In this study, one-minute cardiac signals are considered for calculating the HRVs and the Stockwell conversion. Different statistical properties are calculated from the conversion output and hence classified. A binary classifier is used to indicate whether the patient is at risk for a SCD. For this purpose, the MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database and the Sudden Cardiac Death Holter Database were used, which include 18 healthy individuals and 20 patients with sudden cardiac death, respectively.

Policia et al. (2016) examined young Italian athletes using ECG screening and reported that 81 athletes had abnormal ECGs, of which 6% had cardiomyopathy. Of these, one died suddenly and another suffered cardiac arrest, but none of the individuals with a normal ECG showed signs of heart complications at follow-up (5).

Jerwell et al. (1957) published the first complete description of LQTS associated with SCD and long QT interval. This description later reappeared as an autosomal recessive form of LQTS. The most common autosomal dominant form with only one cardiac phenotype was first described in 1963 by Romano and colleagues. It was not until 1966 that Deserten was able to examine and publish the first ECG representing a TdP. However, the use of nonlinear techniques for processing nonlinear signals has a long history (e.g., Babluyantz et al., 1985; Gauls and Babluyantz, 1991; Rapp et al., 1986; Lutzenberg et al., 1992; Pichard and Duke, 1992; Stam) Also, the recurrence of states has long been studied in nature. Eckman (1987) introduced a method for displaying system state recurrences in phase space (6)

Shen et al. (2007) have shown that linear methods of time and frequency lack the necessary capability for anticipating SCDs (7).

A 2007 study reported that respiratory peaks in changes in heart rate (HRV) in patients with SCD disappeared a week before their death. The conventional linear features as well as time-frequency domain were extracted for predicting SCDs in this study (8).

Authors in a 2011 study performed classical, time-frequency, and nonlinear linear analyzes of heart rate variation (HRV) signals obtained from healthy individuals and those at risk of SCD. Ultimately, the authors proposed a model for predicting SCDs by comparing the mentioned methods and examining them carefully and focusing on the nonlinear method.

Huikuri et al. (2014) expressed the nature of the ECG signal using short-term fractal scaling coefficient and showed that this coefficient is an independent and efficient factor for predicting SCDs in 446 heart attack survivors with an assessed ventricular function of less than 35%. The authors further claimed that DFAQ1 is capable of determining the worst-case scenario (cardiac death with arrhythmia and without arrhythmia) during 1200 days of follow-up compared to the standard deviation of RR intervals and ventricular problems (10).

Rohre et al. (2015) used time domain and HRV frequency parameters to predict SCDs. Their findings suggested that short-term low-frequency power during controlled breathing is a good measure for predicting SCD in patients with chronic heart disease (11).

Shen et al. (2016) proposed a home and personal protection system for predicting SCDs using ECG signals. The findings revealed an accuracy of 87.50% using violet analysis. Furthermore, they employed short-term HRV analysis to predict events before SCD, using four HRV features including HF, LF and VHF parameters. They reported an accuracy of 44% for minimum squares average), 14% for decision-oriented neural network and 55% for post-publication neural network in predicting SCD (12).

George et al. (2017) proposed an ML-based technique for classifying low-risk and high-risk heart patients using HRV analysis. The authors employed static properties, geometric properties such as triangular index, frequency analysis methods such as low frequency and high frequency power and nonlinear methods such as estimated entropy, Poincaré diagram and Horst exponential diagram. The authors reported a classification accuracy of 5% using SVM classification and RBF kernel and an accuracy of 85% using stochastic forest classification (13).

The authors sought feature extraction as one of the most important and fundamental steps in highlighting various studies. Due to the nonlinearity of the cardiac signal, the use

of nonlinear based methods has recently gained further prominence. However, the use of nonlinear techniques for processing nonlinear signals has a long history. Linear methods of time and frequency for predicting SCDs often lack the necessary capability. Yet some authors have reported very promising results on the prediction of heart attack in a proper timeframe.

Conclusion

Cardiovascular diseases are among the most prevalent medical conditions of the modern era and heart failure is the leading cause of fatality in industrial and semi-industrial societies. Given the significance of the subject, various tools and methods have been developed to study how the performance and functioning of the heart in modern medicine, including recording and analyzing the electrical activity of the heart, electrocardiography, ultrasound imaging of the heart, Imaging of the heart by computed tomography methods, magnetic resonance imaging (MRI), and angiography among others. The purpose of all these methods is to obtain varying and supplemented information on the structure and function of the heart, through which the specialist doctor will not only be able to diagnose the type of heart disease, but also be able to predict possible heart failure in the future. In this study, algorithms such as neural networks and genetic algorithms were proposed to improve the prediction of SCDs.

Estimating and assessing the risk of sudden cardiac death (SCD) in the global population is important because about half of all sudden cardiac deaths occur in people without a previous history of heart disease and the percentage and rate of successful resuscitation is a meagre 8%. is. electrocardiograms (ECG) are currently extensively used to predict SCD, but their efficiency is far from optimal. Nevertheless, examining markers employed thus far has provided promising glimpses into the optimal prediction of SCDs in the future.

References

1. Moradi, F, Tartibian, B. (2014). "The effect of circadian cycle on the response of ST segment electrocardiogram of athletes's heart to PWC195 maximal test". *Research in Sports Science*, 23, 49-60
2. Asghar, M., Hesamfar, Sh. (2011). Measurement and comparison of aerobic and anaerobic power of female athletes
3. Ebrahimzadeh, E., Pooyan, M. "Early detection of sudden cardiac death by using classical linear techniques and timefrequency methods on electrocardiogram signals". *Biomedical Science and Engineering*, Vol. 4, No.11, pp. 699-706. 2011.
4. Choobineh, S. Thompson, Powell (2010). *Sports cardiology and physical activity*. Translator, Vali Allah Roshan.
5. Choobineh, S. Thompson, Powell (2010). *Sports cardiology and physical activity*. Translator, Vali Allah Roshan.
6. Anderson KP, Freedman RA, Mason JW. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. Jul 1987; 107 (1): 104-6
7. Shen, T. W., Lin, C. C., Shen, H. P., Ou, Y. L., and Lin, C. H., "A personal Sudden Cardiac Death (SCD) detector based on ECG biometric technology". *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Vol.14., pp 1249-1252.2007.
8. C.Selmaoui, N. Rubel, P. Chevalier, P. Frangin, G., "Assessment of the value of wavelet analysis of Holter recordings for the prediction of sudden cardiac death". *Computers in Cardiology 2001*

9. M. Glenn, A. Martin, G. J. Magid, N. M. Barnett, P. S. Schaad, W. John., "Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Sudden Cardiac Death: Comparison to Other Methods", Biomedical Engineering, IEEE Transactions on 2012 .
10. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA. Jul 17 2013; 276 (3): 199-204
11. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. Mar 13 2005; 336 (11): 775-85
12. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. Apr 20 2015; 332 (16): 1058-64
13. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. Clin Pediatr. 1963; 45: 656-683.

Information about authors

Mohsen Abdi, Department of Medical Engineering, Faculty of Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

EFFECTIVENESS OF ACCEPTANCE AND COMMITMENT THERAPY ON MENTAL FATIGUE

Khatoon Anbaraki

Islamic Azad University, Bushehr, Iran

Abstract. The study aimed at investigating the effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) on mental fatigue in married female teachers in Bushehr. This is a quasi-experimental research with pretest-posttest design and a control group. The statistical population included all married female teachers (296) of Bushehr in 2018. Using questionnaire, 40 teachers with the inclusion criteria were selected and randomly assigned to experimental and control groups. Subjects of the experimental group underwent therapeutic interventions over seven 90-minute sessions according to the protocol of Hayes et al. (2006). Chalder et al's (1993) mental fatigue questionnaire was used to collect data. The results showed that ACT helps the control of psychological fatigue among the married female teachers in Bushehr.

Keywords: Acceptance and Commitment Therapy, Mental fatigue, Female teachers.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСТ-ТЕРАПИИ ПРИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Хатун Анбараки

Исламский университет Азад, Бушир, Иран

Аннотация. Исследование было направлено на изучение эффективности терапии принятия и ответственности (АСТ-терапии) при психологической усталости у замужних учителей-женщин в Бушире. Это квазиэкспериментальное исследование с предварительным и итоговым тестированием контрольной группы. Статистическая популяция включала всех замужних учителей-женщин (296) Бушира в 2018 году. С

помощью анкетирования были отобраны 40 учителей с критериями включения, которые были случайным образом распределены в экспериментальную и контрольную группы. Субъекты экспериментальной группы подвергались терапевтическим воздействиям в течение семи 90-минутных сеансов по протоколу Hayes et al. (2006). Для сбора данных использовался опросник Chalder et al (1993) о психологической усталости. Результаты показали, что АСТ-терапия помогает контролировать психологическую усталость среди замужних учителей-женщин в Бушире.

Ключевые слова: терапия принятия и приверженности, умственная усталость, учителя-женщины.

Introduction

Challenges faced by school teachers less happen in other professions. As an instance, a teacher has to stand in front of a group- sometimes an unfamiliar group- for several hours a day and talk; talking itself reduces the teacher's energy. The individual and cultural differences such as age, talent, growth and maturity and personality of students and the way a teacher cope with them doubles the pressure on him/her. In addition, the teacher's preoccupations with the subject matter, solving problems in the classroom, the closed classroom environment, possibly the large number of students, the mistreatment of some students and their noise are all very stressful factors. On the other hand, a teacher has to play several roles: the role of a parent for students, the role of an observer of homework and school rules while maintaining his role as a friend and emotional supporter to attract them, the role of an employee with responsibilities towards management and colleagues. These responsibilities may provide the ground for teachers' mental fatigue (Emadzadeh, 2001).

If teachers cannot cope effectively with the psychological pressures, they will suffer from various physical, psychological and behavioral complications. Prolonged stress may reduce job satisfaction and lead to mental fatigue. Mental work fatigue pertains to mental health and productivity. Therefore, getting acquainted with effective and appropriate methods of controlling stress and overcoming mental exhaustion caused by work can help promote mental health and increase the effectiveness and productivity of human resources. Work-related mental fatigue is a term that can be replaced by equivalents like stress, burnout, weariness, disability, extreme fatigue, and mental exhaustion (Talaie et al., 2008).

There is no consensus among psychologists on the definition of work mental fatigue. Some people equate it with job stress. The loss of motivation, enthusiasm, energy and poor performance in life are of the results of work fatigue. Work-related psychological exhaustion is not only the fatigue and stress caused by work followed by continuous working, but also spreads to a person's lifestyle and outside of working hours (Eifert et al., 2009).

Walser et al. (2015) studied Acceptance and Commitment Therapy (ACT), suicidal thoughts, and depression among veterans. The results showed that veterans receiving ACT manifested a decrease in depression and suicidal thoughts. The increase in empirical acceptance and mindfulness score was associated with a decrease in the severity of depression over time. Zettel (2015) examined ACT for depression. His findings revealed that the use of ACT in the prevention of depression will require validation if it runs through non-traditional methods. Yadavaia et al. (2014) examined the effectiveness of ACT for increased levels of self-compassion. Their analysis showed that psychological flexibility acts as an important mediator of changes in self-sufficiency, mental anxiety,

depression, and stress. Moreover, it was more effective for those with higher levels of depression.

Not being able to cope effectively with psychological pressures may lead to physical, psychological and behavioral complications. Prolonged stress may reduce job satisfaction and lead to mental fatigue. Given the importance of workplace health, researchers are trying to identify the relevant causes. Work mental fatigue is one of the factors associated with mental health and personal productivity. Therefore, getting acquainted with effective and appropriate methods of controlling and overcoming work mental fatigue may help promote mental health and increase the effectiveness and productivity of human resources (Hosseini, 2008).

Mental fatigue is a common consequence of teachers' work-related stress and an important factor of lower levels of efficiency, performance quality, physical and mental health, and personal satisfaction (Astaneh & Mohammad Alilou, 2017). Psychological therapies are widely used to treat work-related mental problems for which first wave Cognitive Behavioral Therapy (CBT) can be used as the primary solution. It involves cognitive reconstruction and behavior modification; thus, it is distinguished from the clinical interventions available at that time. Later, ACT emerged as the new approach and developed a new wave of psychological therapy (Aslem et al., 2009; cited by Narimani et al., 2014). ACT helps the individual get in contact with a transcendent sense of self known as "self-as-context"- the you who is always there observing and experiencing and yet distinct from one's thoughts, feelings, sensations, and memories. ACT aims to help individuals clarify their personal values and to take action on them, bringing more vitality and meaning to their life in the process, increasing their psychological flexibility (Izadi & Abedi, 2012).

Some studies show that there is a positive relationship between the components of workplace stress and the tendency to leave the job. Staff burnout or work-related mental fatigue is currently a common problem in service jobs. According to available statistics, one of every seven employees feels exhausted at the end of the workday. Since work-related mental fatigue reduces staff's productivity, recognizing and preventing work mental exhaustion will play an important role in promoting staffs' mental health and improving the quality of services provided (Lamontagne et al., 2007). Accordingly, the present study aimed at the investigation of ACT effectiveness on controlling mental fatigue.

Method

This is an applied study in terms of purpose and semi-experimental research in terms of method. The statistical population included all married female teachers (296) in Bushehr during 2018-2017, working in 12 junior schools and 10 upper secondary schools. Using Morgan table, the sample size was determined as 170.

Instrument

Mental Fatigue scale

The mental fatigue questionnaire was prepared through the combination of mental fatigue items of Chalder's (1993) fatigue scale with emotional fatigue questions of Maslash and Jackson's (1993) burnout inventory. Chalder and colleagues developed a 14-item short scale that measures physical and mental symptoms of work-related fatigue. It was first translated by Nasri (2002) and reliability and validity of the scale were confirmed. It consists of 6 questions for work-related mental fatigue (Gatezadeh et al., 2016) and is scored based on a 5-point scale from strongly disagree (1) to strongly agree (5). The total

score ranges from 6 to 30, computed by adding up the number of points earned on each item. A higher score indicates the severity of mental fatigue. According to Chalder et al., with a sensitivity of 75%, specificity of 74%, and internal consistency coefficient of 0.89, the scale can be used for diagnosis objectives. It has been widely used in studies about chronic fatigue syndrome (Esmailzadeh, 2005).

The Maslach and Jackson occupational burnout inventory includes 25 items and measures 4 aspects: emotional exhaustion (8 items), the feeling of self-sufficiency, depersonalization, and conflict. Two scores are assigned to the individual (frequency and severity). If the subject marks “never”, s/he scores 1 for both frequency and severity. Otherwise, according to the subject’s response, s/he gets 1 to 5 points (never- every day) for frequency and 1 to 5 points (never-too much) for severity. Once each item is scored, the total score is computed from the four subtests. Therefore, two points are calculated for each subtest. The total frequency score of 54 and the severity score of 63 was obtained for the emotional exhaustion subtest. The sum of the scores is calculated separately for each dimension of burnout. Scores of 27 or higher indicate a high level of emotional exhaustion and scores of lower than 16 indicate moderate exhaustion (Dashti et al., 2014).

Sessions

Using Hayes et al. (2006) protocol over seven 90-minute sessions, the effectiveness of ACT was assessed on controlling mental fatigue and thoughts suppression among married female teachers in Bushehr. The description of the sessions is presented as the following:

Session 1: Explaining the agenda ; explaining the number of treatment sessions; introducing group members; expressing expectations from the treatment session; assuring confidentiality, getting a history of the client’s problem; inferring the client’s beliefs and coping behaviors; reviewing the background and history of the issue; explaining thoughts suppression and mental fatigue, and the effective factors, the impacts and consequences; and pre-testing.

Session 2: Finding and reviewing treatment methods and evaluating their effectiveness; discussing temporary and ineffective treatments through allegory; receiving feedback; and assigning tasks for self-acceptance and emotions caused by mental fatigue and thoughts suppression.

Session 3: Encouraging and evaluating the client to find out why the efforts were destructive and fruitless; providing solution-oriented strategies; examining the group’s solutions for unacceptable emotions or problematic behaviors; assisting the client to identify ineffective control strategies; and accepting painful experiences.

Session 4: Helping clients to differentiate between themselves and their behavioral reactions (As individuals can differentiate between themselves and their thoughts and feelings, they will feel less threatened and insecure when experiencing unacceptable feelings); and assigning cognitive tasks to identify and evaluate thoughts, feelings, and conflicts.

Session 5: Explaining the difference between primary and secondary fatigue; discussing strategies for identifying mental fatigue; encouraging the client with the phrase “go to face it”; and encouraging the clients to express their negative thoughts, feelings and experiences, and encounter the problem through allegory, awareness of sensory perceptions and abandoning the senses that are part of the mental content.

Session 6: Emphasizing on commitment to make changes (this is more like traditional behavior therapy than other stages); assigning tasks; explaining experiential avoidance

and awareness of its consequences; training acceptance steps, how to change concepts using allegory, and relaxation; and receiving feedback.

Session 7: Training commitment to action; identifying behavioral plans in accordance with values and creating a commitment to them; summarizing and referring to previous sessions; discussing whatever learned so far; preparing the client for the end of sessions; planning for future by discussing how to maintain achievements and lifestyle changes; discussing how to deal with withdrawal and failure in future; summarizing the material; providing feedback to group members; appreciating the client; and post-testing.

The subjects were assured of confidentiality over all stages of the study- from fulfilling questionnaires to training sessions. The data was analyzed using SPSS-22.

Findings

According to the results, 7.5% of the participants had an associate degree, 62.5% a bachelor’s degree, and 30% a master’s degree. Also, 10% of them had a work experience of less than 5 years, 40% had a work experience of 5-10 years, 30% had a work experience of 10-15 years, and 20% had a work experience of 15-20 years.

Table 1 displays the mean and standard deviation of mental fatigue for the experimental and control groups.

Table 1: Mean and standard deviation of mental fatigue in the experimental and control groups

Group	Variable	Mean pre-test	Standard deviation	Mean post-test	Standard deviation
Experimental	Mental fatigue	39.45	7.39	31.73	6.42
Control	Mental fatigue	38.17	6.73	36.14	6.26

The one-way ANCOVA (analysis of covariance) was calculated to test the hypothesis (Table 2):

Table 2: ANCOVA results for comparing adjusted training means of mental fatigue

Source	Sum of squares	df	Mean squares	F	Sig. level
Pre-test	108.60	1	108.60		
Group	219.702	1	219.702	6.234	0.002
Error	319.173	27	14.63		

Table (2) presents the covariance analysis results for posttest, after eliminating the effects of pretest. According to the table, variations of the dependent variable (i.e. mental fatigue) are significant at the significance level of $P < 0.002$. Thus, ACT is effective for controlling mental fatigue among married female teachers in Bushehr.

Conclusion

After eliminating the effects of pretest, covariance analysis shows that mental fatigue variations are significant at the significance level of $P < 0.002$. Thus, ACT is effective for controlling mental fatigue among married female teachers in Bushehr. In explaining this finding one can say that mental fatigue reduces the ability to maintain mental functions. Today, the lack of health due to stress is the most common reason for sick leave. In the case of excessive stress, there will be a risk of chronic fatigue as well. The chronic fatigue may take long to cure and its warning signs have to be taken seriously. Particularly, the

elderly need for simultaneous intervention to cope with excessive stress and chronic fatigue. There are numerous psychological treatments for depression. ACT is one of the newest psychological interventions with significant effectiveness on depression, anxiety disorders, chronic pain, substance abuse, and eating disorders (Izadi et al., 2013). Work-related mental fatigue is a term that can be replaced by equivalents like stress, burnout, weariness, disability, extreme fatigue, and mental exhaustion. There is no consensus among psychologists on the definition of work mental fatigue. Some people equate it with job stress. The loss of motivation, enthusiasm, energy and poor performance in life are of the results of work fatigue. Work-related mental exhaustion is not only the fatigue and stress caused by work followed by continuous working, but also spreads to a person's lifestyle and outside of working hours (Dustdar et al, 2018).

Research shows that stress might involve both physical and mental dimensions. Symptoms and effects of stress can manifest physically, mentally and behaviorally. If stress persists for a long time, it may lead to physical or emotional illnesses due to chemical interactions that occur during stress. Since most of jobs, even a satisfying one, contain some levels of stress, a source of dissatisfaction may develop over time and lead to work mental fatigue. Accordingly, accepting mental fatigue seems a good way to separate the painful aspects of life from non-painful aspects, better adapt to working conditions, and improve quality of life. There are evidences on the importance of acceptance in reducing unpleasant experiences, improvement of psychological functions, higher quality of life, and better adaptation to working conditions and problems. This is in line with results of Norozi et al. (2017), Rajabi et al. (2016), Taheri and Sajjadian (2016), Kasbdust et al. (2016), Izadi et al. (2013), Zettel (2015), Yadavaia (2014), and Kahn et al. (2012).

Since the present study conducted only on a limited number of married female teachers in Bushehr, generalizing the results to other groups requires caution. Teachers' mental fatigue can be relieved by explaining the tasks in order to clarify their duties and responsibilities. Moreover, job rotation will give opportunities for teachers to learn new methods, and thus prevent repetition of tasks. However, enrichment of teachers' role and duties by eliminating simple and repetitive tasks will be the ideal state.

References

1. Rajabi, Zahra; Najafi, Mahmoud; & Akbari Balotbangan, Afzal. (2016). The role of thoughts control and the fusion of thought and action with obsession symptoms in non-clinical population, *Zanko Journal of Medical Sciences*, 17 (53): 39-49.
2. Kasbdust, Abbas; Kompour, Kamal; & Bagherzadeh Hooshmandi, Hamid. (2016). Impacts of job burnout, emotional fatigue, and depersonalization on the performance of Sepah Bank employees in Urmia, 2nd National Conference on Modern Management Science and Sustainable Planning in Iran, Tehran: Mehr-e Arvand Institute of Higher Education, Center of Solutions for Sustainable Development.
3. Norozi, Mohaddeseh; Zargar, Fatemeh; & Akbari, Hosein. (2017). The effectiveness of acceptance and commitment therapy (ACT) on interpersonal problems and experiential avoidance in university students, *Journal of Research in Behavioral Sciences*, 15 (2), 168-174.
4. Esmailzadeh, Ali Akbar (2005). *Fatigue: physical and mental fatigue caused by work and exercise, sexual fatigue and chronic fatigue (by disease or illness); signs and symptoms, causes, diagnosis, prevention, treatment, and rehabilitation*, Qazvin; Shadow Gostar Publications.

5. Izadi, Razieh; Neshat Dust, Hamidtaher; Asgari, Karim; Abedi, Mohammadreza (2014). The effect of acceptance and commitment therapy on the frequency and severity of symptoms of obsessive compulsive disorder, *Journal of Research in Behavioral Science*, 12 (1), 3-19.
6. Hoseini, Abu al-Qasem (2009). Work-related physical and mental fatigue: causes and prevention tips. *Quarterly Journal of Mental Health Principles*, No. 79. pp. 22-29.
7. Dashti, Saeed; Fardmal, Javad; Soheilzad, Mokhtar;& Shahrabadi, Reza (2014). Burnout and the related factors in staffs of health centers in Hamadan in 2012. *Pajuhan Scientific Journal*. 3(1): 1-9.
8. Dustdar, Mehdi; Hejazi, Seyed Mahmoud; Seydan, Seyed Abolghasem; & Rokni, Azam. (2018). Relationship between medium physical activity level and quality of life related-fatigue and pressure perception in staffs of Melli Bank in Khorasan Razavi Province , 2nd International Conference on Innovation and Research in Educational Sciences, Management and Psychology, Tehran, Soroush Hekmat Mortazavi Islamic Studies and Research Center.
9. Taheri, Sara; & Sajjadian, Ilnaz. (2016). Effectiveness of mindfulness based cognitive therapy on fatigue, anxiety and depression among staff with chronic fatigue syndrome, Torbat Heydariyeh: Third International Conference on Psychology, Educational Sciences and Lifestyle.
10. Talaei, Ali; Mokhber, Naghmeh; Mohammadnejad, Maryam; & Samari, Ali Akbar (2009). Burnout and the related factors in staffs of university hospitals in Mashhad in 2006, *Scientific Journal of Semnan University of Medical Sciences*, 9 (3): 42-56.
11. Emadzadeh, Mostafa (2001). Education and Productivity, *Management Knowledge*, University of Tehran Press, Spring 2001, No. 12: 43-44.
12. Gatezadeh, Abdul Amir; Saki, Amina; & Borjali, Ahmad (2015). Relationship of stress, job stress and social health with chronic fatigue in staff. *Journal of Social Psychology*. 10 (38): 81-92.
13. Eifert, G. H., Forsyth, J. P., Arch, J., Espejo, E., Keller, M., & Langer, D. (2009). Acceptance and commitment therapy for anxiety disorders: Three case studies exemplifying a unified treatment .protocol. *Cognitive and Behavioral Practice*, 16(4), 368-385.
14. Hayes, S. C., Strosahl, K. D., Wilson, K. G., Bissett, R. T., Pistorello, J., et al. (2004). Measuring experiential avoidance: A preliminary test of a working model. *Psychological Record*, 54, 553–578.
15. Kahan.R.L.,& Yuster,F.Th.(2002).well-being:concepts and measures*journal of social issues*,58.647-659.
16. Walser, robyn; Karlin, bradly; Tockel, mickey; Mazina, Barbara; Taylor, barr (2013). Training in and implementation of Acceptance and Commitment Therapy for depression in the Veterans Health Administration: Therapist and patient outcomes. *Behavior Research and Therapy*, Volume 51, Issue 9, Pages 555–563.
17. Yadavaia, J. E., Hayes, S. C., & Vilardaga, R. (2014). Using acceptance and commitment therapy to increase self-compassion: a randomized controlled trial. *Journal of contextual behavioral science*, 3(4), 248-257.
18. Zettle, R. D. (2015). Acceptance and commitment therapy for depression. *Current opinion in psychology*, 2, 65-69.

Information about authors

Khatoon Anbaraki, Department of Psychology, Faculty of Humanities, Bushehr Branch, Islamic Azad University, Bushehr, Iran.

HEMATOMA IN PREGNANCY AND INVESTIGATING THE CAUSES OF RARE BLEEDING DISORDERS IN PREGNANT MOTHERS

Masoume Darafsh

Yazd University of Science and Art, Iran

Abstract. Factor XIII is the Pre-Enzyme coagulation that enhances the strength of the Fibrin in the coagulation system. If this enzyme is absent, the fibrin clot formed in 5 M acetic acid or urea will disintegrate. This factor includes two carrier b-chains and two catalytic a-chains in which the alpha-subunit gene is located on chromosome 6. Factor XIII deficiency is a rare disease and occurs in 1 in 2 million people.

Factor XIII deficiency is a rare bleeding disorder that affects about 1 in 2 million people in the world. In Iran, there are 437 people with Factor XIII deficiency due to the relatively high rate of consanguineous marriages. The prevalence of Factor XIII deficiency in Iran is estimated to be about 12 times higher than the global prevalence. A Hematoma occurs internal bleeding occurs. The epidemiology of this disease in different regions of Iran shows that Sistan and Baluchestan province has the highest number of patients with Factor XIII deficiency in Iran and the highest global incidence of this disease has been reported in this region. There are several pathogenic mutations in Iranian patients with Factor XIII deficiency; Trp187Arg is the most prevalent mutation in Iran.

More than 25% of pregnant women experience bleeding in the first and early second trimesters of pregnancy, in which abortion occurs in half of these patients.

Spontaneous abortion also called a spontaneous miscarriage, is the most common pregnancy complication. Some studies have suggested a correlation between vitamin D deficiency in pregnancy and abortion, so the present study was performed to compare the serum levels of vitamin D in threatened-abortion patients and women with healthy pregnancies.

Keywords: Factor XIII deficiency, Pregnancy, Vitamin D, bleeding in the first trimester of pregnancy.

ГЕМАТОМЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИЗУЧЕНИЕ ПРИЧИН РЕДКИХ НАРУШЕНИЙ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Масуме Дарафш

Йездский университет науки и искусства, Иран

Аннотация. Фактор XIII представляет собой преэнзим коагуляции, который повышает прочность фибрина в системе свертывания крови. Если этот фермент отсутствует, фибриновый сгусток, образовавшийся в 5М уксусной кислоте или мочеvine, будет распадаться. Этот фактор включает две несущие b-цепи и две каталитические a-цепи, в которых ген альфа-субъединицы расположен на хромосоме 6. Дефицит фактора XIII является редким заболеванием и встречается у одного из 2 миллионов человек.

Дефицит фактора XIII является редким нарушением свертываемости крови, которым страдает примерно один из 2 миллионов человек в мире. В Иране насчитывается 437 человек с дефицитом фактора XIII. Распространенность дефицита фактора XIII в Иране оценивается примерно в 12 раз выше, чем в мире. При этой патологии может возникать гематома или внутреннее кровотечение. Эпидемиология этого заболевания в различных регионах Ирана показывает, что в провинциях Систан и Белуджистан зарегистрировано наибольшее количество пациентов с дефицитом фактора XIII. Есть несколько патогенных мутаций у иранских пациентов с дефицитом фактора XIII; Trp187Arg является наиболее распространенной мутацией в Иране.

Более чем у 25% беременных возникают кровотечения в первом и начале второго триместров беременности, при этом у половины этих пациенток происходит аборт.

Самопроизвольный аборт является наиболее частым осложнением беременности. Предполагается корреляция между дефицитом витамина D во время беременности и абортом, поэтому настоящее исследование было проведено для сравнения уровня витамина D в сыворотке у пациенток с угрозой аборта и у женщин со здоровой беременностью.

Ключевые слова: дефицит фактора XIII, беременность, витамин D, кровотечение в первом триместре беременности.

Introduction

Coagulation Factor XIII is a Pro-enzyme that has Transglutaminase Activity in the active state [1]. This coagulation factor acts in the last part of the cascade, and the fibrin clot without covalent bonds is converted into a stable fibrin clot by this enzyme action. Fibrin becomes resistant to plasmin action with this function [2].

Coagulation Factor XIII is formed from two subunits, A and B, as a tetrad (A₂B₂). Separate genes encode these two subunits. The A subunit gene on chromosome 6 has 15 Exons, and the subunit B gene on chromosome 1 has 12 Exons [3].

Inherited coagulation Factor XIII deficiency was originally recognized by Duckert in 1960 [1].

The patient has symptoms such as umbilical cord bleeding, spontaneous intracranial hemorrhage, recurrent miscarriage in pregnant women, and delayed wound healing [4].

It is expected that the incidence of disease caused by mutations in the A subunit gene is higher than in the B subunit gene because the A subunit plays a catalytic role and the B subunit plays a carrier role.

Factor XIII deficiency is a plasma transglutaminase that catalyzes cross-linking of fibrin monomers into highly organized and stable fibrin polymers.

In addition, Factor XIII makes Covalent Bindings of Alpha-2-antiplasmin, Fibronectin, and collagen to fibrin clots and provides an effective wound healing environment. This fibrin-fibronectin matrix is also essential for maintaining a healthy pregnancy.

In patients with Factor XIII deficiency, fibrin clots may form normally, but they begin to break down due to the weak cross-links between the fibrin fibers after 24 to 48 hours. It leads to subsequent bleeding events [5 and 6].

Duckert first identified factor XIII deficiency in 1960. Autosomal recessive is a rare bleeding disorder with a severe bleeding tendency.

Patients with severe Factor XIII deficiency usually have less than 1% of plasma Factor XIII levels and therefore have a high potential risk of bleeding.

Clinical manifestations were delayed wound healing, recurrent miscarriage, soft tissue or subcutaneous hemorrhage, and spontaneous intracranial hemorrhage, and spontaneous intracranial hemorrhage is the leading cause of death in patients with this disease [7, 8].

More than 25% of pregnant women experience bleeding in the first trimester and early in the second trimester of pregnancy; abortion occurs in half of the patients, and a rare number of them are ectopic or molar pregnancies, and ectopic or molar pregnancy is common in a very small number of them.

Unclear pregnancy consequences, lack of preventive methods, and psychological and emotional disorders caused by abortion can lead to many problems in these patients [9]. Patients with moderate to severe bleeding were two times more likely to have an

abortion than patients with mild bleeding, and patients with intrauterine hematoma were 2.6 times more likely to have an abortion than patients without hematoma [10].

Paulus et al. (2006) showed that the Post-abortion bleeding rate was 11.1% in the first trimester of pregnancy if there was a live fetus, and these pregnancies were uncomplicated in 90% of cases and resulted in a live birth. Patients with moderate to severe bleeding were two times more likely to have an abortion than patients with mild bleeding, and the risk of abortion in patients with intrauterine bleeding was 2.6 times higher than in patients without hematoma [10].

Bleeding in the first trimester is one of the most common causes that require immediate treatment during pregnancy, and high-frequency Transvaginal Ultrasonography is a reliable way to diagnose fetal growth restriction in the first trimester of pregnancy, even before the fetus is seen.

Ultrasonography is a key step in diagnosing intrauterine pregnancy, fetal growth restriction, and other causes of bleeding in the first trimester of pregnancy, such as ectopic and molar pregnancies [11].

The causes of euploid miscarriage are not well understood, but the involvement of various medical disorders, environmental conditions, and developmental disorders has been raised in this process [12].

About half of these pregnancies generally lead to abortion, but if the fetal heart rate variability is measurable, the abortion risk will be significantly reduced [3].

Many studies have reported the correlation of early bleeding in vaginal pregnancy (threatened miscarriage) with adverse pregnancy outcomes such as Preterm Birth, Premature rupture of membranes (pprom), low birth weight (lbw), delayed intrauterine growth (IUGR), Infants small for gestational age (SGA), placental abruption, manual placental abruption and pregnancy-induced hypertension (PIH) [14, 15].

Bleeding and infection are also common following abortion (end metritis, infectious abortion). (16, 17).

The results of some studies show that progesterone treatment can reduce the incidence of miscarriage in pregnant women with threatened miscarriage [18, 19].

Recently Vitamin D has been proven to play an important role in modulating the immune system by regulating hormone secretion, regulating immune function, cell differentiation, and cell proliferation [20].

Vitamin D receptors are found around the genital area in the Ovaries, Endometrium, and placenta [21].

The role of vitamin D has been shown in Folliculogenesis and Oogenesis and its effect on Embryonic implantation in the endometrium [21].

In some studies, vitamin D has been defined as a steroid hormone with Progesterone - activity, and many physiological activities performed during early pregnancy are fully compatible with progesterone [22]. An essential vitamin D effect during the early stages of fetal development is a strong Anti-inflammatory effect at the maternal and fetal levels and enhances the TH2- type response [23].

Some studies have reported an increase in the number of Natural killer (NK) cells in the peripheral blood of women at risk of miscarriage. According to some studies, vitamin D reduces the cytotoxicity of natural killer cells [24, 25].

Vitamin D deficiency is a global disease throughout pregnancy. The prevalence of

vitamin D deficiency in pregnancy has been reported at 18-84%, depending on the place of residence and local traditions and customs [26]. Vitamin D deficiency is also very common in Iran, and its prevalence has been reported in 26-86% in different studies and cities [27, 28].

According to some studies, Vitamin D deficiency seems to be effective in threatened abortion due to the high prevalence of vitamin D deficiency and threatened abortion during pregnancy and the involvement of vitamin D in the regulation of cell proliferation and the mother's immune system to receive embryos and impact on implantation. Therefore, the present study was conducted to determine and compare the serum vitamin D levels in patients with threatened abortion and women with healthy pregnancies [29].

Methodology

The present study was conducted on patients having a history of umbilical cord bleeding at birth and susceptibility to bleeding that had normal coagulation tests (PT, PTT, BT) and abnormal clot dissolution tests in Ali Asghar Hospital in Zahedan in 2006. They registered with a diagnosis of Factor XIII deficiency.

First, the consent form of the Iranian Hemophilia Society was completed, and a family tree diagram for each family was drawn in the patients' files (families have no kinship with each other). Then, blood samples were collected from 10 patients and 13 family members of the patients (N=23) in EDTA anticoagulation by available sampling technique.

Proteinase K, ionic detergents, and ethanol were extracted by digestion of leukocytes with the help of cold distilled water. The spectrophotometric method was used to evaluate the DNA quality and quantity.

The Factor XIII gene sequence is extracted from the gene bank, then primer pairs of each Exon are selected from the Factor XIII gene archive, and then each Exon was duplicated according to the PCR program (at 95 °C for 5 min, at 95 °C for 1 min, at 60 °C for 1 min and at 72 °C for 1 min and 5 min (30 cycles).

After duplication, the amplified PCR products were evaluated on 8% Polyacrylamide gel with a voltage of 150 and a suitable time according to the size of the electrophoresis piece and after staining with Ethidium Bromide by ultraviolet radiation.

After PCR amplification, each Exon of PCR products was placed at 98 °C for 5 min for denaturation and 65 °C for 30 minutes for annealing according to the CSGE method.

The Exons that formed Heteroduplex DNA with this method were sequenced with the possibility of the mutation using an Alpha Express app, then the mutations of these patients were detected.

After mutation detection, the obtained sequences with a normal sequence using Gene Runner6.5. and the generated mutation were detected.

A specific enzyme was also found for the confirmation of mutations and ease of use by the RFLP method. The data were compared with mutations in the international database and registered in the gene bank [30].

In this study, ten patients were selected by the available sampling method regardless of age and sex from among 44 patients registered in Ali Asghar Children's Hospital in Zahedan with a history of bleeding symptoms who had normal coagulation tests (PT, PTT, BT) and Clot dissolution test in abnormal acetic acid.

The mean age of patients was 11 years. Four of the population were male, and Eight of the population were female.

It was found that all ten patients have a common mutation in Exon 4 in the form of TGG sequences encoding tryptophan to CGG encoded arginine after performing PCR of each Exon and CSGE analysis (Figure 1) and separate sequencing (figure 2).

Nine of the patients' siblings had the same mutation as heterozygous, and two had no mutation.

It was found that the Enzymes Styl-1 and ECOT14 can cut the amplified fragment of 355 games in healthy individuals at point 300 and turn it into two parts. After comparing the natural sequence with the mutation sequence, they have no cleavage site in patients' DNA. (Figure 3).

The family carriers had three DNA fragments of 355, 300, and 55 games because they were heterozygous [30].

In another group, this cross-sectional and prospective cohort study was performed from December 2013 to September 2014 on 200 patients who were admitted to the Gynaecology & Obstetrics ward of Amir Al-Momenin Hospital in Semnan due to bleeding in the first trimester of pregnancy.



Figure 1: Heteroduplex in sinks number 1 to 3 (right side in CSGE 4 Exon gel, Factor XII-A

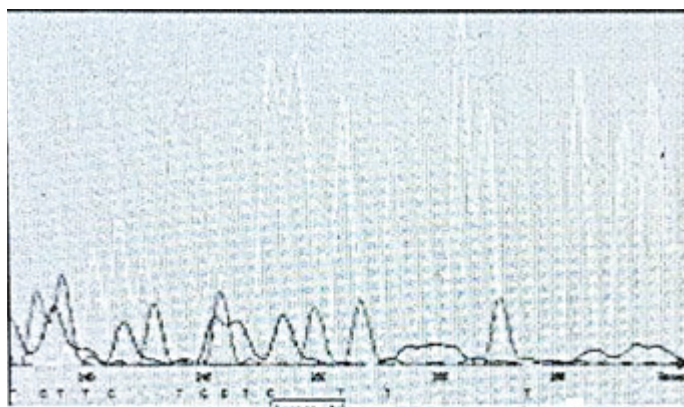


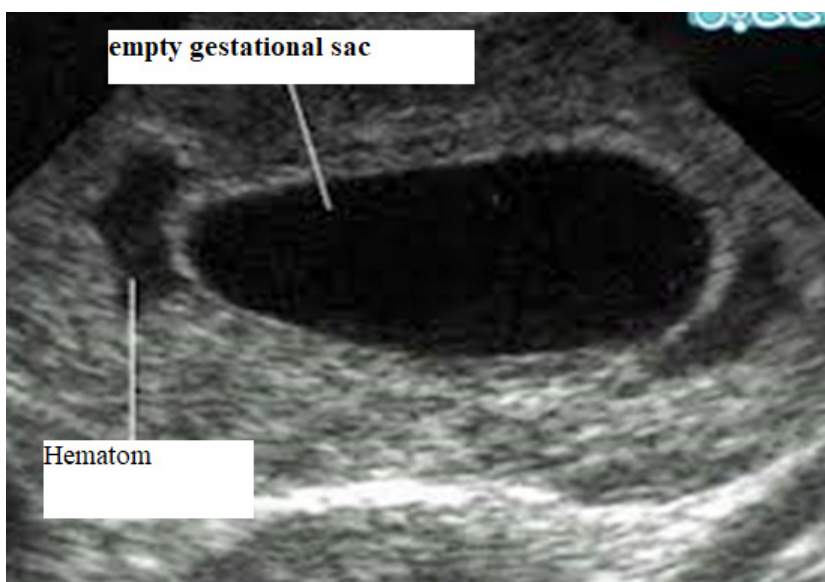
Figure 2: Replacement of C instead of T in the Exon sequence of gel, Factor XII-A



Figure 3: Sinks 1.2.3 (from the left related to the DNA of patients who were affected by the Styl-1 enzyme, and no incisions were made in them. Sinks 3 onwards were related to normal DNA that was cut by the enzyme, and two bands were created; the first Sink is marked from the left.

Inclusion and exclusion criteria included all patients whose pregnancies were confirmed by a pregnancy test (BHCG) in a valid laboratory, and the presence of an intrauterine or ectopic gestational Sac was reported on ultrasound.

Ultrasound examinations were done to assess the pregnancy status of all these patients before or on the first day of hospitalization. First, medical treatment with vaginal misoprostol suppository (Darou Pakhsh Holding Company.) with an initial dose of 400 mg and repeated with 200 micrograms continued every 6 hours for up to 48 hours if an intrauterine Sac is confirmed; if the pregnancy is diagnosed as an empty Sac or Incomplete abortion or missed abortion, first medical treatment with vaginal misoprostol suppository (Darupakhsh company) with an initial dose of 400 mg and was continued



with next dose of 200 micrograms every 6 hours for up to 48 hours and the patient underwent evacuation curettage surgery if there was no Complete abortion following the above medical procedure (endometrial thickness more than 15 mm and with intrauterine pregnancy tissue residues more than 50 mm).

Patients who had stopped bleeding with rest and hydration and a fetal heartbeat on ultrasound and threatened abortion as a final diagnosis were discharged from the hospital.

In total, it was proven that every 26 patients (13%) had an abortion using ultrasonography, in which 24 (12%) had a complete abortion despite previous ultrasonography proving an intrauterine gestational sac, and 2 (1%) had a chemical pregnancy or precocious abortion. A total of 116 patients (58%) were analyzed after hospitalization with a diagnosis of empty gestational Sac, Incomplete abortion, or Missed abortion with medical treatments or surgical procedures

Table 1: Causes of abnormal bleeding in patients [31]

	Number	Percent
Empty Sac	2	1
Incomplete abortion	52	26
Missed abortion	62	31
Complete abortion	24	12
Threatened abortion	54	27
Ectopic pregnancy	2	1
Molar pregnancy	1	0.5
Chemical pregnancy or precocious abortion	2	1
Cervical lesion	1	0/5
Total	200	100

Findings

Prevalence of Factor XIII deficiency in Iran

Iran is a developing country with a high rate of consanguineous marriages, and therefore, it has a significant number of patients with Rare Bleeding Disorders (RBDs) [32].

The prevalence of Factor XIII deficiency in Iran is about 12 times higher than in other parts of the world, and southeastern of the country has the highest prevalence of Factor XIII deficiency in the world [33].

The number of patients with Factor XIII deficiency was 473 in 2014. Many studies on XIII deficiency in Iran have been conducted in the southeast, northeast, and southern provinces and a total of 376 patients lived in these regions [33, 34].

Khash county has the highest number of patients among different cities of Sistan and Baluchestan province (about 44% of patients with Factor XIII deficiency) and is considered a hot spot for this disorder. Most patients were Baluch according to race [33]. A very rare case of Factor XIII and Factor VII deficiency has also been reported in southeastern Iran [35].

Diagnosis of Factor XIII deficiency in Iran

Diagnosis of Factor XIII deficiency in Iranian patients is based on clinical manifestations, family history, and standard coagulation tests, including bleeding time test, Aptt, PT, platelet count, as well as clot solubility test in 5 M urea per liter, 1 % monochloroacetic acid or 2 % acetic acid [7].

Genetic and molecular spectrum of Factor XIII deficiency in Iran

In the past several years, several studies have identified the most common mutation causing Factor XIII deficiency in Iran. Molecular analysis of Factor XIII deficiency was first conducted by Peyvandi et al. (2004) in 10 no kinship Iranian families of unknown race [36].

The result of this research was the development of a method for molecular diagnosis of patients with Factor XIII deficiency in southeastern Iran, which led to the identification of Trp187Arg mutation in a large number of patients in this region [37, 38].

In a study (Naderi et al.) about 190 patients with Factor XIII deficiency in southeastern Iran, the C <c559T mutation was identified as the major cause of Factor XIII deficiency. It was suggested that C <c559T is a predisposing factor for patients with Factor XIII deficiency in this population [39].

The same mutation in different non-relative families with Factor XIII deficiency in southeastern Iran may indicate a common ancestry or fundamental effect in this population.

Therefore, it can be expected that the usual screening method for diagnosing carriers of the disease and prenatal diagnosis may be established in this region of Iran based on this recurrent mutation [37].

The <c320G homozygous is the second most prevalent mutation reported in Iran. This mutation is located in Exon 3. It leads to the replacement of Arg77His in the second β -sandwich [40].

In a recent study by Peyvandi et al., it was shown that 5 out of 10 non-relative parents were A <c320G homozygous [36].

Clinical manifestations and Bleeding diathesis in patients with Factor XIII deficiency in Iranian patients:

Factor XIII deficiency is responsible for a wide range of clinical symptoms, from mild bleeding attacks to severe life-threatening bleeding diathesis [41].

Umbilical Cord Bleeding (UCB) is the most common clinical manifestation of Factor XIII deficiency in Iranian patients.

Postpartum Antenatal hemorrhage is because by the Antepartum of the placenta and Placental abruption (removal of the placenta from the implant site). This means that bleeding during pregnancy is mainly due to placental factors [55].

Although bleeding during pregnancy has different factors, it is due to miscarriage and ectopic pregnancy and abortion during the first trimester [55].

Prenatal causes:

1. Abnormal placental implantation includes:
 - Placenta Previa
 - Placental abruption (removal of the placenta from the implant site)
 - Abnormal adhesion of the placenta
 - Ectopic pregnancy
 - Pregnancy in the fallopian tubes
 - hydatidiform mole
2. with a disease that predisposes people to bleed, such as:
 - Chronic kidney disease
 - Sepsis syndrome

- Preeclampsia syndrome
- Acute fatty liver
- Congenital coagulation disorders
- 3. Anatomical disorders in the Parturition canals
- 4. Prenatal causes such as:
 - Obesity, Preeclampsia, and Eclampsia
- 5. Other factors
 - Amniotic fluid embolism
 - retain dead fetus in the uterus
 - Induced abortion
 - Examination manipulations [55].

Hematoma: prolonged bleeding is also often observed in Iranian patients during pregnancy or from wounds and bruises [42, 43, 39, 44].

In a study in northeastern Iran on inherited coagulation disorders, ecchymosis (82%) and umbilical cord bleeding (73%) were identified as the most prevalent symptoms in 11 patients with Factor XIII deficiency [45].

Umbilical cord bleeding

Umbilical cord bleeding is considered of the most important diagnostic features in Factor XIII deficiency. It occurs a few days after birth [42].



Recurrent pregnancy loss

Recurrent pregnancy loss is one of the potential symptoms of Factor XIII deficiency [42].

In a study (Lak et al.), it was indicated that 3 of 6 Iranian women with a history of pregnancy (50%) had experienced at least one miscarriage, and one patient had a history of 13 recurrent pregnancy losses [44].

Naderi et al. reported that a woman with five consecutive miscarriages was treated with a prophylactic drug and her next parturition was successful, but unfortunately, the discontinuation of the contraceptive medicine resulted in intracranial hemorrhage and her death [46].

Menorrhagia

Most women experience heavy menstrual bleeding at some times. Some of them have had heavy bleeding for most of their lives. Physicians call this heavy or prolonged bleeding Menorrhagia or Hypermenorrhea.

Naderi et al. Reported that menorrhagia is an almost rare case in Iranian patients with Factor XIII deficiency [33]. While in another study (Mansouri Torqabeh et al.), 43 and 35% of women of reproductive age had complications (45-44)

Treatment of this disorder is according to the diagnosing root causes. If no specific cause is found, the use of oral contraceptives pills and anti-androgens such as Danazol are helpful. Uterine resection can be considered in older women.

Endometrial ablation surgery can also be used to prevent Hysterectomy in benign menorrhagia.

This operation is ablated by a hot water balloon (Cavaterm) in 10 minutes with a pressure of 230-240 mm Hg and a temperature of 80 degrees of the inner layer of the uterus (endometrium) and is performed in Iran.

Bleeding diathesis in heterozygous individuals:

Infected heterozygotes are usually without signs, and the factor level is about 50% or higher.

Although the minimum level of a factor required to maintain normal homeostasis was 3 to 10% [47], Mahmoudi et al. stated that heterozygous Factor XIII deficiency carriers are prone to prolong or extensive bleeding after minor surgery in Shiraz county. In this study, subcutaneous bleeding, purpura, nose bleeding, bleeding gums, and postpartum hemorrhage were observed in some cases [47].

Treatment of Factor XIII deficiency in Iranian patients:

Prophylactic treatment is started immediately after the diagnosis of patients with Factor XIII deficiency. However, these patients traditionally received Fresh Frozen Plasma (FFP) or cryopreservation as a prophylactic regime. The prescribed doses were based on the patient's clinical conditions.

For Cryoprecipitate, the dose was measured as one bag per 10 to 20 kg body weight every four weeks, while for freshly frozen plasma, it was 10 mm/kg every 4 to 6 weeks [48].

These doses were successful in treating extensive and minor bleeding manifestations [48]. However, Factor XIII Concentrate (CSL Behring, Marburg, Germany) has been available to most hemophilia centers since 2009. The dose prescribed for Fibrogammin® P depends on the patient's clinical conditions and ranges from 10 to 35 units per kilogram every 4 to 6 weeks [49].

Safety of human blood products in Factor XIII deficiency:

Cryo or Fibrogammin® P deposition was assessed in all patients at regular intervals for Blood-borne diseases, including hepatitis B virus, hepatitis C and the human immunodeficiency viruses (HIV) after initiation of prophylactic treatment with fresh frozen plasma.

Preventive treatment in neonates:

Research on the preventive treatment plan for neonates with factor 13 deficiency in Iran showed that high doses of Fibrogammin® P (at a dose of 80 to 60 units per kg) decreased the risk of bleeding disorders in these patients compared to the control group.

Significantly reduces. It has also been suggested that Fibrogammin® P administration as a prophylactic regime can be used with confidence without any thrombotic events [39].

Discussion and results

Other causes of Uterine bleeding during pregnancy are due to persistent and spontaneous severe contractions and sexual intercourse and infections resulting from intercourse and uterus over-expansion, Hydramnios, and Multiple pregnancies.

Most recent recommendations about the correlation between vitamin D and implantation have emerged from studies showing that women with higher levels of vitamin D had more successful pregnancies during embryo transfer and IVF [50].

Howe et al. (2016) assessed the Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase (CYP27B1) in pregnant women 7-9 weeks.

Normal pregnant women received 25 percent more hydroxyvitamin D and CYP27B1 than aborted women (PL) (Pregnancy loss), and there was a significant correlation between low levels of vitamin D and PL, which was consistent with the results of the present study [51].

There was no significant relationship between a low level of 25 (OH) D and increased risk of Spontaneous Pregnancy Loss (SPL), but very low levels of 25 (OH) D (less than 20 ng/mm) were significantly associated with an increased risk of SPL in the first trimester. This meta-analysis showed that severe vitamin D deficiency (serum level less than 20 ng/ml) could be a changeable risk factor in the initial SPL [52].

Serum 25 (OH) D levels in pregnant women have a lower threatened abortion than in women with normal pregnancies, and low serum levels of vitamin D can be a risk factor for threatened abortion.

Weiss et al. (2004) on patients with threatened abortion showed that bleeding in the first trimester of pregnancy is an independent risk factor for pregnancy complications such as birth before week 24, Caesarean section, Preterm birth, premature placental abruption, etc. [53].

In the present study, the group of patients with threatened abortion was investigated until the end of pregnancy, and Preterm birth was observed in 18.3% of patients.

Causes of abnormal bleeding leading to hospitalization in the first trimester of pregnancy included unavoidable abortion, threatened abortion, ectopic pregnancy, molar pregnancy, and cervical polyps, respectively.

Inevitable abortion was the most common cause of hospitalization, and surgery was the most common medical treatment.

In this study, about 50% of threatened abortions were associated with full-term birth, 37% with abortion, and 18% with Preterm birth, birth under nine weeks, and a history of abortion with a higher risk of bleeding and miscarriage [31].

It is possible that in the natural sequence, the presence of the tryptophan as an amino acid at position 187 (cyclic and non-polar amino acids) in the binding of the enzyme to the substrate and the calcium ion, as well as the binding of the two A chains, creates the most favorable situation.

However, in patients with homozygous defects, the substitution of arginine, which is an amino acid with a linear sequence, the activity of the enzyme is severely reduced, causing clinical symptoms in patients [54].

The HOXA13 gene is located on autosomal chromosomes. Since ethnic and tribal marriages cause heterozygous defects of parents in children to be homozygous, genetic counseling before marriage and before birth can prevent new cases of this disease.

These patients need to supply XII factors through donated plasma. Awareness of the families of the patients about the disease and its symptoms and follow-up treatment using plasma prepared from the donors and its monthly injection will prevent the complications of this disease.

Although pasteurized Factor XIII concentrate is marketed as Fibrogammin, it is not yet available in the country due to the lack of accurate statistics on the number of patients [30].

References

1. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor13 deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107(3): 468-84
2. Ichinose A, Asahina T, Kobayashi T. Congenital blood coagulation factor13 deficiency and perinatal management. *Drug targ* 2005;6:541-549.
3. Muszbek L, Yee VC, Heressy Z . Blood coagulation factor 13 : structure and function . *thromb Res* 1999;94: 271-305.
4. Anwar R, Minford A, Gallivans L , et al. Delayed umbilical bleeding a presenting feature for factor deficiency . *Pediat* 2002; (2):32
5. dorgalaleh A, naderi M, hosseini MS, alizadeh S, tabibian S, et al. factor 13 deficiency in Iran : A comprehensive review of the literature. *Semin Thromb hesmost*; 2015 .41(3): 323-9.
6. Dorgalaleh A , rashidpanah J. Blood coagulation factor 13 and factor 13 deficiency. *Blood Rev.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bler.2016.75002>.
7. Naderi M, dorgalaleh A, Tabibian S, Alizadeh S, Eshghi P, Solaimani G. current understanding in diagnosis and management of factor 13 deficiency. *Iran J ped Hematol oncol*; 2013.3(4):164-72
8. Dorgalaleh A, kazemi A, Zaker F, Shamsizade M , Rashidpanah J, Mollaei M. Laboratory diagnosis of factor 13 deficiency, routine coagulation test with quantitative and qualitative methods. *Clinic Leb* ; 2016. 15 (1) ;82-96
9. Thorstensen KA. Midwifery management of first trimester bleeding and early pregnancy loss . *J Midwifery womens Health* 2000 ;45(6):481-97.
10. poulose T, Richardson R , Ewings P, Fox R. Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at ultrasound scan. *J O Bstet Gynaecol* 2006;26(8): 782-4
11. paspulati RM, Bhatt S, Nour SG. Sonographic evaluation of first- trimester bleeding. *Radiol Clin North Am* 2004;42 (2):297-314
12. Blood SL, Corton MM, Spong CY , Dashe JS, Leveno KJ ,Williams *Obsterics 24/E* : McGraw- Hill Education; 2014.
13. Mouri M, Rupp TJ. Threatened Abortion. *SatatPearls (Internet)* : statPearls Publishing; 2019.
14. Maiti GD, Ibgnaït P, Pillia AK , Shukla V. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Journal of marine medical society* 2013;15 (2):98- 102.
15. Amor B ,Almahdi S . Outcome of pregnancy among women with threatened miscarriage in Latifa Hospital dubai. *Hamdan medical Journal* 2019;12(2):72-79.
16. zhang J , Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A

comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005;353(8) : 761-9.

17. Giakoumelou S, wheelhouse N, Cuschieri K , entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage . *Hum reprod Update* 2016; 22(1) : 116-33.

18. Lee HJ, Park TC, Kim JH , Norwitz E , Lee B. the Influence of oral Dydrogesterone and Vaginal progesterone on threatened Abortion: A Systematic Review and meta- Analysis. *BioMed Res Int* 2017;2017:3616875.

19. Yassae F, Shekarriz-Foumani R , Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion : a randomized clinical trial . *J Reprod Infertil* 2014; 15(3): 147-51.

20. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proc Nutr Sco* 2012; 71(2) : 205 -12.

21. Franasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. *Curr opin obstet Gynecol* 2017; 29(4): 189-194.

22. Monastra G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S , Unfer V . vitamin D : a steroid hormone with progesterone like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(8): 2502- 2512.

23. boonstra A , Barrat FJ,crain C , Heath VL, Savelkoul HF, óGarra A. lalpha, 25-Gihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naïve CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9): 4974-80.

24. shobeiri SS, Abediankenari S , Rahmani Z , Hossein Nataj H, Azadeh H. Evaluation of NK cell level and HLA-G1 expresion in peripheral blood in threatened – abortion . *TehranUmiversity Medical Journal* 2015;73(2):93-100.

25. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman- Sachs A, kwak- kim J. vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum reprod* 2013;29(2): 208-19 .

26. Dawodu A, wagner CL, mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis child* 2007; 92(9):77-40

27. Kazemi A, sharifi F, jafari N, mousavinasab N, high prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an iranian population. *J women Health* 2009; 18(6):835-9.

28. Bdfar G, shohani M, mansouri A, soleymani A, azami M,. vitamin D status in iranian pregnant women and newbirns: a systematic review and meta-analysis study. *Expert rev endocorinol metab* 2017;12(5):379-389.

29. Inanloo Elham Moghaddas, Keshavarz Zohreh, Zahra Naeiji, Marzieh Asgari. (2019), Comparison of serum levels of vitamin D in patients threatened with abortion and women with normal pregnancies. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology AND Infertility*, V-22, No 10, 57 -49,

30. Tamadon Gholam Hossein, Kazemi Ahmad, Ghasem Rastegar Lari. Fereydoon Ala, Shabnam Hejazi. (2009), Molecular basis and inherited deficiency of coagulation factor A-13 in patients in Sistan and Baluchestan province. *Zahedan journal of research in medical*, V 11, No 4.

31. Moradan Sanam, Jahanshir Ensieh. (2016), Investigation of causes, treatment methods, and consequences of pregnancy in patients with abnormal bleeding in the first trimester of pregnancy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology, AND Infertility*, Volume 19, Number 4, Page: 7-1

32. Dorgalaleh A, naderi M,shamsizadeh M, morbidity and motyality in a large number of Iranian patiens with server congenital factor13 deficiency. *Ann hemotal*;2016.95(3):451-5.

33. naderi M, iman M, eshghi P, dorgalaleh A, tabibian SH, alizadeh SH , et al. factor 13 deficiency in sistan and Baluchistan province. *Sci J blood transfuse organ*;2013. 10(3):282-8.
34. karimi M, haghpanah S, amirhakimi A, mossavi E, ahmadi J, kamrani kh, et al. spectrum of inherited bleeding disorders in southern iran, before and after the establishment of comprehensive coagulation laboratory. *Blood coagul fibrinolysis*;2009.20(8): 642-5.
35. naderi M, tabibian s, hosseini ms, alizade sh , shamsizadeh m , dorgalaleh a, et al. congenital combined deficiency of coagulation factors: a study of seven patiens. *Blood coagul fibrinolysis*; 2014.26(1):59-62.
36. peyvandi f, taghlibue l, menegatti m, janson gh, karimi m, sano l , et al. phenotype-genotype characterization of 10 families whit server a subunit factor 13 deficiency. *Hum mut*;2004.23(1):98-104.
37. naderi m, dorgalaleg a, alizadeh s, tabibian s, bamed T. diagnosis, clinical management of life- threatening bleeding in the largest group of patiens with server factor 13 deficiency. *Inter j hematol*;2015.87(4):693-697.
38. eshghi p, cohan n, lak m, et al. arg 77 his and Trp187Arg are the most common mutations causing F13 deficiency in iran. *Clin appl thromb hemost*; 2012. 18(1):100-3.
39. tamaddon gh, kazemi a, rastegar g, alla f, hejazi s. molecular basis of inherited factor 13-A deficiency among patients from sistan- baluchestan. *Zah J res med sci*;2010. 11(4):19-24
40. naderi m, reykande se, dorgalaleh a, alizadeh s, tabibian s, einollahi n, et al . establishment of a prenatal diagnosis schedule as part of a prophylaxis program of factor13 deficiency in the southeast of iran . *blood coagul fibrinolysis*;2016 JAN. 27(1): 97-100.
41. lak m, peyvandi f, ali sharifian a, karimi k, mannucci p. pattern of symptoms in 93 iranian patients with server factor13 deficiency. *Jthrobm haemost* ; 2003. 1(8): 1852-3.
42. dorgalaleh A, tabibian S, hosseini MS, farshi Y, roshanzamir F, naderi m, kazemi a, zaker f, aghideh AN, shamsizadeh M. diagnosis of factor13 deficiency . *hematology*;2016. 30:1-10.
43. trinh ch, sh elsayed w, eshghi p, lami k, john h , miri-moghaddam e, et al. molecular analysis of sixteen unrelated factor13 deficient families from south- east of iran. *bri j hematol*; 2008. 140(5):581-4.
44. naderi m, dorgalaleh a, tabibian s, alizadeh sh, eshghi p, et al . association between val34leu polymorphism and risk of umbilical cord bleeding in server coutheast of iran . *gene cell tissue*;2014. 1(1):e18360.
45. mansouritorghabeh h, manavifar l, banihashem A, ahmadi h , mosavi j , pishkar d, et al. an investigation of the spectrum of common and rare inherted coagulation disorders in north- eastern iran. *Blood transfuse*;2013.233-40
46. naderi m, zarei t, haghpanah s, eshghi p, ahmadi m, karimi m. intracranial hemorrhage pattern in the patients with factor13 deficiency. *Ann hematol*;2014 . 93(4):693-697
47. naderi m, eshghi p, saneei moghaddam e, dorgolaleh A, alizadeh sh, younesi MR, et al . safety of human blood poroduct in rare bleeding disorder in southeast of iran . *haemophilia*; 2013.19(2):e90-e92.
48. eshghi p, mahjour s, naderi m, dehbozorgian j, karimi m. long-term prophylaxis in patients with factor 13 deficiency complicated by intracranial heamorrhage in iran . *haemophilia*;2010.16(2):383-385.
49. mahmoodi m, peyvandi f, afrasiab a, ghaffarpasand f, karimi m. bleeding symptoms in heterozygous carriers of inherited coagulation disorders in southern iran. *Blood coagul fibrinolysis*;2011. 22(5):396-401.

50. ozkan s, Jindal s, greenseid k, shu j, zeitlain g, hickmon c, et al. replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization . fertile steril 2010;94(4):1314-9
51. hou w, yanXT, bai cm , zhang xw, hui ly, yu xw. Decreased serum vitamin levels in early spontaneous pregnancy loss. Eur j clin nutr 2016; 70(9):1004-8.
52. zhang h, huang z, ziao l, jiang x, chen D, wei y. meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. Int j gynecol obstet 2017; 138(3):242-249.
53. weiss jl, Malone fd, vidaver j , ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al . threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J obstet Gynecol 2004; 190(3):745-50.
54. korsgren C, cohen CM. organization of the gene for the subunit for factor 13. Proc natl acad Sci USA 1991;88:4840-4844.

Information about authors:

Masoume Darafsh, Bachelor of Molecular Cell Biology majoring in Genetics, Yazd University of Science and Art, Iran. e-mail: masiii77darafsh@yahoo.com

INVESTIGATING THE EFFECT OF NEUROFEEDBACK TRAINING ON ATTENTIONAL BIAS IN PEOPLE WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Shirin Esmaeeli

Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Abstract. Introduction: The present study was an attempt to investigate the effectiveness of neurofeedback on attentional bias in people with obsessive-compulsive syndrome. **Methods:** In this study, 20 obsessive-compulsive patients referred to the desired centers were selected using a convenient sampling method. They were randomly allocated to two groups of experimental and control (10 patients in each group). In this study, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) and Emotional Stroop Test were used to collect the data. Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to analyze the data. **Results:** The results revealed that neurofeedback caused a significant reduction in attentional bias and symptoms of obsessive-compulsive disorder in people with obsessive-compulsive syndrome ($p < 0.05$). **Conclusion:** Neurofeedback training reduces the symptoms of obsessive-compulsive disorder and attentional bias in people with obsessive-compulsive disorder, so it can be used as an effective method in these patients.

Keywords: Neurofeedback, Obsession, Emotional Stroop Test, Attentional Bias

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОБУЧЕНИЯ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЮ НА ИСКАЖЕНИЕ ВНИМАНИЯ У ЛЮДЕЙ С ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Ширин Эсмаэли

Университет Фирдوسی, Мешхед, Иран

Аннотация. Введение: Настоящее исследование было попыткой изучить эффективность нейробиоуправления при систематическом нарушении внимания у людей с обсессивно-

компульсивным синдромом. **Методы:** В этом исследовании с помощью метода выборки были отобраны 20 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, направленных в желаемые центры. Они были случайным образом распределены на две группы: опытную и контрольную (по 10 человек в каждой). В этом исследовании для сбора данных использовались обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS) и эмоциональный тест Stroop. Для анализа данных использовали многомерный ковариационный анализ (MANCOVA). **Результаты:** Показано, что нейрообратная связь вызвала значительное уменьшение систематического нарушения внимания и симптомов обсессивно-компульсивного расстройства у людей с обсессивно-компульсивным синдромом ($p < 0,05$). **Вывод:** Нейрообратная связь уменьшает симптомы обсессивно-компульсивного расстройства и систематического нарушения внимания у людей с обсессивно-компульсивным расстройством, поэтому его можно использовать в качестве эффективного метода у таких пациентов.

Ключевые слова: нейрообратные связи, навязчивые идеи, эмоциональный тест Stroop, систематическое нарушение внимания.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is one of the most common psychiatric disorders of Axis I. It leads to obvious distress due to its severity and time consuming. In this disorder, the person is aware of the irrationality and extremeness of his or her behaviors (American Psychological Association, 2000). Based on the researchers, one of the factors that can lead to obsessive-compulsive disorder is attentional bias. The term "attention" refers to a wide range of cognitive processes. Attentional allocation includes a wide range of automated and voluntary processes that are affected by situational factors and individual differences. OCD is one of the prominent symptoms of this disorder that affects both cognition and motor behavior. OCD is a complex neuropsychiatric syndrome characterized by unwanted, repetitive, and disturbing thoughts, as well as repetitive and annoying behaviors performed to avoid anxiety or neutralize obsessive thoughts. Since memory deficit and attentional bias are considered as one of the most important aspects of the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder, it is assumed that disturbing and resistant thoughts in these patients become problematic in suppressing or inhibiting thoughts when an event is reviewed in memory. For example, people with this disorder report that they are not sure if they have done something or simply imagined that the result of this uncertainty is repeated conflict with mental doubts or repetitive rituals (Tallis, 2009). In recent years, advances in technology have led to development of computer programs in the cognitive education area. Neurofeedback is one of the advances in technology. It is a form of biofeedback, which its mechanism of action is through the conditioning of the electrical function of the brain and causes the person to function optimally. Neurofeedback is a safe and painless method that improves brain function and self-control in a number of ways. Its underlying mechanism includes strengthening the self-regulation mechanism required for effective functioning. In a study, results showed that subjects who were able to increase the sleep by Duke Activity showed an improvement in nocturnal memory function (Seidman et al., 2006). The sleep produced by cortical activities with memory is associated with working memory (Schiffelholz and Aldenhoff, 2002), verbal memory

and motor procedural learning (Fogel, 2001). Based on research evidence, deviation in thinking, which is one of the obvious signs of obsessive-compulsive disorder, has raised the possibility of some kind of defect in information processing function. In addition, one of the major cognitive deficits that have been considered by researchers in this area is the issue of attention bias. Attention bias refers to the differential allocation of attention to the threatening stimulus relative to the neutral stimulus. In fact, working memory and attention deficit can lead to obsessive-compulsive disorder. As a result, it is necessary to use treatment methods to improve working memory and attention in these patients to reduce the symptoms of obsessive-compulsive patients. The present study uses a new method of neurofeedback to investigate the effectiveness of neurofeedback training on attentional bias in people with obsessive-compulsive disorder.

Research Methods

This quasi-experimental study was conducted using a pretest-posttest design with a control group. The statistical sample of the study consisted of 35 people with obsessive-compulsive disorder, referred to Kavosh, Rahyab and Aren counseling centers. Among these 35 people, 20 people with obsessive-compulsive were assigned to two groups of experimental (10 people) and control (10 people) groups.

Research measurement tools

Yale Brown Scale

The Yale-Brown Scale is a research tool developed in 1989 by Goodman et al. It is one of the tools used to measure OCO and its severity regardless of types of obsessions or compulsions. This scale has 10 items, five of which are related to obsessions and other five items are related to compulsions. The highest score on this scale is 40. For its inter-rater reliability, correlation coefficient was reported from 0.80 to 0.99 and this value with two-week interval was 0.81 to 0.97. For its internal consistency, Cronbach's alpha coefficient was reported from 0.69 to 0.91.

Software test

Software test in this research was made by the researcher using the SuperLab 4.0 software. In this test, 100 visual stimuli were used, each of which appeared for one and a half seconds with an interval of 3 seconds. To obtain the total score, true answers are summed up and false and unanswered answers are deduced from the resulting figure.

Emotional Stroop Test

In the present study, a set of words related to obsessive-compulsive disorder in the area of anxiety disorders, especially obsessive-compulsive disorder was collected and presented to a person with obsessive-compulsive disorder. Then, he or she was asked to score the words from zero to ten based on level of sensitivity or impact or relevance of each word with their obsession. Method of analyzing the research data: SPSS 22 software was used in analyzing the data. The data were analyzed by univariate and multivariate covariance methods.

Results

Testing the assumption of normal distribution of data

Table 1– Testing the normal distribution of scores in groups using Kolmogorov-Smirnov test

	Experimental group				Control group			
	Pretest		Posttest		Pretest		Posttest	
Variable	Sig	Z	Variable	Sig	Z	Variable	Sig	Z
Obsession	30.0	32.0	23.0	52.0	29.0	24.0	5.0	61.0
Stroop interference score	062.0	256.0	200.0	185.0	200.0	122.0	200.0	194.0

Since the significance level is more than 0.05, it can be concluded that the distribution of data in the posttest and pretest stages in all variables in the experimental and control groups is normal, so ANCOVA analysis can be used (Table 1).

Testing of the assumption of homogeneity of variances

Table 2 – Levene’s test results

	Levene’s test	df1	df2	Sig.
Obsession	008.0	1	18	929.0
Stroop interference score	266.0	1	18	612.0

Since the significance level of Levene’s test in all subscales in both experimental and control groups in pre-test and post-test stages is above 0.05, it can be stated that the variance of the groups is homogeneous, so ANCOA analysis can be used (Table 2).

Testing hypotheses:

Hypothesis 1

Neurofeedback training reduces the attentional bias of the experimental group compared to control group.

Table 3 – ANCOA analysis of attentional bias in two experimental and control groups

Source	Sum of squares	df	Mean of squares	F	Sig.	Eta coefficient
pretest	61.317	1	61.317	84.17	001.0	512.0
error	62.302	17	80.17			
total	31.1084	20				

To investigate the effect of stimulus interference, covariance method was used. The dependent variable of the interference score calculated for obsessive stimuli and the independent variable of group were entered into the model. This analysis showed that the group has a significant effect on the score of obsessive stimuli interference ($f = 17.84$, $P = 0.001$). Thus, the hypothesis is confirmed. Also, the effect size for the interference score is 0.512, which indicates that 51% of the changes in the posttest score are due to neurofeedback training (Table 3).

Hypothesis 2

Neurofeedback training reduces the signs of obsessive-compulsive disorder in the experimental group compared to control group.

Table 4 – ANCOVA analysis of obsessive-compulsion in two experimental and control groups

Source	Sum of squares	df	Mean of squares	F	Sig.	Eta coefficient
Pretest	58.670	1	58.670	04.77	001.0	69.0
Error	95.147	17	70.8			
Total	8956	20				

Analysis of covariance was used. The dependent variable of obsessive-compulsive disorder and the independent variable of the group were included in the model. The results of the analysis showed that the group had a significant effect on the score of obsession ($f = 77.04$, $P = 0.001$), so the hypothesis is confirmed. Also, the effect size for obsessive-compulsive symptoms is 0.690, indicating that 69% of the changes in post-test score are due to neurofeedback training (Table 4).

Conclusion

Given the importance of identifying the effective cognitive components in obsessive-compulsive disorder, the present study was conducted to investigate the effectiveness of neurofeedback therapy treatment on the attentional bias of people with obsessive-compulsive disorder. The following results were obtained:

1-Neurofeedback training reduces the attentional bias of the experimental group compared to control group. To test this hypothesis, analysis of covariance was used. The results showed that feedback training reduces the attentional bias of the experimental group compared to the control group. The results of this hypothesis are in line with those of previous studies such as Gonzelibin, Hull, Albrich, Selamp, Kratz et al. (2010), Durik, Asmos, Gonderson and Algin (2012), Arnes, Drinken Berg and Konmans (2012), Rajabi and Delavar (2013).

Hypothesis 2: The results show that neurofeedback therapy increases brain activity after each neurofeedback treatment. Based on these studies, neurofeedback therapy could significantly improve the symptoms of obsessive-compulsive disorder measured by the Yale-Brown and Padua questionnaire and Minnesota Multidimensional Questionnaire. In fact, the mechanism of action of neurofeedback is operant conditioning. The person repairs and rebuilds his or her brain waves in this method. Evidence suggests that there are unconscious processes that affect this type of learning phenomenon and brain can learn without direct consciousness or awareness. Evidence to support unconscious learning has been debated for more than 25 years in the neurofeedback area. Since neurofeedback effectiveness is based on a learning and operant conditioning process, the duration of treatment is usually long (at least 15 sessions). In particular, neurofeedback deals with the brain and conditioning and creating change in brain learning, which in turn prolongs the duration of treatment (Hammond, 2005). Therefore, its results are observed over time. In short, neurofeedback is a complex form of feedback based on specific aspects of cortical activity. The underlying logic of using neurofeedback is enhancing the performance. By identifying the relationship between a particular pattern of cortical activity and specific states or aspects of behavior that are classified as “optimal,” one can learn to enhance his or her performance by reflecting the pattern of cortical activity in such an optimal state. Also, one learns to change components of EEG, and this change will lead to a change in behavior.

References

1. American Psychiatric Association. (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). Washington.
2. Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*. 26, 466–485
3. Tallis, F. (2009). The neuropsychology of obsessive- compulsive disorder: a review and consideration of clinical implications. *British Journals of clinical psychology*.36, 3-20
4. Schiffelholz, T., & Aldenhoff, J.B. (2002). Novel object presentation affects sleep-wake behavior in rats, *Neuroscience Letters*, 328, 41- 44.
5. Fogel, S., Jacob, J., & Smith, C. (2001). Increased sleep spindle activity following simple motor procedural learning in humans. *Actas de Fisiologia*, 7, 123
6. Hanna, G. L. (2009). Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(1), 19-27.

Information about authors:

Shirin Esmaeli, MA Graduate in Cognitive Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

SLEEP STAGE DETECTION USING CHAOTIC FEATURE ANALYSIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY SIGNALS

Fariba Zareei

East Tehran Branch of Azad University, Tehran, Iran

Abstract. The present study was conducted to detect the sleep stages by electroencephalography (EEG) using chaotic features. The method used in this study was the content analysis method. First, the sleep stages and EEG have been analyzed, and the EEG with chaotic features was used to detect the sleep stages. Detection of artifacts in sleep EEG is one of the vital tasks in the pre-processing stage. Despite many artifact exploration algorithms over the years, lots of them lose their advantages to use sleep EEG. Types of brain activities can be measured, and the involved brain areas can be detected using EEG. EEG signal includes different rhythms, which are dependent on various sensory and movement conditions. Detection of each rhythm of this signal needs experience and skills. As a result, analysis of the signal recorded by EEG can be used widely for detection and academic purposes.

Keywords: Sleep Stages, Electroencephalography, Chaotic Features.

ВЫЯВЛЕНИЕ СТАДИЙ СНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ХАОТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММ

Фариба Зару

Восточно-Тегеранский филиал Университета Азад, Тегеран, Иран

Аннотация. Настоящее исследование было проведено для определения стадий сна с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) с использованием анализа хаотической

динамики параметров. В данном исследовании использовался метод контент-анализа. Сначала анализировали стадии сна и ЭЭГ, а для выявления стадий сна использовали ЭЭГ с хаотическими параметрами. Обнаружение артефактов на ЭЭГ сна является одной из жизненно важных задач на этапе предварительной обработки. Несмотря на множество алгоритмов исследования артефактов, разработанных на протяжении многих лет, многие из них теряют свои преимущества при использовании ЭЭГ сна. Можно измерять типы мозговой деятельности и определять задействованные области мозга с помощью ЭЭГ. Сигнал ЭЭГ включает в себя различные ритмы, которые зависят от различных сенсорных и двигательных состояний. Обнаружение каждого ритма этого сигнала требует опыта и навыков. В результате анализ сигнала, зарегистрированного ЭЭГ, может широко использоваться при исследовании и научных целях.

Ключевые слова: стадии сна, электроэнцефалография, хаотические параметры.

Introduction

Emotions play a key role in human life. Due to increased man-computer interaction, recognition of human emotions using computers has been changed into one of the challenging issues of machine learning.

The EEG technique is an appropriate method in terms of size, cost, and using in vitro or field conditions compared to other imaging techniques including fMRI and PET. The signals recorded in the EEG technique appear with the noise caused by blinking and limb movement. Hence, multiple algorithms have been developed to remove the noise from EEG signals. The development of field study-friendly EEG systems includes advantages, such as using dry electrodes, saving preparation time, and removing the device cable (Johnson et al. 2013).

Continuous neural activity of the brain while sleeping can be controlled by EEG signals. The EEG wave pattern and the frequencies vary in 5 sleep stages. The elegant changes in sleep EEG signals can't be detected easily by visual inspection. To understand the complicated physiologic signals and their chaotic behavior, a wide range of time, frequency, time-frequency, and nonlinear analyses can be applied. A certain range of these features has been reported for five different sleep stages. All nonlinear measures provide significant clinical results. It means that the nonlinear measures can detect the sleep stages (Acharya et al. 2020).

Understanding sleep mechanisms is vital for the diagnosis and treatment of sleep disorders. EEG is one of the most underlying instruments for studying and diagnosing sleep disorders. EEG signals take the interpretation of waveform activity with the visual analysis (a difficult method) (Acharya et al. 2020).

Electroencephalography (EEG) is a non-invasive method, in which the electrodes are embedded on the head skin to measure the electric activities of the human brain (Henry, 2006).

Parasuraman et al. (2008) showed that monitoring the brain needs high temporal resolution, and should be cost-effective, sensitive, powerful, and unobtrusive. EEG method observes all of the said principles and helps efficient analysis of capacities in more challenging real-life conditions (Parasuraman et al. 2008).

Theoretical framework

– Sleep stages

Sleeping is a fundamental part of human life, and one-third of every human life is spent in sleep on average. From the time of discovering the electroencephalogram to the

date, this signal has been the most vital instrument to detect various conditions and moods of brain activity under different physiologic conditions, such as sleeping. The majority of scholars analyzing sleeping believe that there are three overall modes including awakening, Non-rapid Eye Movement (NREM) sleeping, and Rapid Eye Movement (REM) sleeping. NREM sleeping includes four substages from the lightest (stage 1) to deepest (stage 4) stage .

In stage 1 of NREM sleeping, the EEG signal shows a low range and mixed frequencies. In this stage, the majority of theta waves are seen with a frequency of 3-7Hz, and alpha waves still exist, but take less than 50% in each period. Sharp vertex waves are seen in this sleep stage in the theta frequency limit with a range reaching $200\mu\text{V}$. Slow and rounding eye movements are evident in this sleep stage. In stage 2, patterns called sleep spindles and K complexes appear on the EEG background. A sleeping spindle is a group of periodic waves with stable frequencies of 12-14Hz with the durability of 0.5sec. The K complexes are begun with a negative upward section, and there is then a positive downward section. The durability of these waves is 0.5sec at least. The delta waves in the EEG signal are waves lasting from 0.5 to 2sec and have the peak-to-peak range higher than $75\mu\text{V}$. If an epoch of delta waves is created in a range of 20-50%, the epoch belongs to the stage of sleep. In stage 4, more than 50% of every epoch includes delta waves. Stages 3 and 4 of sleeping are called NREM, and Slow Wave Sleep (SWS) stages respectively. The conventional clinical method for evidential classification of sleep stages is looking with eyes and adjusting waveform with a series of waves and special signs based on rules in R&K Standard. This is a time-consuming and boring process and is dependent on the experience of experts on the other hand. Hence, automatic classification of sleep stages can facilitate the time-consuming and boring process (Rechtschaffen, 1968).

Sleep specialists take manual classification with a visual inspection of neurophysiologic signals of the patient collected in sleeping labs. In general, this is difficult, boring, and time-consuming work to do. Limitations of achievement to sleep stage have increased the demand for the development of automatic sleep stage classification systems (ASSC). Sleep stage classification refers to the detection of different sleep stages and is a basic step towards helping physicians to diagnose and treat sleep disorders (Aboalayon et al., 2016).

According to the statistics provided by the World Health Organization (WHO), about 30% of the world's population suffers from sleep disorders. The disorder endangers the working capability and mental health of individuals. The normal level of brain activity can be specified by sleep-waking cycles. Detection of the sleep cycle and the stages of sleeping has various therapeutic and scholarly uses, such as analysis of types of insomnia and the kids' behavior. Nowadays, a high percent of sleep stage separation has been achieved using various data mining and pattern recognition techniques. Detection of sleep stages needs an appropriate method to determine each stage same as manual methods and using available knowledge in this field.

At the present, sleep disorders have been considered as one of the main problems with human life. There are multiple stable physiologic stages, through which the human brain passes while sleeping. Today, lots of medical signals, such as EEG, ECG, EMG, and EOG provide useful details for clinical settings, which can be used for the diagnosis of sleep disorders. in general, EEG signals can be divided into five bands: delta, theta, alpha, beta, and gamma to define the change in brain situation.

Pointing the sleep can be one of the most important diagnostic methods in psychology, and neurology. Sleep staging is time-consuming and difficult work to do, which is taken by sleep specialists (Acharya et al. 2020).

– **Chaotic features**

Emotions play a key role in human life so that a considerable part of the decision-making process is affected by emotions. Hence, the role of emotions is not only formal, but also it is important to recognize that. The ability to recognize emotions can be effective in making machines with emotional traits similar to humans. Hence, scholars have tried to establish a new academic field called emotion-oriented calculations.

As the emotional-nervous system is a complicated collection of neural structures below the brain and on both sides of the thalamus, and also the factor of human's emotional life, change in emotions has a significant effect on brain signals. Therefore, the EEG signal is one of the most used signals over the years. However, if an EEG signal can recognize emotions at the same time with analysis of face mood, real emotions can be recognized from the fake face moods, which is mostly used in polygraph. Also, it can be used to help patients, who understand the emotions but they can't show it in their gesture.

Although the brain signal processing dynamic can't be perceived in the conscious and unconscious state, nonlinear and chaotic patterns have recently helped the dynamicity (Hosseini, 2016).

– **Electroencephalography (EEG)**

Over the past 100 years, electroencephalography (EEG) has been significantly developed. In 1929, Hans Berger (German neurologist) recorded EEG signals using surface electrodes from the surface of the skull. Currently, many academic foundations of EEG are the result of the efforts of this German researcher. He reported electric changes of different states such as sleeping, anesthesia, lack of oxygen, and some neural diseases like epilepsy. He could record almost small electric potentials, and could also found many basic sciences, and EEG applications during 14 years (Tatum, 2014).

Measurement of EEG has the advantage of high temporal separation, which allows evaluation of the ability to conduct cognitive studies and brain activity. EEG records are non-invasive and can be used many times for sick people, normal adults, and children with no risk or limitation in multiple studies. This method can be also used as a valuable instrument in the field of cognitive ergonomics (understanding, memory, attention, language, emotions, and cognitive workload) (Teplan, 2002).

The waves are usually measured from one peak to another and are normally in the range of 0.5-100 μ V. They are 100 times smaller than cardiac waves in terms of size. EEG signals include different frequency bands, which are relevant to various physical and cognitive states. Analysis of EEG signal spectrum can be done to evaluate the ability in frequency bands: delta (0.4-5Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), beta (13-20Hz), and gamma (40-5-Hz) (Haas, 2003).

The majority of well-known studies conducted on human brainwaves are relevant to alpha waves. Alpha is stimulated while closing eyes and resting. Also, the alpha waves decrease by opening the eyes, or the stimulations caused by thinking and mental calculations. Considerable changes happen in brainwave patterns when individuals close their eyes, and the waves change from beta to alpha. The main area of alpha production is still unknown. Alpha waves are usually attributed to soma-dendrite potentials (Niedermeyer et al. 2005).

The EEG signal is non-static, and its range changes in different periods. The EEG signal needs to be divided into static sections in many cases. EEG signal segmentation is usually done in preprocessing stage by finding the signal boundaries at the time of change in statistical information, such as range or frequency. One of the biggest challenges to use EEG signals is a lower signal-to-noise ratio. EEG signal is very sensitive to different forms and sources of noise, and this causes difficulties in the field of analysis and interpretation of EEG signals.

Electroencephalography is a domain in the field of recording and interpreting electroencephalograms. Electroencephalogram (EEG) refers to the electric signal records produced by the common function of brain cells or the period of extracellular field potentials produced by their simultaneous effect. Electroencephalogram is originated in Greek words of encephalo (brain), and Graphine (to write). The EEG can be measured using the electrodes embedded on the head skin or directly on the cortex. In the second mode, it is sometimes called electrocorticogram (ECoG). The electric fields measured from the inside of the cortex are called Local Field Potentials (LFP). The recorded EEG can be called automatic EEG in case of interference of no external stimulation. The produced EEG as a response to internal or external stimuli is called Event-related Potential (ERP). The EEG range of a normal subject in waking state recorded by head skin electrodes is equal to 10-100µM (Blinowska et al. 2006).

Electroencephalography is sensitive to persistent brain states caused by stress, consciousness, resting, and sleeping. In the normal state of waking with open eyes, beta waves are dominant, and alpha waves would be increased while resting or being sleepy. Low-frequency bands also appear while sleeping. The findings of Beck Ford and clinical uses of EEG in human and animal include:

- Monitoring consciousness, coma, and brain death
- Local injuries of cerebral areas caused by head injuries, tumors, etc.
- Potential Evoked Test
- Creation of biofeedback conditions
- Controlling deep anesthesia
- Analysis of epilepsy, and local brain attacks
- Examining the effects of epilepsy drugs
- Examining drugs with seizure side effects
- Analysis of sleep and physiology disorders (Teplan, 2002)

Table 1. The Beck Ford and clinical uses of EEG in human and animals

Beck Ford and clinical applications of EEG in human and animals	
Monitoring consciousness, coma, and brain death	Potential Evoked Test
Local injuries of cerebral areas caused by head injuries, tumors, etc.	Analysis of sleep and physiology disorders
Creation of biofeedback conditions	Controlling deep anesthesia
Analysis of epilepsy, and local brain attacks	Examining the effects of epilepsy drugs
Monitoring human and animal brain development	Examining drugs with seizure side effects

Source: author

Vital signals such as EEG signals have been used in clinical applications for many years. Today, according to the advancement of technology, and the importance of preserving the security of information, biometric application of these signals has gained the attention of scholars. The EEG signal is biometric, which can't be forgotten or forged easily. There are two approaches to use EEG signals in biometric applications: the first approach is using signal while resting, and brain background signals and the other approach is the extraction of ERP obtained from brain stimulation using audiovisual stimuli. In this study, auditory evoked potentials have been used. Auditory evoked potentials are electric potentials created in response to auditory stimulation in the brain cortex. The advantage of the proposed method compared to background EEG signals is the variance of these signals with change in auditory stimulant, which is used to help physicians to diagnose and treat sleep disorders.

Electroencephalography (EEG) is one of the key instruments to monitor brain activity and can be used in many clinical fields.

Methodology

Content analysis is one of the research methods used for objective, regular, and quantitative analysis of communicative messages. The method was firstly used in the communication sciences and is being currently used in media analysis in a wide range. Over the years, the method has been also used in other fields of science. According to scholars, content analysis is a method used to express certain concepts or words in a text or a series of texts. Some others have defined it as a data analysis method. The text can include a book, chapter or chapters of a book, proses, interviews, conversation, titles, media articles, and historical documents. The scholar analyzes the existence of concepts and the relation between the words or concepts using content analysis. Also, the method can be used to conclude the messages in a text, the author, audiences, and even the culture, and time of the work. Content analysis can be used in both qualitative and quantitative studies (Zeighami et al., 2008).

In terms of method, this is a descriptive-analytical study, and in terms of nature and the studies indicators, this is a survey conducted using documentary and library studies.

Conclusion

The impact of depression on the quality of life is vital, especially on individuals suffering from sleep disorders. The EEG signals are widely used to analyze brain activity, such as the determination of sleep stages. The EEG signals have nonlinear and non-static nature. Taking sleep staging is hard to do using visual interpretation and linear techniques. The EEG signal can recognize emotions properly. Electroencephalography is one of the main instruments widely used for imaging vital waves in the clinical field and applied researches like sleep stages. The EEG signals include different brainwaves reflecting the electric brain activity based on embedding the electrodes and different brain areas. In this study, the sleep stages were detected using EEG signals. The authors interested in this field can use that, and the qualitative attitude and ideas of experts were used to correct the labeling of brain signals.

References

1. Zeighami, Reza and Bagheri Nasami, Masoumeh, Hagh Doost Oskuei, Seyedeh Fatemeh, Yadavarnik Roush, Mansoureh. (2008). content analysis. Iranian Journal of Nursing. Volume 21, Number 53. pp. 41-52.
2. Qalami, Vida and Yousefi Rezaei, Tohid and Tinati, Mohammad Ali. (2020). Identify and authenticate the user based on EEG signals. Master Thesis. The University of Tabriz, Faculty of Electrical and Computer Engineeri
3. Aboalayon, K. A. I., Faezipour, M., Almuhammadi, W. S., & Moslehpour, S. (2016). Sleep stage classification using EEG signal analysis: a comprehensive survey and new investigation. *Entropy*, 18(9), 272
4. Aboalayon, K. A., Ocbagabir, H. T., & Faezipour, M. (2014, May). Efficient sleep stage classification based on EEG signals. In *IEEE Long Island Systems, Applications and Technology (LISAT) Conference 2014* (pp. 1-6). IEEE.
5. Blinowska, K., & Durka, P. (2006). *Electroencephalography (eeg)*. Wiley encyclopedia of biomedical engineering.
6. Acharya, U. R., Bhat, S., Faust, O., Adeli, H., Chua, E. C. P., Lim, W. J. E., & Koh, J. E. W. (2015). Nonlinear dynamics measures for automated EEG-based sleep stage detection. *European neurology*, 74(5-6), 268-287.
7. Haas LF. Hans berger (1873–1941), richard caton (1842–1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2003;74(1):9 –
8. Johnson A, Proctor R. *Neuroergonomics: A cognitive neuroscience approach to human factors and ergonomics*: Springer; 2013.
9. Henry, J. C. (2006). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. *Neurology*, 67(11), 2092-2092.R. Parasuraman and M. Rizzo, *Neuroergonomics: The Brain at Work*, Oxford University Press, New York, 2008.
10. Niedermeyer E, da Silva FL. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Rechtschaffen, A. (1968). *A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects*. Brain information service.
12. Hosseini, S. A. (2016). A computationally inspired model of brain activity in selective attentional state and its application for estimating the depth of anesthesia. Electrical Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad.
13. Tatum IV WO. *Handbook of EEG interpretation*: Demos Medical Publishing; 2014.
14. Teplan M. *Fundamentals of EEG measurement*. *Measur Sci Rev*. 2002;2(2):1-11.

Information about authors:

Fariba Zareei, Undergraduate Medical Engineering Student, East Tehran Branch of Azad University, Tehran, Iran.

ASSOCIATIONS BETWEEN VARIABILITY OF BLOOD GLUCOSE CONCENTRATIONS AND CHOLESTEROL, HDL-C, TG, LDL-C, VLDL-C, AND GLUTATHIONE PEROXIDASE

Susan Torabi, Mohsen Firoozei

Azad University of Shahrood, Iran

Abstract. Background: This study aimed to study associations between variability of blood glucose concentrations and cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), triglycerides (TG), and glutathione peroxidase (GPX). **Methods:** A case-control study was carried out on patients with type 2 diabetes (T2DM) having hemoglobin A1C (HbA1c) levels of minimally over 5.7%. Participants were 100 patients, between the ages of 30 and 70, and the other 80 healthy controls who were selected through the random sampling method. The GPX activity was measured based on variations in NADPH uptake at 340 nm. Blood concentrations of glucose, HDL-C, cholesterol, and TG were measured through enzymatic methods. In addition, LDL-C levels were measured using Friedewald's formula and VLDL-C levels were estimated from the blood content of triglycerides. **Results:** A significant difference was observed between healthy and diabetic participants in terms of concentrations of glucose, GPX, cholesterol, TG, LDL-C, and VLDL-C between ($p < 0.001$). There was no significant difference between the two groups in terms of age ($p = 1.00$) and HDL-C concentrations ($p = 0.0272$). In diabetic patients, the variability of glucose concentrations was negatively correlated with GPX activities ($p < 0.001$). In contrast, the variability of blood glucose concentrations was positively associated with concentrations of TG, LDL-C, and VLDL-C in patients under evaluation ($p < 0.001$). **Conclusion:** An abnormally high blood glucose concentration increases protein glycation through the non-enzymatic process. According to the results, activities of the GPX enzyme seem to be significantly reduced by non-enzymatic glycation in diabetic patients compared to healthy controls.

Keywords: Type 2 diabetes (T2DM), Variability of glucose concentrations, HDL-C, TG, LDL-C, VLDL-C

СВЯЗЬ МЕЖДУ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ И ХОЛЕСТЕРИНОМ, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС ЛПОНП И ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗОЙ

Сьюзан Тораби, Мохсен Фирозей

Университет Азад в Шахруде, Иран

Аннотация. Введение: Данное исследование было направлено на изучение связи между вариабельностью концентрации глюкозы в крови и уровнем холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ) и глутатионпероксидаза (GPX). **Методы.** Было проведено исследование типа «случай-контроль» у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с уровнем гемоглобина А1С (HbA1c) не менее 5,7%. Участниками были 100 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет, а также 80 здоровых людей, отобранных методом случайной выборки. Активность GPX измеряли на основе изменений поглощения НАДФН при 340 нм. Концентрации глюкозы, холестерина ЛПВП, холестерина и ТГ в крови измеряли ферментативными методами. Кроме того, уровни холестерина ЛПНП измеряли с использованием формулы Фридевальда,

а уровни холестерина ЛПОНП оценивали по содержанию триглицеридов в крови. **Результаты.** Наблюдалось значительное различие между здоровыми участниками и участниками с диабетом в отношении концентраций глюкозы, GPX, холестерина, TG, LDL-C и VLDL-C ($p < 0,001$). Не было существенной разницы между двумя группами с точки зрения возраста ($p = 1,00$) и концентрации HDL-C ($p = 0,0272$). У больных сахарным диабетом вариабельность концентрации глюкозы отрицательно коррелировала с активностью GPX ($p < 0,001$). Напротив, вариабельность концентрации глюкозы в крови была положительно связана с концентрацией TG, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП у пациентов, находящихся на обследовании ($p < 0,001$). **Вывод:** Аномально высокая концентрация глюкозы в крови увеличивает гликирование белков за счет неферментативного процесса. Согласно результатам, активность фермента GPX, по-видимому, значительно снижается при неферментативном гликировании у пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми людьми.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа (СД2), вариабельность концентрации глюкозы, ХС ЛПВП, TG, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП.

Introduction

Diabetes is among the most common endocrine disorders. Diabetes mellitus (DM) affects more than 100 million people worldwide and is the seventh leading cause of death [1]. In general, chronic complications of diabetes mellitus stem from and are associated with elevated plasma glucose levels [2, 3]. During a long-standing hyperglycemic state, glucose forms covalent adducts with other proteins inside and outside the cell through a non-enzymatic process. A prolonged DM in patients is associated with renal failures (nephropathy), retinopathy, cardiovascular diseases, and neurologic disorders [4]. DM's irreversible complications originate from final products of the non-enzymatic glycosylation that induce some conditions such as atherosclerosis, nephropathy, and retinopathy through altering the composition of other biomolecules [5]. Glutathione peroxidase (GPX) prevents the formation of free radicals by reducing organic peroxides and converting them to alcohol and water [6].

Artur Wdowiak et al. (2015) studied the activity of superoxide dismutase (SOD) and GPX in blood and placental tissues of pregnant women with pregnancy complicated by diabetes, pregnant women with physiological pregnancy, and non-pregnant women. The activity of antioxidative enzymes (SOD and GPX) was higher in the blood of women with pregnancy complicated by diabetes than in women with physiological pregnancy and the control group [7].

Lu et al. (2016) found that serum selenium (Se) levels are positively associated with the prevalence of diabetes, while the association between Se and diabetes is independent of insulin resistance and central obesity at high serum Se levels [8]. In a similar 2016 study, Park and co-workers studied 3,630 women and 3,535 men in the United States and found that the inverse relationship between Se levels and T2DM risk appeared to be linear [9]. In the light of the above topics, we attempt to study how the variability of blood glucose concentrations is associated with concentrations of cholesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, and GPX in patients with T2DM.

Methods

This research was a case-control study conducted under the code of ethics of IR.IAU. SHAHROOD.REC.1395.32 on patients with T2DM having HbA1c levels of minimally over 5.7%. Participants included 100 patients, between the ages of 30 and 70, and the other 80 healthy controls who were selected through the random sampling method. The activity of GPX was measured with an ELISA reader. Associations between variables and the activity of GPX were assessed and the data obtained were analyzed in SPSS-22 software (IBM). The GPX activity was measured based on variations in NADPH uptake at 340 nm. Blood concentrations of glucose, HDL-C, cholesterol, and TG were measured through enzymatic methods. In addition, LDL-C levels were measured using Friedewald's formula and VLDL-C levels were estimated from the blood content of triglycerides.

Findings

This study investigated 80 healthy controls (40 women and 40 men) and 100 patients with T2DM (52 women and 48 men), all were aged between 30 and 70 years. Participants were asked to sign the consent form and complete the intended checklists.

Table 1 – Mean and standard deviation (SD) values for lipid profile, glucose, GPX, and age in patients with T2DM

	Glucose (mg/dl)	GPX (nmol/min/ml)	Cholesterol (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	VLDL-C (mg/dl)	Age (years)
Mean	217.40	72.04	242.67	256.45	49.920	141.46	51.29	49.18
SD	36.792	3.679	50.686	44.052	11.798	46.106	8.81	11.770

Table 2 – Mean and standard deviation (SD) values for lipid profile, glucose, GPX, and age as compared between patients with T2DM and healthy controls

Parameters	Mean differences	SD differences	p-value
Glucose (mg/dl)	- 129.90617	3.74954	<0.001
GPX (nmol/min/ml)	26.28419	0.77761	<0.001
Cholesterol (mg/dl)	- 91.46012	5.82684	<0.001
TG (mg/dl)	- 147.12901	5.34594	<0.001
HDL-C (mg/dl)	- 1.096938	1.78688	0.272
LDL-C (mg/dl)	- 60.06494	5.44170	<0.001
VLDL-C (mg/dl)	- 29.42580	1.06919	<0.001
Age (years)	0.276	0.422	1.00

A significant difference was observed between the two groups in terms of blood concentrations of glucose, GPX, cholesterol, TG, LDL-C, VLDL-C ($p < 0.001$). However, concentrations of HDL-C did not significantly differ between patients and healthy controls ($p = 0.0272$). There was also no significant difference between the two groups in terms of age of participants ($p = 1.00$) (Table 2).

Table 3 – Correlation between the variability of glucose concentration and GPX activities in patients with T2DM

Parameters	Patients	
	Pearson's correlation coefficient	p-value
Glucose-GPX activity	- 0.971	<0.001

According to Table 3, the variability of glucose concentrations is negatively associated with GPX activities in patients with T2DM ($p < 0.001$).

Table 4 – Correlation between the variability of glucose concentration and cholesterol contents in patients with T2DM

Parameters	Patients	
	Pearson's correlation coefficient	p-value
Glucose-cholesterol contents	0.931	<0.001

There was a positive association between variations in glucose concentrations and cholesterol contents in patients with T2DM ($p < 0.001$) (Table 4).

Table 5 – Correlation between the variability of glucose concentration and TG contents in patients with T2DM

Parameters	Patients	
	Pearson's correlation coefficient	p-value
Glucose-TG	0.750	<0.001

Table 5 shows a positive association between variations in glucose concentrations and TG in patients with T2DM ($p < 0.001$).

Table 6 – Correlation between variations in glucose concentrations and LDL-C in patients with T2DM

Parameters	Patients	
	Pearson's correlation coefficient	p-value
Glucose-LDL-C	0.890	<0.001

Table 6 shows a positive association between variations in glucose concentrations and LDL-C in patients with T2DM ($p < 0.001$).

Table 7. Correlation between variations in glucose concentrations and VLDL-C in patients with T2DM

Parameters	Patients	
	Pearson's correlation coefficient	p-value
Glucose-VLDL-C	0.750	<0.001

According to Table 7, there is a positive association between variations in glucose concentrations and VLDL-C in patients with T2DM ($p < 0.001$).

Discussion

There was a negative relationship between the rate of glucose concentration variations and the level of GPX activity in patients. The variability of glucose level was positively correlated with cholesterol, TG, LDL-C, and VLDL-C in patients with T2DM.

In agreement with our results, Khan et al. (2006) reported a significant correlation between HbA1C and cholesterol, TG, and LDL-C, and a significant negative relationship between HbA1C and HDL-C [10]. All these results are in agreement with those reported by Hoseyn Parsanasab et al.

Cardiovascular diseases (CVDs) have been projected as the leading cause of death globally from 1990 to 2020 [11]. CVD is a multifactorial condition associated with several risk factors, such as hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and smoking [12]. In a study by Melidonis and co-workers [13], the three-vessel disease was more frequent in people

with diabetes than non-diabetic controls [13]. Geo et al. reported elevated LDL-C levels as a strong indicator of the severity of CVDs in patients [14]. Furthermore, abnormally high levels of plasma cholesterol in T2DM patients have been associated with elevated TG and VLDL-C and decreased HDL-C levels [15].

Conclusion

Activities of the GPX enzyme seem to be substantially declined by non-enzymatic glycation in diabetic patients compared to healthy controls. Reduced activity of GPX can be further due to a reduction in glutathione levels in diabetic patients. Generally, any reduction in the concentration of glutathione, as a substrate for GPX, is associated with declined GPX activities inside the cell.

References

1. Day C, Baily CJ. A diabetologist herbal, current medicine literature in diabetes. *Roy Soc Med.* 1998; 31:5-10.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of diabetes: estimate for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care.* 2004; 27(5):1047 -1053.
3. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Arch Med Res.* 2010; 41(4):302308.
4. Chait A, Bierman EL. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: Kahn CR, Weir G (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus.* 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1994: 648-664.
5. King .GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complication. In: Kahn CR, Weir G (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus.* 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1994: 631-647.
6. Knight GDA, Tyznik WJ. The effect of dietary selenium on humoral immunocompetence of ponies. *J Anim Sci.* 1990; 68: 1311- 1317.
7. Gonzal ez Vega R , Luisa Fernandez-sanchez M , Carlos Fernandez J ,Vicente Alarez Menendez F,Sanz-medel A.Selenium Leveles and Glutathioe Peroxidase activity in the Plasma of Patients With Type Two Diabetes Mellitus . *Journal of Trace Elements in Medicen and Biology.* 2016; 37: 44-49.
8. Holley A, Pitman J, Miller J, Harding S, Larsen P. Glutathione peroxidase activity and expression levels are significantly increased in acute coronary syndromes . *J Investig Med* 2017;0:1–7. doi:10.1136/jim-2016-000361.
9. Lu C-W, Chang H-H , Yang K-C, et al. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2016;4:e000253. doi:10.1136/bmjdr-2016000253.
10. Park.K. B. Rimme. E. Manson.J et al. Toenail Selenium and Incidence of Type 2 Diabetes in U.S. Men and Women.*Diabetes Care.* Vol 35, JULY 2012, Doi: 10.2337/dc11-2136.
11. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1498-1504.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA.* 1998;279(20):1615-1622.
13. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, Hatzissavas J, Kouvaras G, Stefanidis A, et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology.* 1999;50(12):997-1006.

14. Guo YH, Zhang WJ, Zhou YJ, Zhao D, Zhou ZM, Zhang H. Study of the relationship between cardiovascular risk factors and severity of coronary artery disease in patients underwent coronary angiography. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005;33(5):415-418.
15. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992; 41(suppl 2): 12-17.

Information about authors:

Susan Torabi Parizi, Master of Clinical biochemistry, Biochemistry department, Mmedical school, Azad university of Shahrood, Iran.

Mohsen Firoozray, Professor, Biochemistry department, Medical school, Azad university of Shahrood, Iran.

**INVESTIGATING THE LIFE SPACE GOVERNING EXPERIENCE
AND CONTRACT OF HEART DISEASE IN PATIENTS AND FAMILIES
WITH CARDIOVASCULAR DISEASES**

Yeganeh Farahzadi¹, Forough Israfilian¹, Leili Panaghi², Maryam Moshkani Farahani³

¹University of Science and Culture, Tehran, Iran

²Family Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

³Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract. The present study aimed to examine the life space governing the experience and contract of heart disease in patients and families with cardiovascular problems. The research method was qualitative and it was done through a descriptive phenomenological approach. The population of the study consisted of 6 patients hospitalized in the CCU ward of Baghiyyatollah al-Azam Hospital. An in-depth semi-structured interview was conducted to collect the data. Then, 4 family members of the previous participants were added to the subjects of the study, and 10 patients were taken into account (two participants refused to introduce their family members). Data were analyzed by using the methods proposed by Colaizzi and van Manen. The obtained results showed that the participants' life space before experiencing cardiovascular disease included the main theme of the participant's life space before cardiovascular disease and family sub-themes from the participants' views, family schematic plan (image data), genogram, and participants' lifestyle before cardiovascular disease. Regarding the last sections of participants' life before contracting cardiovascular disease, the main theme included the last sections of life before cardiovascular disease while the sub-themes included final stressors before experiencing cardiovascular disease. The main theme of the perceived changes after experiencing cardiovascular disease included the perceived changes after experiencing cardiovascular disease. However, the sub-themes of the perceived changes after experiencing cardiovascular disease included emotions after perceiving cardiovascular disease; the patient's view after perceiving cardiovascular disease; the patient's view of family changes after perceiving cardiovascular disease, and the imposed changes in the family after experiencing cardiovascular disease.

Keywords: Heart disease, Bio-space, Phenomenological approach, Family perception.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ И ИХ СЕМЕЙ, ИМЕЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Еган Фарахзади¹, Фарух Исрафилиан¹, Лейли Панаги²,
Марьям Мошкани Фарахани³*

¹ Университет науки и культуры, Тегеран, Иран

² Университет Шахида Бехешти, Тегеран, Иран

³ Бакияталлахский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

Аннотация. Настоящее исследование было направлено на изучение изменения образа жизни пациентов и их семей, у которых выявлены сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании был проведен качественный анализ посредством дескриптивно-феноменологического подхода. Группа исследования состояла из 6 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии больницы Багитолла Аль-Азам (Иран). Для сбора данных было проведено глубинное полуструктурированное интервью. Затем к субъектам исследования были добавлены 4 члена семьи предыдущих участников, а также учтено 10 пациентов (двое участников отказались представить членов своей семьи). Данные были проанализированы с использованием методов, предложенных Колаиззи и ван Манен. Полученные результаты показали необходимость внедрения программы поддержки семьи в период восстановления пациента с сердечно-сосудистым заболеванием.

Ключевые слова: болезнь сердца, биопространство, феноменологический подход, семейное восприятие.

Introduction

Unprepared experiences such as sudden cardiac events followed by coronary surgery are potentially traumatic and can lead to post-traumatic stress disorder (PTSD). Recently, a systematic review of 150 studies showed a high prevalence of PTSD due to heart disease (ranging from 0 to 38%). However, the prevalence ranged from 4% to 16% on average depending on the diagnostic tool used (Vilchinsk & Ginzburg, 2017).

Although anxiety (as a symptom) has been clinically associated with cardiovascular disease for over 100 years, the role of anxiety disorders in increasing the risk of cardiovascular disease has not been well studied. However, the relationship between their retention states is being reviewed (Tully, Gale, Batty, 2013). The findings showed that symptoms of anxiety (commonly known as psychological distress) or spectral disorders (except for post-traumatic stress disorder which was discussed in a separate section) are common in patients with a range of heart diseases. For example, the prevalence of the panic disorder in the cardiovascular patients was reported more than 22% which can be associated with a significant and unfavorable increase in the process of cardiovascular disease and mortality (Scott, Gale & Batty et al., 2014).

This association has been found in a range of anxiety disorders. Regarding the various types of anxiety disorders, a specifically generalized anxiety disorder can increase the risk of subsequent complications in cardiovascular patients.

A meta-analysis of over 25 years of research into the relationship between post-myocardial infarction (MI) depression and the cardiac prognosis was conducted to investigate changes in this association over time and to investigate subgroup effects. It was found that post-MI depression was associated with an increased risk of all-cause mortality (OR, 2.7; CI, 1.6) within 24 months (Meijer et al., 2011).

Although the severity of mental illness may be important in cardiovascular disease risk, the association between mental disorders and cardiovascular disease risk may not be limited to patients with chronic or more severe diseases. The results of an extensive Swedish study (N = 1107524) revealed an association between mental disorders and cardiovascular disease in a wide range of mental disorders, including adjustment disorders, personality disorders, alcohol-related disorders, and other substance use disorders. It is associated with a 35% to 92% higher risk of cardiovascular disease compared to those without the disorder (Gale, Batty, et al., 2014). According to the abovementioned, the purpose of this study was to examine the life space governing the experience and contract of heart disease in families and patients with cardiovascular problems.

Methods

The present study was objective in terms of purpose and qualitative in terms of method. It was also a phenomenological study in which the statistical population consisted of patients admitted to Baghiyyatollah al-Azam Hospital. The studied population contracted the disease suddenly or without any previous background (without a long and severe chronic disease). A sample of acute patients with heart disease who were referred to the CCU of Baghiyyatollah al-Azam Hospital for their treatment was selected. Then, some members of their family were introduced to take the interview as well. In this study, the theoretical framework and selection of participants were done based on the sampling method.

Therefore, to do this purpose 8 patients in the CCU ward were interviewed. Afterward, two participants died and were excluded from the samples during the interview. Other participants introduced 4 members of their families and so the final number of the subject increased to 10 (Two participants refused to introduce their family members).

Data collection was done with semi-structured interviews. To ask the interview questions, first, according to the study background of the research, the topics and the questions were identified. In the next step, a general plan and mind map based on the topics were drawn and the components of the topics became more specific. Then, initial questions were designed for each topic and they were modified and revised under the guidance and consultation of professors. Examination of schematic drawings by participants was a source of access to participants' mental information (if the participants did not feel well, it was done by the interviewer with the help and guidance of the participant). Other methods, such as medical records, observation, and field notes were used during the interviews. Then, to reinforce the findings of the study, the participants' genograms have been drawn.

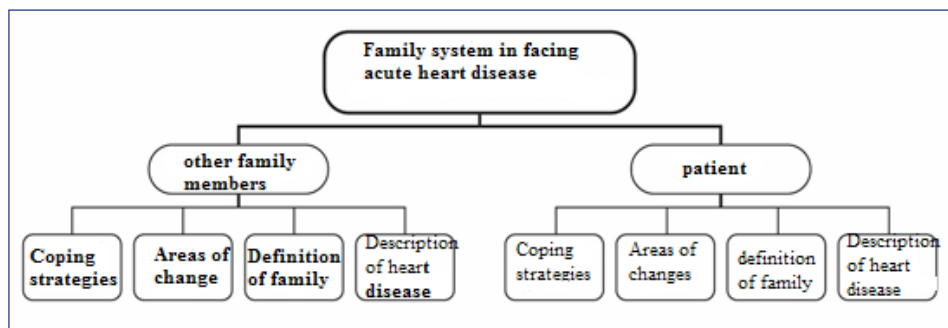


Figure 1. Mind map based on questions and interviews

To analyze and reduce the data with several themes, data were coded, summarized, and presented by using drawings, tables, or written discussion.

To evaluate the reliability of the study, interviews were recorded and written along with field notes. Also, to examine the research repeatability, full details of all the steps have been provided to have the same research guidance.

Findings

1. The space governing the participants' life before cardiovascular disease experience

This theme and the next main theme consider the reasons for examining the disease experience. In this theme, some contexts of making this experience before its occurrence have been discussed. By plotting the participants' life spaces, the results are categorized from many different angles, so that after looking at each category, the participants' picture of life would be more complete than before experiencing cardiovascular disease. An important part of every person's life is his family and his interactions with its members. Thus, first, the concept of family was studied from the participants' views, and then it was tried to better understand the participant's relationship with family members (and other members together). Individual lifestyles and distinctive points are often expressed regarding the findings obtained from interviews with main participants and their family members. Finally, graphic genograms which summarize some findings and individual medical records are presented.

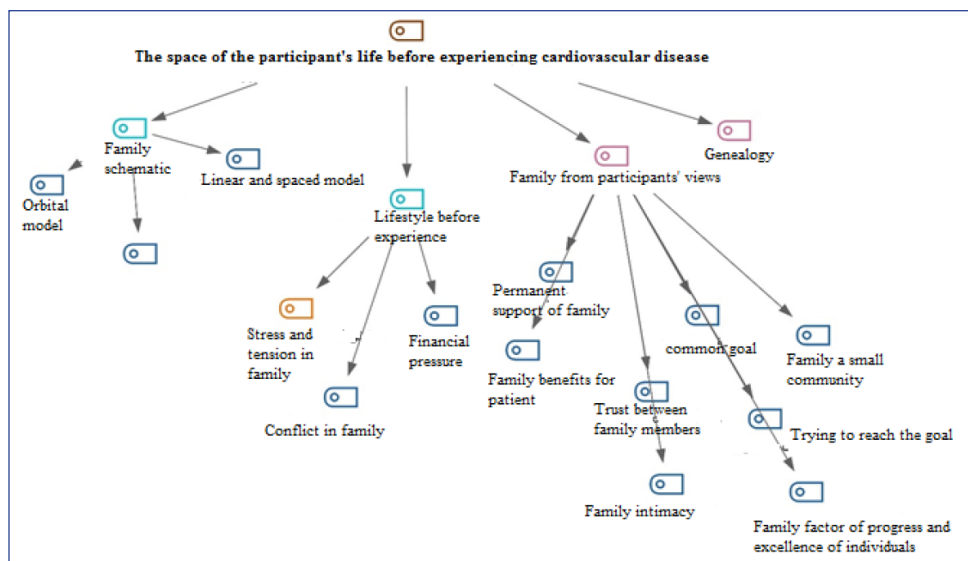


Figure 2. Main theme with sub-themes, assigned codes, and some sub-codes

2. The last sections of the participants' life before cardiovascular disease experience

In this context, a set of events has been drawn which can be a cross-section of the life events that happened just before the cardiovascular experience. This section was originally supposed to include stressors that led to the onset of cardiovascular disease at a particular point in life. However, due to the prevalence of COVID-19 during conducting this study and the high risk of participants' infection, and its effect on their minds and

souls, it was decided to consider the effectiveness of COVID-19 as well. Therefore, a short interview form was redesigned and implemented, and while the obtained results could be categorized in participants' life stressors, they were placed in the final part of the study as the side findings. Thus, the stressors in the participants' lives were examined and described in this section. The obtained results can be significant since they contribute to the onset of disease experience at this point in their lives.

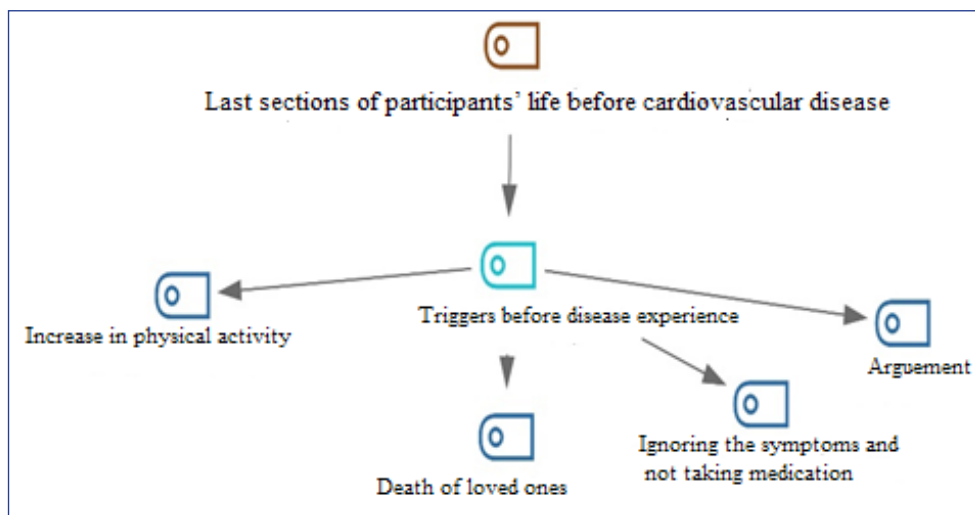


Figure 3. Main theme with sub-themes, assigned codes, and some sub-codes

3. Perceived changes after experiencing cardiovascular disease

After patients and their families experience the degree and severity of cardiovascular disease, the range of changes in their life has become comprehensive. The changes that occur after the experience may be unavoidable, but the results are probably somewhat controllable. In this regard, the results were presented after conducting follow-up interviews and the participants' relative recovery, but participants had ample opportunity to receive and explain their perception of cardiovascular disease experience. These changes and the resulting perceptions of main participants and their families after experiencing cardiovascular disease can be part of a comprehensive account of disease experience management.

The experience and contract of cardiovascular disease

The patients who contract cardiovascular disease gain more experience and learn more about their problem over time. This experience is gradually completed to increase the patients and their families' vigilance. In this context, compatible strategies of participants and families in dealing with cardiovascular disease have been taken into account. It is worth noting that these strategies have been completed over time and after interviews to maintain family balance and the obtained results have been limited to this period.

Table 1 – The sixth main theme with sub-themes and assigned codes

Main themes	Sub-themes	Code
Perceived changes after cardiovascular disease	Emotions after perceiving the experience of cardiovascular disease	Feeling defected
		Feeling enabled
		Feeling hopeful
		Feeling regretful
		Feeling different and isolated from others
		Feeling imposed
	A person's view after perceiving the cardiovascular disease experience	Taking the opportunity of a life
		Having the family motivation to improve
		Changing perspective in the spiritual realm
		Believing in the phrase that disease is the effect of tension and stress
	A person's view on family changes after perceiving a cardiovascular disease experience	Considering changes
		Regarding the effect of disease on the general view of the individual to the family (change of schematic plan)
	Imposed changes in the family after cardiovascular disease experience	Increasing the sensitivity of family members to the health of the affected person
		Disrupting the normal routine of family life
		Changing the mental state of the family
		Changing internal relationships of family members

Table 2 – The seventh main theme with sub-themes and assigned codes

Main theme	Sub-theme	Code
Cardiovascular Disease Experience	Participants contract cardiovascular disease	Trying to increase peace of mind
		Being cautious and alert to the symptoms
		Monitoring the safety of medicines and food
		Correcting bad life habits for new situations
		Returning to the normal routine of life after the experience
	Family members contract cardiovascular disease	Reducing tension and pressure on the patient
		Increasing peace in the family and mind of the sufferer
		Checking food and medication
		Making an effort to improve conditions
		Showing psychological and emotional support
	The impact of family on the process of adaptation of a person with cardiovascular disease	Keeping the family influence on the adaptation process

Conclusion

The present study aimed to examine the life space governing the experience and contract of heart disease in families and patients with cardiovascular diseases. Regarding the space governing the participant's life before cardiovascular disease experience, it was found that it is possible to explore the relationship with cardiovascular disease in life habits, lifestyle, and life stress in addition to genes. According to Tavakol et al., it was shown for the first time how stress can lead to heart disease and blood circulation in humans. Chronic stress is associated with increased activity in an area of the brain that is related to emotion processing and an increased risk of cardiovascular disease (Tavakol et al., 2017). The fourth and fifth themes examined the contexts and themes that are consistent with the findings of this study and other studies, including Coll Cardiol (2007)'s study in which he described the stressful contexts of cardiovascular disease.

In the fourth main theme of the study, the findings were categorized and coded to complete an overview of the pieces of the puzzle. In the first sub-theme, the concept of family was discussed. A participant's view of the family may contain some of the key issues in the relationship with the family or at least some of the empirical perspectives that give an idea of the ideals of the relationship. The sketches drawn by the participants were the next piece of the puzzle to help complete the picture.

As explained above and in the previous section, sketches drawn by participants were often drawn based on birth order or emotional closeness. More specifically, these were two bases that were selected first and then classified the family based on that drawing. Interestingly, three participants chose the basis of emotional closeness to draw their schematic (interviewees 2, 5, and 6) and did not report tension and conflict with their family members in their lifestyles. Perhaps a less valid conclusion can be argued that there is a significant relationship between the perception of emotional closeness in the participants' minds and the risky context of a stressful family and conflict. This analysis needs to be examined more accurately in further studies.

The final piece of the puzzle is the genogram. A genogram is a high-level breakdown of information gathered from multiple sources. It is less accurate, but deals with the background and themes of the disease and represents the entire area of the participant's life.

In the context of the last section of life before cardiovascular disease, studies showed that chronic stress or major stressful events can lead to heart attacks and even stroke. (World Health Organization, 2013).

Consistent with these findings, examining the latest developments in a participant's life is an attempt to find the ultimate stress that has destroyed the participant's physical health. In this study, three participants, or 50%, reported distressing conditions that ultimately led to their hospitalization. Another patient stated that he developed symptoms of illness due to intense physical activity and his previous stressful background. It was found that stressors or anything that prepares the body to fight (such as an intense physical activity) may eventually lead to the sudden onset of symptoms of cardiovascular disease. This result is consistent with the results of other studies.

Concerning the changes perceived after experiencing cardiovascular disease, the results are very comprehensive in the range of changes imposed on patients and their families during the disease experience, and much research has been done on that basis. For example, Moradian et al (2013) in a study entitled "Hospital Anxiety and Depression

in Patients with Coronary Artery” found a significant relationship between the prevalence of anxiety and depression and coronary artery disease. There is also a relationship between the prevalence of these two disorders in patients with coronary heart disease. The findings of the present study in the emotional section are in line with the findings of Moradian. Thus, inadequacy, inefficiency, and discomfort feelings are important predictors of depression.

The effect of heart disease on the family has been repeatedly studied by researchers. Light, Wickman et al. (2014) found a significant association between people with heart disease and long-term distress and possibly depression in their spouses. Wittenberg et al.'s findings were also consistent the results of this study.

The results of a longitudinal study showed that about 43% of relatives of patients hospitalized in ICU had high depressive symptoms one year after discharge (Cameron J, Chu, Matte, et al., 2016)

Changes in members' internal relationships and instances of closeness have also been examined in Wittenberg's research. For example, a patient's wife said, “this disease has brought us closer together.” This finding is almost identical to the findings of the schematic figure and analysis of the interviews.

Therefore, the prevalence of COVID19 doubled the patient's existing pressures and limitations. Economic pressure, increased stress, decreased family and social relationships, and changes in mental and psychological state are the levers of this unprecedented pressure.

Lee and Lau's findings also showed that stress from family disease can affect other members dealing with the disease and thus interfere with the special support patients need. (Lee and Lau, 2003). It should be mentioned that family changes are also an important point that needs to be taken into account.

Regarding the experience of cardiovascular disease, the dimensions of the experience of cardiovascular disease and adaptation by the patients and their families were investigated by Crystal & Cené et al. (2017). They found that having a patient's companion when the patient goes to see a doctor was associated with better patient self-care. This is a finding that can be traced back to one of the participants in the Wittenberg study.

The support and involvement of family members are so important that in an interview with the mother of a child suffering from cerebral palsy, the mother said “We keep her bed in the living room so she can feel like she's a member of the family ... she's a big part of our family. We do not know what to do without her ... I mean, someone has to take care of her 24 hours a day ... this is my life.” (Wittenberg et al., 2014).

Analysis of the obtained results also revealed some gaps. For example, during the adaptation with roles and positions changed in the family, some members of the family did not take any steps to improve the conditions and adapt with the mental, psychological, and injuries of other members during the disease experience. It represented another gap that a family-related support program needs to be implemented during the recovery of the patient with cardiovascular disease.

Due to the initial interviews conducted with cardiovascular patients admitted to the CCU, the patients' physical condition and restrictions made the interview process more difficult. The results of this study and similar ones were obtained according to the living conditions of people with this disease. Thus, the obtained results should effectively

determine the well-being of families vulnerable to this experience. The main focus of this issue was to prevent further possible contracts and deaths due to this disease.

References

1. Moradian, S., Ebadi, A., Saeed, Y., Asiaei, M. (2012). Nosocomial anxiety and depression in patients with coronary artery disease. *Nursing Psychiatry*, 54-61.

Information about authors:

Yeganeh Farahzadi, MA, Department of Clinical Psychology, Family Therapy, University of Science and Culture, Tehran, Iran

Forough Israfilian, Faculty member, Department of Clinical Psychology, University of Science and Culture, Tehran, Iran

Leili Panaghi, Associate Professor of Community Medicine, Family Research Institute, Shahid Beheshti University

Maryam Moshkani farahani, Atherosclerosis Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

EFFECTIVENESS OF ANAT Baniel METHOD ON IMPROVEMENT OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Hassan Yaghoubi, Rahim Yousefi, Setareh Hajdivan Bachari

Shahid Madani University, Tabriz, Iran

Abstract. Objective. This study aimed to evaluate the effectiveness of the Anat Baniel Method in the improvement of executive functions in children with autism spectrum disorders. **Method.** The research method was quasi-experimental with a pre-test-post-test design with a control group. The statistical population consisted of all autism children aged 5-10 years old in Arak in 2019, 30 of which were selected through a convenience sampling method. They were randomly assigned to experimental and control groups. The experimental group participated in Anat Baniel Method (ABM) training during the fifteen weeks (2 sessions per week), and no intervention was performed in the control group. The research tool was the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF). **Results.** Testing the hypothesis of the research on the effectiveness of the Anat Baniel Method in children with autism spectrum disorders showed that training had a significant effect ($p < 0.01$) on the improvement of executive functions. Therefore, the null hypothesis was rejected and the research hypothesis was confirmed. Due to the lower mean scores of the experimental group in the post-test stage compared to the control group, it can be conducted that the Anat Baniel method is effective and improves executive functions in children with autism spectrum disorders. **Conclusion:** The findings indicate that the Anat Baniel method is effective in improving the executive functions of children with autism spectrum disorders.

Keywords: Anat Baniel method, autism spectrum disorders, executive functions.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА АНАТ БАНИЭЛЬ В УЛУЧШЕНИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Хасан Язуби, Рахим Юсефи, Сетарех Хайдиван Бачари

Университет Шахида Мадани, Тебриз, Иран

Аннотация. *Цель.* Это исследование направлено на оценку эффективности метода Анат Баниэль в улучшении исполнительных функций у детей с расстройствами аутистического спектра. *Метод.* Метод исследования был квазиэкспериментальным с использованием тестирования контрольной группы. Статистическая группа состояла из детей с аутизмом в возрасте 5-10 лет в Араке (Иран) в 2019 году, 30 из которых были отобраны методом выборки. Они были случайным образом распределены в экспериментальную и контрольную группы. Экспериментальная группа участвовала в обучении по методу Анат Баниэль в течение пятнадцати недель (2 занятия в неделю), а в контрольной группе никаких вмешательств не проводилось. Инструментом исследования был опросник оценки поведения исполнительных функций. *Результаты.* Проверка гипотезы исследования об эффективности метода Анат Баниэль у детей с расстройствами аутистического спектра показала, что обучение оказывает достоверное влияние ($p < 0,01$) на улучшение исполнительных функций. Таким образом, нулевая гипотеза была отвергнута, а гипотеза исследования подтверждена. В связи с более низкими средними баллами экспериментальной группы на послетестовом этапе по сравнению с контрольной группой можно сделать вывод, что метод Анат Баниэль эффективен и улучшает исполнительные функции у детей с расстройствами аутистического спектра. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют об эффективности метода Анат Баниэль в улучшении исполнительных функций у детей с расстройствами аутистического спектра.

Ключевые слова: метод Анат Баниэль, расстройства аутистического спектра, исполнительные функции.

Introduction

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by impairment in communications and social interactions, and the existence of restricted repetitive interests, behaviors, and activities (American Psychiatric Association, 2013). The definite reason for autism spectrum disorder (ASD) is still unknown (Trottier, Srivastava, Walker, 1999). Risk factors include genetic factors, parents-related and parasitic factors, neurological abnormalities, and environmental factors (Tager-Flusberg, 2010). There are various disagreements on the pathology of ASD that have led to the appearance of different theories. One is the “refrigerator mothers” view that believes autistic behaviors stem from emotional frustration, lack of warm and intimate relationships with the mother, absence of the mother, and her rejection behavior towards the child (Kanner, 1949). Another theory highlights the importance of genetic factors and studies on identical twins causing autism disorder. Early twins studies have estimated the role of genetic and heritability factors in this disorder as more than 90% (Freitag, 2007). The theory about familial conditions introduces some factors, including advanced parental age, diabetes, bleeding, and receiving psychiatric medicines during pregnancy (Gardener,

Spiegelman, Buka, 2009). Some theories emphasize the role of family and parents. Other studies believe that autism covers the development of activity in some brain areas while reducing activities of other parts (Koenig, Tsatsanis, Volkmar, 2001). A reliable diagnosis of ASD is possible at the age of 2 years (Lord, Risi, Dilavore, et al., 2006). Disease Control and Prevention Center in the USA (2018) has reported the prevalence of ASD as more than one in 59 children (Baio, Wiggins, Christensen, Maenner, Daniels, Warren, et al., 2018). Long-term impairments of this disorder may include difficulties in doing daily activities, creating and keeping social relationships, and maintaining hobbies (RJ Comer, 2016). Other impairments such children experience include irregular responses to some stimuli such as light, sound, touch, smell, and speech tone (Hinerman, 1983). There are broad discussions about the nature of executive function in ASD. Studies have shown that normal and abnormal development of executive function may occur in ASD (Luna, Doll, Hegedus, Minshew, Sweeney, 2007). Executive function is a cognitive process that is expanded and changed during the development period of a person and also is improved or corrected during this period (Diamond, 2013). It also refers to a family of mental top-down processes, which are required in case of attention and focus, while they are not usable in automatic cases or when using intuitions or instincts (Miller & Gohen, 2001). This function projects higher levels of mental activities, such as reasoning, problem-solving, and planning (Lunt, Bramham, et al., 2012). The executive function makes possible mental manipulation of ideas, taking an opportunity to think before acting, confronting new events, unanticipated challenges, resisting temptations, and keeping focused (Diamond, 2013). Executive function deficits are stable during school ages, adolescence, and adulthood of individuals with ASD, and this is the most important aspect of this disorder (Ozonoff, Pennington, Rogers, 1991; Hughes, Russell, Robbins, 1994). The current research developments indicate that understanding how executive function changes and finding its difference in children make it an effective factor in the emergence and development of ASD (Carlson & Moses, 2001). Executive function, which is developed widely during adulthood, indeed reflects the integration of complex brain functions that affect ASD (O'Hearn, Asato, Ordaz, Luna, 2008). Executive function is a collection of cognitive processes, such as attention control, cognitive inhibition, inhibition control, working memory, and cognitive flexibility that require planning and fluid intelligence (Malenka, Nestler, Hyman, 2009; Diamond, 2013). Core components of executive function are inhibition (response inhibition, self-control, resisting temptations, and impulsive actions), selective control (selective attention and cognitive attention), working memory, and cognitive flexibility (including creative thinking, seeing objects from different perspectives, quick and flexible adaptation with circumstance changes) (Diamond, 2013).

There is not any certain treatment for ASD (McPartland & Klin, 2006; Woodbury-Smith & Volkmar, 2009; Coplan & Jawad, 2005). This treatment mainly aims to reduce impairments and familial tensions and increase the quality of life and functional autonomy (Eldvik, Hastings, et al., 2009). Evidence-based interventions for autistic children are different methodologically; some of them adopt a psychological approach to improve cognitive, interactive, and social skills but also minimize behavioral deficiencies.

However, none of them are prior but are selected based on the child's needs (Myers & Johnson, 2007). The Anat Baniel Method (ABM) offers a scientific approach based on the NeuroMovement procedures used to recover function and its wide application of it. ABM provides nine main requirements for the brain to awaken differentiation and integration processes to create new connections and effective patterns of action (Baniel & Sharp, 2013). ABM is the newest method proposed to treat children with ASD in 2012. This is a focused method with physical movements and high effectiveness on brain function introduced by Anat Baniel in the book "Kids Beyond Limits." Neuroplasticity theory is one of the common theories in neurosciences. According to this theory, the brain has the potential for continuous changes, such as changing a specific area of the brain, changing the gray matter ratio, and improving or weakening synapses over time. It aims to optimize neural networks in phylogenies, ontogeny, and physiological learning after brain injury (Duffau, 2016). This method is based on changing and recovering neural connections in children with autism. Neuro-movement theories highlight the positive impact of physical movements on neural growth and brain function with emphasis on doing such movements with awareness. Evidence reveals the effectiveness of such methods in children with ASD. The evidence includes neurological science studies that indicated mirroring neurons of the person become active when they do movement activities or see such activities in others (Rizzolatti, Fadiga, et al., 1996). Activation of these neurons within movements done by them or others contributes to better understanding and more efficient interpretation of others' behaviors and brain states (Keysers, 2011). Moreover, Myers et al. (2014) indicated that physical and movement treatments have a potential role in treating children with autism. ABM uses all forms of movement to improve brain functioning. Anat Baniel worked on children's brains and introduced nine essentials (Anat Baniel, 2016). The nine essentials are the core of therapy offered by Anat Baniel. Each essential is determined to awaken the brain and its optimal activity, which leads to new neural connections and prevents its rigidity and automatic action. Essentials of Anat Baniel's neuro-movement include movement with attention, learning switch, subtlety, variation, slow, enthusiasm, flexible goals, imagination and dreams, and awareness. ABM believes that child brain awakening, its growth, and replacement of weakness and limitation with strengths and ability by making the child aware of all movements, environment, and sensory data provide the required essential to form broader neural and brain growth connections (Anat Baniel, 2012). The extant study aims to examine the effectiveness of ABM on the improvement of executive functions of children with ASD.

Method

The present study was an applied research of quasi-experimental type with pre-test-post-test design and a control group. In this research, ABM is the independent variable, and executive function is the dependent variable. The statistical population of the study comprised all autism children aged 5-10 years old in Arak in 2019. The statistical sample consisted of 30 children referring to Rezvan Autism Centre in Arak City, Iran. Subjects were chosen using a convenience sampling. They were randomly assigned to two experimental and control groups equally. The subjects' early states and behavior were tested in the pretest step, and then the experimental process was performed. Behaviors of

subjects in each group were examined in the last step (Sarmad, Bazargan, Hejazim 2019).

Instruments

Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (parents form) was designed by Gioia, Isquith, Guy, and Kenworthy (2000). This inventory has two teacher and parents forms and includes 86 items scored based on the circumstances occurring in a situation for a child. Items are scored on a 1-3 scale by parents based on three options: never, sometimes, and always. This inventory tests a child’s behaviors in school or at home and interprets the executive function of 5-18 aged children and adolescents behaviorally. It takes 10-15 minutes to fill out this form. The targeted society of this inventory comprises neurological and developmental disorders (Attention Deficit Hyper Activity, ASD, reading disorder, Tourette syndrome, mental disability, and brain injuries). This questionnaire is scored on the Likert Scale. BRIEF is a reliable test that assesses executive functions and is the most valuable tool among questionnaires associated with executive function because it examines individuals’ behavior in real life (Memisevic & Sinanovic, 2013). Each item relates to one of the questionnaire’s subsets, which are divided into two main parts of behavioral regulation and metacognition skills:

A) Behavioral regulation skills: inhibition, shift, emotional control

B) Metacognition skills: planning, organization of material, monitoring, working memory, and initiation

The validity coefficient of this inventory equaled 0.82-0.98 for clinical subjects in parents’ form. This value reaches 0.80-0.97 when using it to evaluate a normal society. Shahabi evaluated validity and reliability of BRIEF and measured reliability coefficient of test-retest for subscales: inhibition (0.90), shift (0.81), emotional control (0.91), initiation (0.80), working memory (0.71), planning (0.81), organizing material (0.79), monitoring (0.78), behavioral regulation index (0.90), and metacognition index (0.87). The overall score of executive functions equaled 0.89. The internal consistency coefficient varied between 0.87 and 0.94 indicating high internal consistency of subscales (Nodei et al., 2016).

Treatment Process

Conceptual definition: ABM is a scientific learning-based approach to learning, change, and growth in all children even with special needs, by emphasizing the child’s brain and remarkable brain potential. ABM is a method that uses child awareness of all body movements, surrounding environment, and sensory data to form new neural connections, develop the brain, and convert restrictions to potential and power. Movement provides information required for brain growth and organization, and the brain in return organizes all movements, thought, feeling, and action (Anat Baniel, 2012).

Table 1 – Description of ABM sessions

Training sessions	Activities
Session 1: comprehensive interaction	Possible interaction with the instructor and other children, applying attention and drawing individual attention, social interaction and communication, and shared experience for children
Session 2: comprehensive interaction	Making a broader relationship with the child, allowing them to know the environment and other children

Training sessions	Activities
Session 3: dosing movement plays	Doing exercises and movements based on the child's ability to enter the neuro-movement technique. Making children interested by playing games and doing rhythmic movements, such as dance, jumping up and down, playing rope, and hopscotch
Session 4: doing group games	Doing group games suitable for the perceptual and cognitive levels of children and providing the field for friendly interactions
Session 5: movement with attention	Physical exercises foster the mind and alleviate stress but also improved the performance and efficiency level of the brain. In the case of an autistic child's inattention, it is recommended to use physical activities, such as running, jumping up on a trampoline, doing flexibility exercises, etc., which require children's attention (reading poetry for spoken children and producing sounds for non-verbal autistic children).
Session 6: movement with attention	Repeat previous exercises
Session 7: movement with attention	
Session 8: learning switch	The brain is in two learning modes. The learning switch is on or off. The learning switch will be on for autistic children when they are ready to learn emotionally and physically. Their neurons, hand muscles, and fingers have grown enough in teaching to catch a pen, for instance. If children are not ready emotionally, they experience insecurity, frustration, anxiety, and distress, so the learning process will be slow or fruitless.
Session 9: learning switch	Repeat previous exercises
Session 10: subtlety	The brain needs to understand differences to receive new information. Enhanced and improved child's senses highly increase brain ability. When your autistic child enters an unfamiliar place and just pays attention to unimportant things, he/she does not know eyesight, and cannot fully receive eyesight data and detect differences. To do so, it is suggested to use some skills to improve eyesight sense.
Session 11: subtlety	Repeat previous exercises
Session 12: variation	Variation is in all parts of life and is necessary for optimum health. Variation provides your brain with some information, which removes its inflexibility and rigidity.
Session 13: variation	Repeat previous exercises
Session 14: Slow	Fast and hasty movements are just movements with no attention and awareness. To master new skills and overcome limitations, the first thing to do is slow down.
Session 15: slow	Repeat previous exercises
Session 16: enthusiasm	Enthusiasm is self-generated. It is a skill that can be developed. Enthusiasm contributes to changes and makes anything possible. Enthusiasm and punishment can stimulate and encourage an autistic child. Autistic children do not know punishment well but show a response to encouragement.
Session 17: enthusiasm	Repeat previous exercises

Training sessions	Activities
Session 18: flexible goals	A person who adopts a specific method at a certain time to achieve a goal cannot think. Detect new ways, do not be restricted, know the goal, find steps to reach it, and identify mistakes.
Session 19: flexible goals	Repeat previous exercises
Session 20: imagination and dreams	Through imagination, the brain measures new possibilities before you want to do anything. When imaging, the brain's neural connections grow, and unique ways develop. This need is met by imitating some behaviors, such as sneezing, coughing, and eating in imagination. Another way that improves this essential is the use of imitative painting that provides a mental image for the child to paint without the therapist asking or teaching.
Session 21: imagination and dreams	Repeat previous exercises
Session 22: awareness	Awareness is a person's knowledge about what they do at the moment. If a child is aware, the brain is working at the highest level. The more the children are aware of their bodies, the better they do any difficult action, such as walking.
Session 23: awareness	Repeat previous exercises
Session 24: repeat the previous session in sequence	Repeat previous exercises
Session 30: sessions outcome	Assessment and evaluation of sessions and re-implementing questionnaires

Results

Table 2 – Frequency of sample members' group membership

Group membership	Control	Test	Total
Frequency	15	15	30
%	50	50	100

Table 3 – Frequency of sample members' gender

Gender	Control		Test	
	Frequency	%	Frequency	%
Female	7	46.67	6	40
Male	8	53.33	9	60
Total	15	100	15	100

The table reports the gender data of sample members. As can be seen, 7 girls and 8 boys are assigned to the control group. The test group consists of 6 girls and 9 boys. Moreover, four members are aged 5-6, six members are aged 7-8, and five members are aged 9-10 in the control group. In the test group, three members are aged 5-6, five members are aged 7-8, and seven members are aged 9-10.

Table 4 – Mean and standard deviation of autism symptoms' scores within two measurement steps in two test and control groups

Group	Variable	Pretest		Posttest	
		Mean	SD	Mean	SD
Control	Stereotyped behaviors	29.73	2.915	29.13	1.995
	Making relationship	32.53	3.623	31.80	4.144
	Social interactions	34.67	3.109	34.07	3.615
	Developmental disorders	27.93	4.166	27.13	3.523
Test	Stereotyped behaviors	29.80	2.908	26.87	2.722
	Making relationship	29.87	2.774	26.73	2.344
	Social interactions	36.67	3.086	33.73	3.900
	Developmental disorders	26.73	3.535	24.20	3.783

Table 4 reports descriptive statistics of Mean±SD of ASD symptoms' scores obtained by test and control groups within two assessment steps (pretest and post-test). As can be seen, the mean scores of the control group did not change in the pretest and post-test steps; however, post-test scores were reduced rather a pretest in the test group.

Hypothesis

- **ABM affects improvements in the executive function of children with ASD.**

Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to examine the effectiveness of ABM on the improvement of executive function of children with ASD. The results of this test and its assumptions have been reported herein.

Table 5 – Result of Testing Homogeneity of Covariance Matrix (BOX)

Box's	F	df1	df2	Sig.
55.183	1.053	36	2638.045	0.384

According to Table 5, the significance level of BOX's test equaled 0.384. Because the value must be greater than the significance level of 0.05 to reject the null hypothesis, H_0 (homogeneity of covariance matrices) is confirmed.

Table 6 – Results of Kolmogorov-Smirnov test to test the normality of scores' distribution

Variable	Pretest		Posttest	
	Kolmogorov-Smirnov Z	Sig.	Kolmogorov-Smirnov Z	Sig.
Inhibition	0.700	0.711	0.857	0.455
Shift	0.561	0.911	0.552	0.921
Emotional control	0.535	0.937	0.868	0.438
Planning	0.786	0.572	0.581	0.889

Variable	Pretest		Posttest	
	Kolmogorov-Smirnov Z	Sig.	Kolmogorov-Smirnov Z	Sig.
Organizing material	0.528	0.943	0.460	0.984
Monitoring	0.579	0.891	0.473	0.979
Working memory	0.882	0.419	0.816	0.518
Initiation	0.513	0.955	0.800	0.545

Table 6 indicates the results of the Kolmogorov-Smirnov test that examines the normal distribution of pretest and posttest scores. According to the results reported in this table, the significance level of calculated statistics for all variables is greater than 0.05; hence, the normal distribution hypothesis of scores is confirmed.

Table 7 – Results of Levene’s test to examine variance homogeneity

Variable	F	df1	df2	Sig.
Inhibition	0.341	1	28	0.564
Shift	0.610	1	28	0.441
Emotional control	0.534	1	28	0.471
Planning	0.883	1	28	0.355
Organizing material	0.251	1	28	0.621
Monitoring	1.077	1	28	0.308
Working memory	3.092	1	28	0.090
Initiation	0.905	1	28	0.350

According to Table 7, the results of Levene’s test are not significant in terms of all variables. Hence, the null hypothesis (variance homogeneity of variables) is confirmed.

Table 8 – Results of MANCOVA to compare executive function in test and control groups

Impact	Tests	Values	F	Impact df	Error df	Sig.	Impact size
Group	Pillai’s trace	0.626	2.723	8	13	0.053	0.626
	Wilks’ lambda	0.374	2.723	8	13	0.053	0.626
	Hotelling’s trace	1.676	2.723	8	13	0.053	0.626
	Roy’s largest root	1.676	2.723	8	13	0.053	0.626

According to Table 8, the significance level of all four multivariate statistics (Pillai’s trace, Wilks’ lambda, Hotelling’s trace, Roy’s largest root) is less than 0.01 ($P < 0.01$); hence, the null hypothesis is rejected. Therefore, there was a significant difference between the executive functions of the two test and control groups. Accordingly, ABM could effectively improve the executive function of children with ASD. Test of Between-Subjects Effects was used to examine the difference between test and control groups in terms of each executive function. The results have been reported herein.

Table 9 – Test of between-subjects effects to compare components of executive functions in test and control groups in the pretest step

Variable	Source	Sum of squares	df	Mean squares	F	Sig.	Impact size
Inhibition	Intergroup	15.678	1	15.678	6.778	0.017	0.253
	Intragroup	46.262	20	2.313			
Shift	Intergroup	17.733	1	17.1733	9.988	0.005	0.333
	Intragroup	35.507	20	1.775			
Emotional control	Intergroup	7.980	1	7.980	7.936	0.011	0.284
	Intragroup	20.109	20	1.005			
Planning	Intergroup	24.310	1	24.310	11.210	0.003	0.359
	Intragroup	43.374	20	2.169			
Organizing material	Intergroup	5.626	1	5.626	7.993	0.010	0.286
	Intragroup	14.077	20	0.704			
Monitoring	Intergroup	22.340	1	22.340	4.727	0.042	0.191
	Intragroup	94.527	20	4.726			
Working memory	Intergroup	16.141	1	16.141	1.061	0.036	0.202
	Intragroup	63.783	20	3.189			
Initiation	Intergroup	25.670	1	25.670	13.045	0.002	0.395
	Intragroup	39.357	20	1.968			

Table 9 reports the results of the between-subject effects test to compare components of executive functions of members in test and control groups within the posttest step. According to the results of the F value indicated in Table 9, all variables are significantly at the alpha level of 0.05 ($P < 0.05$). Therefore, the null hypothesis is rejected, and the research hypothesis is confirmed. Because mean scores of the test group in the posttest step are greater than scores obtained by the control group, ABM was effective and could improve the executive functions of children with ASD.

Discussion and Conclusion

According to study results, there was a significant difference between the mean values of executive functions of children with autism spectrum disorder assigned to test and control groups. This finding was consistent with results obtained by Gutman, Raphael, Ceder, Khan, Timp, and Salvant (2010). These studies showed that movement training and motor-based interventions affected the social skills and emotions of children with autism. After this study finished, participants had more ability to use face, and body language, so could better share emotions and feelings and identified special motor behaviors that could shift feelings to others. It can be explained that such motor interventions and motor-sensory games create more positive emotions and create relationships simply by focusing on child's interests and arousing their emotions. Emotion, however, is an important component of executive functions. Hartshorn, Olds, Field, Delage, Cullen, and Escalona, (2001) concluded that movement-based therapies lead to less negative responses to touch, less aimless behaviors, and more awareness of behaviors. It can be explained that

such slow and awareness-based movements help the child to know the reason for such movements and gain knowledge about the movements. Movement improves human life continuation and organizes the brain. However, movement is not sufficient by itself; for instance, unaware movements done without any attention cannot affect brain growth because only when our attention is brought to something like movement, the brain starts building billions of new neurological connections. This will become the source of changing, learning, and transforming.

Results of the extant study were matched with research carried out by Hilton, Cumpata, Klohr, Gaetka, Artner, Johnson, and Dobbs (2014). According to this study, exergaming that is based on doing home exercises can improve working memory, metacognition, and motor area of strength and agility. It can be explained that physical exercises foster the mind and remove stress but also increase brain performance and efficiency, which leads to higher brain efficacy and speed in daily and educational activities. Autistic children with different ability levels will totally grasp game-based behaviors regardless of disorder intensity and perception, and performance level. Therefore, these movements expand the perceptual levels of a child drawing their attention and cooperation. ABM method concentrates on movements with attention and awareness. The brain is always in two learning modes. The learning switch is on or off. In the opinion of Anat Baniel (2016), repetition, thinking, and exercise can change the learning switch, and the learning switch of autistic children is on when they are ready physically and emotionally. Moreover, the results of the extant study were in line with studies conducted by Bishop and Pangilinan (2018). These data indicated that physical movements in ABM impact executive functions. Improvements in executive functions can strengthen body awareness and movement routes in the brain leading to movement sequence and occurrence of purposeful movements. ABM identifies a child's abilities and constraints and removes possible restrictions and barriers by considering concentration, awareness, and highlighting capabilities. This method finally improves or eliminates restrictions.

The extant study faced some constraints that have been mentioned herein. ABM is a novel method so there were few research backgrounds and practical experiences. ABM is a new method, so few studies have been conducted on this case, so we had limited access to resources. This study strived to use all existing references to enrich scientific research and its practical value of it. The results of this study are limited to students with ASD in Arak City; hence, caution must be taken when generalizing these findings to other statistical societies. The shortage of available samples of children with autism and difficulty in cooperating with institutions and parents that led to limited statistical society were other constraints. The mentioned restrictions led to sampling limitations and difficulty in generalizing results to all societies. ASD is a disorder that is increasing while social and cultural reasons in Iran have made families suffering from this disorder less willing to collaborate and report their deficiencies and problems. This caused difficulty for researchers to gather information and data. The questionnaire was the only instrument used in this research; hence, its results' generalization may be limited for individuals who have been studied in different methods.

Acknowledgment

The authors appreciate all individuals who participated in this research.

References

1. Sarmad, Z., Bazargan, A., Hejazi, E. (2019). *Research methods in behavioral sciences*, Agah Press
2. American Psychiatric Association, (2013). “Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)”. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. Pp.50-59. 6
3. Baniel, A. (2016). *The Nine Essentials of ABM Neurodevelopment: Daily Tools to Overcome Pain and Increase Your Flexibility, Strength, Creativity, and Vitality*. www.anatbanielmethod.com
4. Baniel, A. (2012). *Anat Baniel Method International (ABM) Practitioner Training Programs*, www.anatbanielmethod.com
5. Baniel A, Sharp N (2013). Leveraging the power of the brain to change itself to transform clinical outcomes with adults and children with special needs with the Anat Baniel Method. *Glob Adv Health Med*. 2013 Nov; 2(suppl): s96. Doi:10.7453/gahmj.2013.097CP.S11
6. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hwitt A, Pettygroce S, Constantino JN, Vehorn A, Shenouda J, Hall-Lande J, Van Naarden Braun K, Dowling NF. (2018 Apr 27). Prevalence of Autism spectrum disorder among children aged 8 years- autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveil Summ*. 67(6): 1-23. Doi:10.15585/mmwr.ss6706a1.
7. Bishop-Fitzpatrick, L., Rubenstein, E., (2019). The physical and mental health of middle-aged and older adults on the autism spectrum and impact of intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders*. Volume 63, July 2019, Pages 34-41.
8. Carlson, SM, Moses, LJ. (2001). Individual differences in inhibitory control and children’s theory of mind. *Child Development*. 2001;72(4):1032-1053
9. Centers for Disease Control and Prevention. (2018). *Autism Spectrum Disorder (ASD) - NCBDDD- CDC*. Cdc.gov.
10. Comer RJ (2016). *Fundamentals of abnormal psychology*. New York: Worth/Macmillan Learning. P. 457.
11. Shaughnessy Hinerman P. (1983). *Teaching autistic children to communicate*. Rockville, Maryland: Aspens System Corporation. P. 180. ISBN 978-0-89443-884-4.
12. Daffau, Hugues (2016). *Brain Plasticity and Reorganization Before, During, and After Glioma Resection*. *Glioblastoma*. Pp. 255-236. Doi:10.1016/B978-0-323-47660-7.00018.
13. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*. 64: 135-168. Doi: 10.1146/annual-psych-113011-143750.
14. Eldvik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S (May 2009). Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 38(3): 439-50.
15. Freitag CM. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry*. 12(1): 2-22. Doi:10.1038/sj.mp.4001896.
16. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-ANALYSIS. *Br J Psychiatry*. 195(1):7-14. Doi:10.1192/bjp.bp.108.051672.
17. Gutman, S, A., Raphael, E, I., Ceder, L, M., Khan, A., Timp, K, M. and Salvant, S. (2010). The effect of motor-based, social skills intervention for adolescents with high-functioning autism: two single-subject design cases. *Occupational Therapy International*. 17(4), 188-197.

18. Hartshorn, K., Olds, L., Field, T., Delage, J., Cullen, C., & Escalona, A. (2001). Creative movement therapy benefits children with autism. *Early Childhood Development and Care*; 166:1-5.
19. Hilton, C, L., Cumpata, K., Klohr, C., Gaetka, S., Artner, A., Johnson, H. and Dobbs, S. (2014). Effects of exergaming on executive function and motor skills in children with autism spectrum disorder: A pilot study. *American Journal of Occupational Therapy*. 68, 57-65. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.008664>
20. Hughes, C., Russell, J., Robbins, TW. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*. 1994; 32(4):477-492.
21. Kanner L (July 1949). Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *The American Journal of Orthopsychiatry*. 19 (3): 416-26. Doi:10.1111/j.1939-0025.1949.tb05441.
22. Keysers, C. (2011). *The Empathic Brain*. Social Brain Press; Amsterdam, the Netherlands: 2011. Google Scholar
23. Koenig K, Tsatsanis KD, Volkmar FR (2001). Neurobiology and Genetics of autism: A developmental perspective. In Burack JA, Charman T, Yirmiya N, Zelazo PR (Eds.). *The developmental of autism: a perspective from theory and research*. Mahwah, N.J.: L. Erlbaum. Pp. 73-92.
24. Lord C, Risi S, Dilavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A (June 2006). Autism from 2 to 9 years of age. *Archives of General Psychiatry*. 63 (6): 694-701. Doi:10.1001/archpsyc.63.6.694.
25. Luna B, Doll SK, Hegedus SJ, Minshew NJ, Sweeney JA. (2006). Maturation of Executive Function in Autism (2006). <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.02.030>
26. Lunt, L., Bramham, J., Morris, RG, Bullock, PR, Selway, RP, et al. (2012). Prefrontal cortex dysfunction and “jumping to conclusions”: bias or deficit? *J. Neuropsychol*. 6:65-78.
27. Malenka, RC; Nestler, EJ; Hyman SE (2009). Chapter 6: Widely Projecting Systems: Monoamines, Acetylcholine, and Orexin. In Sydor, A; Brown, RY (eds). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. Pp. 155-157. Diamond A (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*. 64: 135-168. Doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
28. McPartland J, Klin A (October 2006). Asperger’s syndrome. *Adolescent Medicine Clinics*. 17 (3): 771-88, abstract xiii. Doi:10.1016/j.admecli.2006.06.010. Woodbury-Smith MR, Volkmar FR (January 2009). Asperger syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry* (Submitted manuscript). 18 (1): 2-11. Doi: 10.1007/s00787-008-0701-0. Coplan J, Jawad AF (July 2005). Modeling clinical outcomes of children with autistic spectrum disorders. *Pediatrics*. 116 (1): 117-22. Doi:10.1542/peds.2004-1118.
29. Memisevic, H., Sinanovic, O. (2013). Executive functions as predictors of visual-motor integration in children with intellectual disabilities. *Perceptual & Motor Skills*; 117(3):913-922.
30. Miller, Ek, Gohen, JD. (2001). an integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001; 24: 167-202.
31. Myers SM, Johnson CP (November 2007). Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 120 (5): 1162-82. Doi:10.1542/peds.2007-2362.
32. Myers, R.E., //Winton, A.S.W., Lancioni, G.E. and Singh, N.N. (2014). Mindfulness meditation in developmental disabilities. In N. N. Singh (Ed). *Psychology of meditation*. 209-240. Baniel, A. (2012). *Anat Baniel Method International (ABM) Practitioner Training Programs*, www.anatbanielmethod.com

33. Nodei, K.H., Sarami, Q.R., Keramati, H. (2016). The relationship between function and working memory capacity and students reading performance: executive. JCP.2016;4(3):11-20 <http://jcp.khu.ac.ir/article-1-2631-fa.html>
34. O’Hearn K, Asato M, Ordaz S, Luna B (2008). Neurodevelopment and executive function in autism. *Development and psychology* 20(4), 1103-1132.
35. Ozonoff, S., Pennington, BF, Rogers, SJ. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines.* 1991; 32(7):1081-1105.
36. Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.* 1996; 2:131-141. Doi: 10.1016/0926-6410(95)00038-0.
37. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. (1999). Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurisci.* 24(2):103-115.
38. Tiger-Flusberh, H. (2010). “The origins of social impairments in autism spectrum disorder: studies of infants at risk”. *Neural Networks.* 23(8-9): 1072-6.

Information about authors:

Hassan Yaghoubi, Department of Psychology, Shahid Madani University, Tabriz, Iran

Rahim Yousefi, Department of Psychology, Shahid Madani University, Tabriz, Iran

Setareh Hajdivan Bachari, Department of Psychology, Shahid Madani University, Tabriz, Iran

УДК 616.3 – 008.1

ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Колодкина Е.В.

*Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург,
Россия, 922-666-2045@mail.ru*

Аннотация.

Ключевые слова: беременность, пищеварительные ферменты, биологические жидкости.

WAYS TO IMPLEMENT DIGESTIVE ENZYMES IN WOMEN DURING PREGNANCY

Kolodkina E.V.

St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia,

Abstract.

Keywords: pregnancy, digestive enzymes, biological fluids.

Инкретируемые пищеварительными железами ферменты безвозвратно экскретируются из организма в составе мочи, пота и фекалий, а также выделяются из крови посредством рекреции с последующим их участием в полиферментном обеспечении секретов, поступающих в полость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 6]. Особая роль отводится эндосекретируемым ферментам, гомеостаз которых динамично поддерживается при различных функциональных состояниях организма, одним из которых является беременность [7]. При беременности устанавливаются метаболические связи материнского организма и растущего плода, служащего «ловушкой» аминокислот для синтеза белка [9]. Плод поглощает с околоплодными водами нутриенты, гидролизующиеся до мономеров в ЖКТ развивающегося организма ферментами, рекретируемыми в аквафетальную среду (аутолитическое пищеварение) [3].

В качестве иллюстрации процессов экскреции и рекреции ферментов были изучены активности пепсиногена, амилазы, липазы и щелочной фосфатазы в моче и фекалиях (копрофильtrate) и выделение их слюнными железами [2, 3]. Параллельно с гидролазами проводилось исследование трансаминаз в тех же биологических жидкостях. По результатам активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в слюне, моче и копрофильtrate судили о процессах метаболизма в соответствующих органах или о транспорте трансаминаз из крови [1, 5].

Выделение гидролаз (пепсиногена, амилазы, липазы) с экскретами или в составе рекретов сопрягается с трансаминазной и щелочнофосфатазной активностями, поставляющими энергию для транслокационных процессов и пиноцитоза (транскоцитоза) [5].

Холестаз, деструктивные процессы в гепатоцитах или напряженность желчеобразовательной функции специфически изменяют активность трансаминаз и щелочной фосфатазы [1].

Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) отражает центральный или периферический типы сдвигов метаболизма, а щелочная фосфатаза служит органо-метаболическим показателем, т.е. глюкозного гомеостаза [1].

Энзимологические изменения в крови отражают и диагностический, и особенно метаболический смысл, а в целом характеризуют биохимический статус организма. Щелочная фосфатаза ответственна за выход глюкозы из клеток и за формирование пула фосфатов. Она является маркером онтогенетической зрелости и регулятором трансмембранных потоков [5, 7].

АСТ и АЛТ являются устойчивыми индикаторами и находятся в жесткой метаболической зависимости, физиологически связаны коэффициентом де Ритиса, который интегративно связывает обмен белков и характеризует общий белок крови [1].

Цель исследования: изучить ферментный профиль биологических жидкостей при беременности, установить связь между содержанием ферментов в крови,

выделением их в составе экскретов и рекретов с активностью трансаминаз в соответствующих субстратах.

Материалы и методы исследования. Материал для исследования брался у небеременных (45) и беременных (86) женщин – рожениц с родами в срок.

Изучалось содержание и активность пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз (АСТ, АЛТ) в биожидкостях (кровь, слюна, моча и копрофильтрат) у небеременных и беременных женщин по триместрам беременности и в послеродовой период. Вычислялся коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ).

Определение общей протеолитической активности проводилось при низких значениях рН (1,5-2,0) спектрофотометрическим (тирозиновым) методом Кунитца-Норттропа в модификации Г.Г. Коротько, амилолитической – амилокластическим методом по Каравею, щелочнофосфатазной – унифицированным методом константного времени с использованием реагентов фирмы «Lahema diagnosticum» (Чехия), липолитической – унифицированным методом с использованием в качестве субстрата оливкового масла. Трансаминазная активность (АСТ, АЛТ) определялась колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по Райтману, Френкелю [6, 7].

Статистическая обработка результатов производилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2003, программ SPSS 11.0 и Primer of biostatistics 4.03.

Результаты исследования и их обсуждение. У небеременных женщин амилолитическая активность сыворотки крови составляла $13,5 \pm 0,8$ ед/мл, которая у беременных женщин в первом триместре оставалась почти такой же, тогда как во втором, а в третьем триместре она существенно повышалась – в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и первым триместром беременности. В послеродовой период активность фермента снижалась, не достигая показателей небеременных (таблица 1).

Выделение амилазы в составе мочи у контрольной группы было выше ($64,1 \pm 1,6$ ед/мл), чем у беременных в первом триместре. Однако в последующих триместрах показатели фермента повышались до цифр небеременных женщин. После родов отмечалось снижение активности амилазы в моче (в 1,5 раза; $p < 0,001$).

Пепсиноген плазмы крови отражает обмен аминокислот и их анаболизм [5]. В контрольной группе его величина равна $58,1 \pm 1,1$ тир. ед/мл, что соответствует среднестатистическим показателям по литературным данным [8]. В процессе беременности протеолитическая активность понижается, оставаясь сниженной в послеродовой период (таблица 1).

Судьба плазмопепсиногена, во-первых, зависит от уропепсиногеновыделения, которое повышается от триместра к триместру и резко падает после родов. Во-вторых, слюна во втором и третьем триместре беременности обладает большей протеолитической активностью, чем у контрольной группы. Ее показатели понижаются в послеродовой период, что соответствует белок-продуцирующей функции в системе «Мать – плод».

Другой возможностью выделения пепсиногена из крови является экскреция фермента кишечником, в копрофильтрате которого обнаруживается протеолитическая активность при низких значениях рН со снижением в процессе беременности

и родов. Таким образом, отмечается минимальный сброс пепсиногена через этот путь выделения у беременных женщин, сохраняя ферментный гомеостаз. В этом случае показательным является изменение активности фермента в слюне, что может применяться в саливадиагностике [2, 4, 10].

Таблица 1 – Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в крови и моче у лиц контрольной группы и беременных женщин, родивших в срок, по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контрольная группа (n=45)	Беременные со срочными родами (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
Кровь					
1.Амилаза (ед/мл)	13,5 ± 0,8	11,3 ± 1,1	18,2 ± 1,7**	25,0 ± 1,3*	17,8 ± 0,8**
2.Пепсиноген (тир. ед/мл)	58,1 ± 1,1	44,2 ± 3,3**	53,8 ± 4,1**	48,2 ± 2,6**	44,4 ± 1,8**
3.Липаза (ед/мл)	18,1 ± 0,7	15,8 ± 1,5**	21,4 ± 1,6**	32,1 ± 1,8*	21,3 ± 1,7**
4.Щел.фосфа-таза (ед/мл)	722,1 ± 50,6	1015,6 ± 102,2**	1200,1 ± 114,2*	1287,8 ± 102,3**	855,6 ± 67,4
5. АСТ (ед/мл)	11,1 ± 1,2	12,1 ± 1,2	14,3 ± 1,2**	18,5 ± 1,3*	14,0 ± 1,2
6. АЛТ (ед/мл)	8,8 ± 0,7	13,7 ± 1,1**	15,9 ± 1,3**	20,5 ± 1,7*	14,5 ± 1,2**
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	0,88 ± 0,01**	0,89 ± 0,01**	0,90 ± 0,01**	0,96 ± 0,02**
Моча					
1.Амилаза (ед/мл)	64,1 ± 1,6	42,2 ± 0,8*	50,6 ± 1,4*	67,2 ± 2,1	41,2 ± 0,9*
2.Пепсиноген (тир. ед/мл)	4520,3 ± 212,0	5200,8 ± 186,1**	7800,1 ± 204,1*	9650,1 ± 211,5*	3698,5 ± 146,7**
3.Липаза (ед/мл)	20,6 ± 0,8	24,4 ± 0,4**	35,2 ± 1,6*	41,2 ± 1,9*	27,5 ± 0,5
4.Щел.фосфа-таза (ед/мл)	428,6 ± 18,1	320,1 ± 16,7**	480,7 ± 20,6	410,9 ± 19,1	240,4 ± 16,2**
5. АСТ (ед/мл)	5,7 ± 0,7	4,3 ± 0,3*	4,5 ± 0,3*	5,1 ± 0,4	4,7 ± 0,3**
6. АЛТ (ед/мл)	5,1 ± 0,6	4,8 ± 0,3**	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,4	4,8 ± 0,3**
7. АСТ/АЛТ	1,1 ± 0,03	0,89 ± 0,01**	0,86 ± 0,01**	0,96 ± 0,02	0,98 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – p<0,001; ** – p<0,05

Что касается липолитической активности сыворотки крови, то кроме первого триместра беременности, наблюдается ее рост во втором и третьем триместре, а после родов она уменьшается почти до цифр контрольной группы. От триместра к триместру выделение липазы с мочой и слюной увеличивается, оставаясь выше контроля и после родов. В копрофильtrate липолитическая активность растет в первом триместре и остается повышенной в последующие сроки беременности.

Щелочная фосфатаза занимает промежуточное значение в классификации ферментов гидролаз и трансаминаз [5]. Ее гидролитическая активность в крови имеет множественные источники (кишечник, поджелудочная железа, печень, костная ткань, фаллопьевые трубы). Этим же продиктована ее полифункциональность (транспортная, регуляторная, интегрирующая система) [3, 8]. Щелочная фосфатаза четко отражает включение ее в процесс беременности, особенно в первый триместр, в связи с транспортом веществ – метаболитов при становлении системы «Мать – плод». Высокий уровень фермента в крови остается во втором, третьем триместре

беременности и послеродовой период. Отмечено увеличение выделения щелочной фосфатазы в составе мочи в первом и во втором триместрах, а в последующем ее концентрация снижается, оставаясь после родов ниже контрольных показателей. Повысившись в первом триместре, щелочнофосфатазная активность слюны сохраняется высокой по сравнению с данными у небеременных женщин. Будучи высокой в контрольной группе, активность фермента в копрофильtrate снижается на протяжении беременности почти в 3 раза ($p < 0,001$), удерживая энергетический резерв для развития беременности.

Синтез амилазы слюнными железами и ее выделение имело тенденцию к неуклонному повышению от контрольных показателей и от начала до конца беременности. В послеродовой период активность амилазы снижалась, не доходя до величин у небеременных женщин (таблица 2).

Копрофильтрат (разведение фекалий 1:4) обладал несколько большей активностью, чем амилаза сыворотки крови, который при беременности приобретал большую амилолитическую активность, составляя в конце беременности величины, в 2 раза превосходящие контроль, а после родов показатели сравнивались с таковыми у небеременных женщин.

По выделению со слюной амилазы можно судить о динамике развития беременности, имея в виду эти данные при саливадиагностике [2, 9, 10].

Таблица 2 – Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне и копрофильtrate у лиц контрольной группы и беременных женщин, родивших в срок, по триместрам беременности и после родов

Показатели	Контроль-ная группа (n=45)	Беременные со срочными родами (n=86)			
		1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов
Слюна					
1. Амилаза (ед/мл)	2385,3 ± 264,7	2506,2 ± 285,1	3515,1 ± 440,8**	4781,6 ± 423,8*	3109,0 ± 294,2**
2. Пепсиноген (тир. ед/мл)	1520,9 ± 247,6	1208,6 ± 296,2**	1807,0 ± 215,6	2612,9 ± 218,1*	1463,3 ± 221,6
3. Липаза (ед/мл)	64,8 ± 7,0	78,1 ± 15,2**	90,3 ± 8,4*	121,1 ± 11,6*	70,9 ± 5,4
4. Щел. фосфа-таза (ед/мл)	215,6 ± 22,3	722,0 ± 38,3*	518,2 ± 45,4*	361,8 ± 30,2	475,3 ± 31,6**
5. АСТ (ед/мл)	8,1 ± 1,1	7,2 ± 0,6**	8,6 ± 0,6	14,0 ± 1,2*	12,5 ± 1,0*
6. АЛТ (ед/мл)	6,4 ± 0,8	6,6 ± 0,5	10,4 ± 0,8*	13,1 ± 1,1*	11,2 ± 0,9*
7. АСТ/АЛТ	1,26 ± 0,04	1,09 ± 0,03	0,83 ± 0,01**	1,07 ± 0,03**	1,12 ± 0,03
Копрофильтрат					
1. Амилаза (ед/мл)	19,5 ± 0,8	21,6 ± 1,5	30,2 ± 2,2**	44,4 ± 3,9*	18,3 ± 0,9
2. Пепсиноген (тир. ед/мл)	442,2 ± 20,5	410,2 ± 16,1	270,8 ± 20,4**	153,8 ± 10,9*	315,3 ± 16,8**
3. Липаза (ед/мл)	320,8 ± 12,6	420,3 ± 16,0**	390,4 ± 15,5	344,4 ± 17,2	324,3 ± 13,6
4. Щел. фосфа-таза (ед/мл)	6220,4 ± 248,0	5740,2 ± 218,7	3483,1 ± 113,2**	2236,6 ± 158,6*	3229,2 ± 122,1**
5. АСТ (ед/мл)	4,2 ± 0,3	9,6 ± 0,8*	9,8 ± 0,8*	10,7 ± 0,8*	8,6 ± 0,6**
6. АЛТ (ед/мл)	4,2 ± 0,3	9,4 ± 0,7*	9,4 ± 0,6*	10,7 ± 0,8*	8,5 ± 0,6**
7. АСТ/АЛТ	1,0 ± 0,02	1,02 ± 0,02	1,04 ± 0,02	1,0 ± 0,02	1,01 ± 0,02

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$

Нами констатируется наличие трансаминаз в слюне, моче и копрофильtrate и путей выделения их из крови. В качестве иллюстрации этого феномена приводим данные о соотношениях содержания ферментов в крови и вышеуказанных биожидкостях при беременности. Так, в сыворотке крови в процессе беременности наблюдается увеличение как АСТ, так и АЛТ по сравнению с контрольной группой. Однако коэффициент де Ритиса (показатель адаптации метаболических потоков), равный в контроле $1,26 \pm 0,04$, становится меньше единицы за счет большего увеличения АЛТ, который включается в глюкозо-аланиновый шунт и катаболизм, тогда как АСТ выступает в качестве интегратора метаболизма, индикатора перекисного окисления липидов в механизме цитолиза.

В моче трансаминазная активность не столь велика и уменьшается при беременности по АСТ во всех триместрах, а АЛТ – в первом триместре. Коэффициент де Ритиса изменяется соответственно показателю в крови.

В слюне контрольной группы содержание АСТ и АЛТ почти равно таковому в крови, т.е. трансаминазная активность в этих жидкостях наибольшая. При беременности в первый триместр в слюне она снижается, во втором и третьем триместрах активность АСТ повышается, а АЛТ остается сниженной во втором и увеличивается в третьем триместре. Соответственно меняется соотношение АСТ/АЛТ, которое больше единицы. Большее значение коэффициента во втором и третьем триместрах беременности.

Если в копрофильtrate у небеременных активность трансаминаз минимальная ($4,2 \pm 0,3$ ед/мл), то при беременности она увеличивается более, чем в 2 раза по АСТ ($p < 0,001$) и в 1,8 – 1,9 раза по АЛТ ($p < 0,05$). Коэффициент де Ритиса по копрофильtrate при беременности выше единицы.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии путей гомеостазирования гидролаз за счет рекреторного и экскреторного выделения их из крови слюнными железами, кишечником и почками. Постулируется возможность влияния этих путей на трансаминазную активность крови. При беременности наблюдается динамика изменения показателей ферментативной активности биологических жидкостей, при сохранении гомеостатических параметров на необходимом для ее развития уровне. Данные о выделении ферментов в составе слюны могут стать основанием для применения саливадиагностики как неинвазивного метода исследования.

Список использованной литературы

1. Вохмянина Т.Г. Роль печени в ферментном гомеостазировании у пожилых людей с алкогольной зависимостью и без нее / Т.Г. Вохмянина, Е.А. Мамедова, Н.Ф. Камакин // Экология человека. – 2007, № 1. – С. 44 – 49.
2. Кадиров Ш.К. Ферментный спектр крови, слюны и мочи у женщин с различным течением беременности / Ш.К. Кадиров, Н.Ф. Камакин с соавт. // Вятский медицинский вестник. – 2006, № 1. – С. 38 – 41.
3. Камакин Н.Ф. Трофологические аспекты инкреции ферментов пищеварительными железами / Н.Ф. Камакин, Е.В. Колодкина, Н.И. Саламайкин // Тез. докл. IV Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2000. – С. 31 – 32.
4. Комаров Л.Г. Саливалогиа / Л.Г. Комаров, О.П. Алексеева. – Нижний Новгород: НГМА, 2006. – 180 с.

5. Коротько Г.Ф. Гидролазы пищеварительных желез в крови: не только информационно-диагностические аспекты / Г.Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017, №3. – С. 14 – 20.
6. Коротько Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г.Ф. Коротько. – М.: Издательский Дом «Академия Естествознания», 2006. – 192 с.
7. Колодкина Е.В. Клинические данные об активности секреторной деятельности пищеварительных желез при беременности / Е.В. Колодкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012, № 12. – С. 8-11.
8. Holtmann G., Kelly D.G., DiMagno E.P. Nutrients and interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans // Gut. 2016. Vol. 38. P. 922 – 925.
9. Rothman S., Liebow C., Isenman L. Couseration of digestive enzymes // Physiol. Per. 2017. Vol. 82. P. 18.
10. Streckfus C.F., Bigler L.R. Saliva as a diagnostic fluid. Salivary Glands and Saliva // Oral Diseases. – 2002. – Vol. 8. – P. 69 – 76.

Сведения об авторе

Колодкина Елена Витальевна, канд. мед. наук, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург

1.2.2. Атеросклероз: изучение, лечение, профилактика

УДК: 616-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Коровин А.Е.^{1,2}, Иоффе В.С.¹, Нуриева Э.Ф.¹, Абылкасымова А.Б.¹,
Федоткина Т.В.^{1,3}, Чурилов Л.П.^{1,4}*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии;
Санкт-Петербург, Россия; 9063337140el@gmail.com

Аннотация. Нарушения липидного обмена, характеризующиеся гиперлипидемией и/или гиперхолестеринемией, как главные факторы риска атеросклероза диктуют необходимость создания его экспериментальных моделей для совершенствования методов его профилактики, диагностики и лечения. Исторически первые модели атеросклероза были получены на кроликах. Со временем появлялись модели на других животных и совершенствовались старые. Нами рассмотрены несколько классов моделей атеросклероза на животных: нутриционная с различными видами холестериновых и высокожировых диет, стрессорная, наследственно обусловленная (гиперлипидемические кролики Ватанабэ), трансгенные и «нокаутированные» животные. Приводятся краткие сведения о других моделях (деэндотелизация, мутагенные воздействия, инфекционные агенты, нарушение функций *vasa vasorum*). Этиология атеросклероза многогранна. Сочетание преимуществ и недостатков этих моделей, по отдельности не отражающих всю совокупность причинных факторов атеросклероза человека из-за генетических и эпигенетических отличий между ним и животными, явилось предпосылкой для создания новой, приближенной естественному атерогенезу у человека, приматологической модели [библиография: 56 источников].

Ключевые слова: атеросклероз, сосуды сосудов, гиперхолестеринемия, экспериментальная модель, нутриционная модель, гиперлипидемические кролики, трансгенные животные, «нокаутированные» животные, факторы риска.

EXPERIMENTAL MODELS OF ATHEROSCLEROSIS: PROSPECTS FOR RESEARCH

*Korovin A.E.^{1,2}, Ioffe V.S.¹, Nurieva E.F.¹, Abylkasymova A.B.¹,
Fedotkina T.V.^{1,3}, Churilov L.P.^{1,4}*

¹ St. Petersburg State University,

² Military Medical Academy. SM. Kirov;

³ National Medical Research Center. V.A. Almazov,

⁴ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Saint-Petersburg, Russia;

Abstract. Lipid metabolism disorders characterized by hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia as the main risk factors for atherosclerosis dictate the need to create its experimental models to improve the methods of its prevention, diagnosis and treatment.

Historically, the first models of atherosclerosis were obtained in rabbits. Over time, models appeared on other animals and the old ones were improved. We considered several classes of atherosclerosis models in animals: nutritional with various types of cholesterol and high-fat diets, stress-related, hereditary (hyperlipidemic Watanabe rabbits), transgenic and "knockout" animals. Brief information is given about other models (based on: de-endothelialization, mutagenic effects, infectious agents, or dysfunction of the vasa vasorum). The etiology of atherosclerosis is multifaceted. Thus, the combination of the advantages and disadvantages of these models, which individually do not reflect the entire set of causative factors of human atherosclerosis due to genetic and epigenetic differences between Homo and animals, was a prerequisite for creating a new primatological model close to natural atherogenesis in humans [bibliography: 56 references].

Keywords: atherosclerosis, vasa vasorum, etiopathogenesis, hypercholesterolemia, experimental model, nutritional model, hyperlipidemic rabbits, transgenic animals, «knockout» animals, risk factors.

Введение

Атеросклероз – хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий (но не артериол), характеризующееся пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови – гладкомышечных (ГМК), макрофагов, тромбоцитов, фибробластов – на патологические (качественно своеобразные и/или количественно избыточные) липопротеины, с формированием в интиме атером (атеросклеротических бляшек). Последние можно охарактеризовать, как очаги хронического продуктивного воспаления, происходящего при участии иммунопатологических механизмов. Прогрессирование атером приводит к вовлечению меди и к осложнениям (изъязвление, кальциноз, тромбоз и эмболия, аневризмы, кровотечения). Атеромы (особенно – богатые липидами и активными элементами макрофагального ряда) становятся источниками вазоконстрикторных эйкозаноидов и пептидов. Извращается реакция пораженного сосуда на вазомоторные стимулы, и появляется тенденция к спазмам, а вазодилатация затрудняется. Следствием этих процессов служат ишемические поражения органов [1].

Всемирная организация здравоохранения насчитывает 246 факторов риска, которые, в той или иной степени, способствуют атерогенезу. Однако, главных риск-факторов, наиболее сильно связанных с возникновением, развитием и отягощением процесса, всего 5 [2]:

- дислипидемии (как наследственные, так и приобретенные);
- артериальная гипертензия (особенно, у лиц старше 50 лет);
- курение (при этом, в первую очередь, именно сигарет);
- сахарный диабет (особенно, 2-го типа);
- принадлежность к мужскому полу (кроме возрастных групп после 75 лет).

В списке основных «мягких» факторов риска – ожирение (особенно, абдоминального типа), гиподинамия, хронический стресс и соревновательно-стрессорный тип жизнедеятельности, гиперурикемия, передание сладкого, гиперинсулинизм, гипергомоцистинемия и фолатиновый гиповитаминоз, гипервитаминоз D, использование пероральных противозачаточных средств, мягкая вода, геохимические особенности, связанные с обеспеченностью организма рядом микроэлементов, тромбофилитические состояния и т. д. [3].

В учении об атеросклерозе доминирует, по-прежнему, теория ответа на повреждение (англ. response to injury), наследница липопротеиновой (холестериновой) концепции атерогенеза, зародившейся более 110 лет назад [4-5]. Однако последние данные выделяют в континууме факторов риска атеросклероза один, который по мнению А. Хавериха и Э.К. Бойл, способен непротиворечиво соединить представления обо всем их многообразии. Это нарушение функций *vasa vasorum*, сосудов, снабжающих кровью те участки артериального русла, которые как раз и подвержены атерогенезу [6]. Тем не менее, это не отменяет роли нарушения липидного обмена, как системного триггера, провоцирующего в местах наименьшего сопротивления с нарушенной функцией *vasa vasorum* местный процесс атерогенеза как разновидности очагового воспаления. Экспериментальные модели атеросклероза – основа получения новых знаний о нем, совершенствования методов его профилактики, диагностики и лечения. Оптимальные модели атеросклероза должны обладать следующими характеристиками: сходные с организмом человека особенности обмена липидов; четко определенный генетический фонд лабораторных животных; легкое воспроизводство методики; разумная экономическая эффективность. Разработка экспериментальных моделей атеросклероза имеет весьма насыщенную историю.

Прототипическая холестериновая модель и ее судьба

После идентификации в 1904 году атеросклероза немецким патологом Феликсом Якобом Маршаном (1846-1928), как формы артериосклероза, связанной с жироподобными отложениями в сосудах [7], внимание исследователей привлёк ключевой вопрос: «Какие именно липиды депонируются в артериях при атеросклерозе?».

Канадский патолог Джон Джордж Адами (1862-1926) и его немецкий коллега Людвиг Ашофф (1866-1942) доказали, что это двойкопреломляющие липиды, в которых много холестерина [8]. Еще до детального исследования биохимии атеросклеротических поражений, в 1908 г. русский патолог Александр Иосифович Игнатовский (1875-1955) выступил с идеей, что причиной атеросклероза служит перегрузка какими-то компонентами, присутствующими в животной пище. Путем кормления морских свинок избытком яичных желтков ему удалось получить у них сходные с атеросклерозом поражения аорты. Однако, он приписал этиологическую роль в этом процессе «токсинам» белкового происхождения [9]. В 1910 г. немецкий биохимик Адольф Виндаус (1876-1959) впервые установил, что атероматозные бляшки человека содержат, главным образом, холестерин и его эфиры [10]. Отечественные патофизиологи Н.В. Стуккей [11] и Н.В. Веселкин [12] отвергли роль белков и лецитина и указали, что в их опытах лишённые анизотропных липидов продукты атеросклероза у животных не вызывали.

Осенью 1912 г. в Санкт-Петербурге произошло этапное событие в становлении учения об атерогенезе, когда выпускник Санкт-Петербургского университета, на тот момент курсант выпускного года Императорской Военно-медицинской академии (ИВМА) Семен Сергеевич Халатов (1884-1951) на заседании Общества русских врачей доложил о создании первой в мире экспериментальной модели атеросклероза [13]. Патоморфологическое исследование в ходе этого эксперимента провел адъюнкт ИВМА Николай Николаевич Аничков (1885-1964), также доживший о картинах поражения на заседании этого общества [14]. По некоторым данным, творческий дуэт молодых ученых, как и сам замысел их опытов, были обязаны сво-

им возникновением доценту кафедры патологии ИВМА, основоположнику научной диабетологии Леониду Васильевичу Соболеву (1879-19/21 [15]).

Вскоре статья авторов холестериновой модели вышла в Германии, обеспечив им мировой приоритет [16]. Болезнь была воспроизведена у травоядных животных – кроликов – путём продолжительного скармливания им кристаллического холестерина. Он вводился алиментарно (в том числе – через желудочный зонд) по 0,5 г/кг массы тела в день. За 1–3 месяца возникала выраженная гиперхолестеринемия, а к 4–6 месяцам – заметные патоморфологические изменения в артериях (липидные и фиброзные бляшки). На этом основании авторы в своей инфильтрационной (в зарубежной литературе – “response to retention”) теории атерогенеза вначале охарактеризовали атеросклероз, как проявление экзогенного холестериноза. Согласно оригинальной трактовке Н.Н. Аничкова [17], инфильтрационный механизм состоит в том, что плазменные липиды, содержащие холестерин, просачиваются по направлению от эндотелия к адвентиции. В норме они используются для энергетических целей или удаляются через лимфатическую систему. При избытке поступления липидов и, особенно, холестерина, механизмы удаления не успевают за накоплением и формируется липидоз – первая стадия атеросклероза.

Знаменательно, что в дальнейшем авторы этой теории решающую роль стали придавать соотношению «липоидов крови с лецитином и белками плазмы», вплотную подойдя к идее о роли свойств и количества липопротеинов в атерогенезе [18]. Н.Н. Аничкову (1915) принадлежит заострённая формулировка «Без холестерина не может быть атеросклероза», подчеркивающая роль данного фактора риска как наиглавнейшего в атерогенезе. Забегая несколько вперед, надо отметить, что модель атеросклероза по С.С. Халатову–Н.Н. Аничкову, хоть и была успешно воспроизведена на морских свинках, голубях, курах, хомяках, свиньях и обезьянах, не осталась в экспериментальной патологии единственной. Большое значение имела неудача попыток воспроизвести эту модель на плотоядных животных. Более того, даже среди кроликов в опытах родоначальников холестериновой модели обнаруживалось 10–13% «нуллеров», не развивавших ни гиперхолестеринемии, ни атеросклероза, несмотря на атерогенную диету.

В настоящее время в экспериментальных исследованиях атерогенеза используются различные варианты холестериновой диеты:

1. При диете с содержанием около 2% холестерина, происходит быстрое повышение уровня общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови до чрезвычайно высоких значений — 52,0-78,0 ммоль/л и выше.
2. При диете с содержанием более чем 1% холестерина в течение длительного периода наблюдается высокая гиперхолестеринемия (уровень ОХ – 31,0 ммоль/л).
3. При диете с содержанием 0,3-0,5% холестерина уровень ОХ не превышает 26,0 ммоль/л.

Оптимальной нутриционной основой модели атеросклероза считается на сегодняшний день диета, включающая 0,3-0,5% холестерина и 3-8% растительного жира, при которой атеросклероз аорты развивается через 12-16 недель от начала эксперимента. Для развития более выраженных поражений продолжительность кормления холестериновым рационом может быть увеличена до 28 недель.

После 12-ти недельного кормления кроликов холестериновой диетой в аорте встречаются различные типы поражений. Одним из основных является формирова-

ние в стенке сосуда липидных полосок, которые, как и при атеросклерозе человека, состоят из пенистых клеток (фагоцитов, перегруженных холестерином), гладких мышечных клеток и элементов внеклеточного матрикса [19].

Имеются и различия в локализации атеросклеротических поражений у человека и кроликов. Первым и основным местом возникновения атеросклероза у человека является абдоминальный отдел аорты, тогда как у кроликов, атеросклеротические поражения возникают сначала в дуге аорты, а затем в ее грудной части. Поражение брюшной аорты у кроликов наблюдается при более тяжелом течении атеросклероза, который можно индуцировать более длительной атерогенной диетой (более 0,5% холестерина) [20].

Значение модели Аничкова-Халатова несомненно. Помимо прочего, именно на этой модели Н.Н. Аничковым были впервые описаны «перегруженные холестериновыми эфирами фагоциты», которые теперь известны как пенистые клетки.

Современные авторы ставят открытие русских ученых в ряду 10 важнейших достижений медицины минувшего века. Корифеем отечественной липидологии Анатолий Николаевич Климов (1920–2011) в 1984 г. перефразировал парадигму Н.Н. Аничкова следующим образом: «Без атерогенных липопротеидов не будет атеросклероза» [21]. Американский липидолог Д. Стайнберг писал о работах Н.Н. Аничкова: «Если бы значение его данных было своевременно оценено, мы бы могли выиграть более 30 лет в длинной борьбе за то, чтобы найти истину в полемике вокруг холестерина, а сам он мог бы быть удостоен Нобелевской премии» [22]. Но понадобились десятилетия, прежде чем эти данные оценило мировое медицинское сообщество. И это несмотря на то, что с самого начала они были опубликованы на немецком языке, в ведущем журнале патологов Европы [16], затем вышли в США по-английски [18]. Более того, Н.Н. Аничков поддерживал с Л. Ашоффом – мировым лидером патологов, который спас его от интернирования в Германии после начала Первой мировой войны, тесные связи до конца 1930-х годов, а С.С. Халатов также пользовался известностью за рубежом, в частности — опубликовал о роли холестерина в атерогенезе книгу в Германии и был почетным членом Шведского врачебного общества, где триумфально докладывал о своих исследованиях. Н.Н. Аничков за создание холестериновой модели атеросклероза в 1937 г. официально (но безрезультатно) выдвигался на соискание Нобелевской премии бельгийским патофизиологом П. Нольфом, правда, без упоминания роли С.С. Халатова [23] (вероятно, номинатор не был знаком с первой русскоязычной публикацией 1912 г.). Не приходится сомневаться, что большую роль в неприятии теории Аничкова-Халатова играли, конечно же, не только верхоглядство части мирового научного сообщества по отношению к достижениям советских ученых, не только ложное отождествление атеросклеротических и возрастных изменений сосудов, господствовавшее в медицинском мире, но и невозможность воспроизвести их результаты на крысах и собаках. К тому же у подопытных кроликов в этой модели достигались концентрации холестерина в крови, многократно превышавшие все зарегистрированные на тот период клинические данные для человека.

Теоретические взгляды авторов этой модели атеросклероза (под влиянием дискуссий вокруг её адекватности) в дальнейшем разошлись. Н.Н. Аничков придавал большое значение инфильтрации сосудов экзогенным холестерином, но С.С. Халатов считал, что атеросклероз возникает в результате нарушения ней-

роэндокринных механизмов обмена эндогенного холестерина, модифицировав инфильтрационную теорию – в инфильтративно-комбинационную [24]. Тем самым он предвосхитил обнаружение роли эндогенных гиперлипидемий в атерогенезе и поставил вопрос о связи атеросклероза и эндокринной регуляции. И не случайно, именно модификация нейроэндокринной реактивности позволила промоделировать атеросклероз у хищных и всеядных животных. Уже через 6 лет после открытий С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова японские патологи М. Мурата и С. Катаока [25] в лаборатории того же Л. Ашоффа, где стажировался Н.Н. Аничков, показали, что кастрация отягощает, а введение вытяжки щитовидной железы тормозит развитие экспериментального холестеринового атеросклероза. Затем американцы А.А. Эпстайн и Х. Ланде обнаружили, что снижение основного обмена при гипотирозе сопровождается выраженной гиперхолестеринемией, что и доныне входит в число обязательных лабораторных признаков гипофункции щитовидной железы [26]. Позже американский патофизиолог Ш. Шапиро доказал, что тироектомия ускоряет развитие атеросклероза по Аничкову-Халатову, а адреналэктомия – нивелирует этот атерогенный эффект [27]. Наконец, американские патофизиологи А. Стайнер и Ф. Э. Кендалл, как раз в год выхода из печати программной монографии С.С. Халатова [24] добились атеросклероза по модели Аничкова-Халатова и у хищных животных (собак), в условиях экспериментального тиреоидного гипотироза [28]. Таким образом удалось преодолеть защитный барьер, свойственный хищным животным, у которых, как теперь известно, доля холестерина в составе антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) гораздо выше, а дренажный механизм, связанный с этой фракцией липопротеинов, работает существенно эффективнее, чем у травоядных. Гипотироз же, как выяснилось в наше время, важный фактор риска метаболического синдрома и ускоренного атерогенеза, причем не только в силу нехватки липид-мобилизующего эффекта тиреоидных гормонов, но и из-за вторичной гиперпролактинемии, которая всегда его сопровождает, ибо тиролиберин обладает и сильным пролактолиберинным действием. Пролактин, в свою очередь, тормозит утилизацию липидов и продукцию ЛПВП, обладая проатерогенным действием и как иммуностимулятор подстегивает аутоиммунные процессы (см. ниже) [29; 30].

Разнообразие экспериментальных моделей: нейроэндокринные и тромбогенные факторы риска

На сегодняшний день разных экспериментальных моделей атеросклероза известно более десятка. Это, само по себе, свидетельствует о полиэтиологической природе данного недуга. Вначале происходила модификация исходной модели Аничкова-Халатова (см. выше), доказавшая роль эндогенных факторов и, в частности, особенностей нейроэндокринного статуса в развитии нарушений холестеринового обмена и атеросклероза. Ряд подобных экспериментальных моделей атеросклероза кратко охарактеризованы ниже:

– Модель шведских ученых Г. Виганда–Х. Мальмроса (1960), также алиментарная [31]. Однако в рацион кроликов вводился не холестерин, а насыщенные триглицериды. При этом было принципиально доказано, что холестерин в атероматозных отложениях может быть эндогенным, полученным из экзогенных предшественников. Противопоставление моделей Виганда–Мальмроса и Халатова–

Аничкова оказалось несостоятельным, так как было доказано, что при избыточном введении в организм любого компонента ядра липопротеинов усиливается синтез всех липидов, необходимых для формирования их частиц, а значит, при обеих моделях развиваются как гипертриглицеридемия, так и гиперхолестеринемия. То же относится и к гиперлипопротеинемиям человека – атерогенными являются и типы, при которых преобладает гиперхолестеринемия, и типы с доминирующей гипертриглицеридемией (за исключением I типа). Оптимальной нутриционной моделью в настоящее время считается диета, включающая 0,3-0,5% холестерина и 3-8% растительного жира, при которой атеросклероз аорты развивается через 12-16 недель от начала эксперимента. Данная модель оттеняет роль ожирения и гипертриглицеридемий (например, гиперлипопротеинемий IV и V типов) в атерогенезе.

– Интерес представляют стрессорные модели атеросклероза. Еще основоположник учения о стрессе – австро-венгерский ученый, переселившийся в Канаду, где прошла большая часть его творческой деятельности, Янош (Ганс Гуго Бруно) Селье (1907-1982) зачислил атеросклероз в круг «болезней цивилизации» или нарушенной адаптации, то есть недугов, для которых хронический стресс служит важным риск-фактором [32]. И это имеет под собой основу, если посмотреть на логику ресурсов при стрессе. Стресс – способ перераспределения энергетических и пластических ресурсов в организме от органов и тканей мезенхимального происхождения, располагающих только инсулинозависимыми транспортерами глюкозы, к жизненно важным при адаптации к острой гипоксии органам, где имеются или преобладают неинсулинозависимые её транспортеры. Сосудистая стенка – образование, создаваемое мезенхимальными клетками, она при стрессе находится под угрозой метаболической депривации со снижением устойчивости к острой гипоксии [33]. Стрессорная (в текстах середины прошлого столетия - нейрогенная) модель атеросклероза восходит к концепции С.С. Халатова о роли эндогенного холестерина и нейроэндокринной регуляции его обмена при атеросклерозе [24]. Первые данные в поддержку идей С.С. Халатова были получены Н.Т. Шутовой и П.В. Горизонтовым (1940), продемонстрировавшими, что различные воздействия на ЦНС вызывают глубокие нарушения холестеринового обмена, даже без избытка этого стероида в диете. П.Д. Горизонтов и С.С. Халатов выдвигали гипотезу о роли ЦНС как депо, снабжающего избытком холестерина кровь при нервном напряжении [34]. В годы Второй мировой войны чешскому патологоанатому Ф. Благе [35], свидетелю варварских фашистских «экспериментов» над узниками концлагеря Дахау, удалось показать, что у умерших узников, подвергавшихся тяжелейшим хроническим стрессам, выраженный атеросклероз и артериосклероз присутствовал, даже несмотря на резкое обеднение их скудного лагерного рациона холестерином и насыщенными жирами. Позже, в результате развития исследований школы С.С. Халатова, патофизиологи Ленинградского педиатрического медицинского института Н.Т. Шутова, П.С. Хомуло и А.С. Фокин создали оригинальную модель воспроизведения атеросклероза у травоядных и плотоядных животных с помощью хронического стресса (по терминологии того периода: «нервного напряжения и перенапряжения»), или же путём комбинации стрессоров (по терминологии того времени «чрезвычайных раздражителей») и эндокринных нарушений (гипотироза, либо кастрации), но без всякой алиментарной липидной нагрузки [36-38].

Стрессорной по своему содержанию была и модель атеросклероза, полученная у кроликов по В.В. Тявокину – путём продолжительной иммобилизации животных [39]. Последняя иллюстрирует роль гиподинамии как фактора риска атеросклероза.

– Существует модель атеросклероза по Х.Р. Баумгартнеру [40], основанная на ускорении атеросклеротического процесса в сосуде, деэндотелизованном с помощью катетера с надувным резиновым баллоном. Автор считал основным фактором атерогенеза увеличение инфильтрации сосуда липопротеидами при снятии эндотелиального барьера. Впоследствии было отмечено, что при этом происходит также артериит и освобождение цитокинов, в том числе – тромбоцитарных факторов роста, способствующих пролиферативно-склеротическому ответу сосудистой стенки, а максимальное накопление липопротеинов идет, как раз, не пассивным путем, при отсутствующем эндотелии, а в фазу регенерации эндотелиоцитов, при усилении активного трансцитоза липопротеиновых частиц [21]. Важно отметить, что развитие атеросклероза по данной модели тормозится при введении животному антитромбоцитарной сыворотки [41]. Оно замедляется также лекарствами, ингибирующими тромбоцитарные функции.

– Роль свертывания и тромбообразования в атерогенезе подчеркивал еще чешско-австрийский классик патологии Карел фон Рокитанский (1804-1878) в своей инкрустационной теории. Он пророчески полагал, что воспаление в сосуде запускается не неспецифическими факторами, а именно «депозитами», связывая их с тромбогенезом [42]. В 40-х — 60-х годах XX века тромбогенную теорию атерогенеза развил валлийский патолог Дж. Б. Дюгуй [43]. Он считал эволюцию атером процессом инкрустации и организации микротромбов и фибриновых масс. Автор опирался на данные о прогемостатических изменениях эндотелия на ранних, долипидных стадиях развития атеросклероза. Впоследствии ряд новых открытий подтвердил право тромбогенной теории на актуальность и показал, что тромбоцитарные факторы, по крайней мере, должны расцениваться как неотъемлемое патогенетическое звено атерогенеза, даже при признании примата патологических липопротеинов как пускового фактора всего процесса. Большое значение имели наблюдения за реципиентами внутрисердечных аутотрансплантатов *v. saphenae magnaе*, у которых повреждение эндотелия аутотрансплантата высоким коронарным артериальным давлением и последующий его атеросклероз развиваются безо всякой гиперлипотеинемии, хотя объектом служит фрагмент *венозного*, а не артериального сосуда. Более того, сторонникам тромбогенной теории удалось показать, что у карликовых лабораторных свиней, вообще говоря, подверженных атеросклерозу по модели Н.Н. Аничкова–С.С. Халатова, процесс тормозится, и успешного моделирования не получается, если имеются болезнь фон Виллебранда и нарушение функций тромбоцитов [1]. Исследования на тромбогенных моделях атеросклероза доказали необходимость интеграции инфильтративно-комбинационной теории атерогенеза с его тромбогенной теорией.

И соединительное звено двух, как ранее казалось, альтернативных теорий атерогенеза нашлось: в 1970-х годах американские ученые Р. Росс и Дж. А. Гломсет [4] сообщили о том, что тромбоциты при взаимодействии с липопротеинами больных атеросклерозом могут выделять факторы роста для гладкомышечных клеток, индуцируя их пролиферативно-синтетический ответ, важный для развития атером. Сформированный под влиянием этого современный (синтетический) вариант ин-

филтративно-комбинационной теории атеросклероза появился из-за необходимости учесть факты, добытые в русле развития тромбогенной теории, а также сведения о долипидных изменениях в интиме, не отказываясь от краеугольного положения «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза», которое было с новой силой подтверждено благодаря работам американских нобелиатов Дж. Голдстейна и М.С. Брауна 1974–1984 гг., раскрывших механизмы рецепторно-эндцитотических взаимодействий липопротеинов и клеток [44]. Эта концепция в мировой литературе и доминирует донныне как *«теория ответа на повреждение»*.

Мутагенные модели: не является ли атерогенез, подобно канцерогенезу — местным процессом?

На некотором удалении от «столбовой дороги» концептуального развития учения об атерогенезе появились альтернативные теории и соответствующие модели. Все они имеют определенную ценность, так как подчеркивают те или иные грани реального патологического процесса, поэтому необходимо их кратко охарактеризовать. Это, прежде всего, концепции, основанные на идее о первичности патологической пролиферации гладкомышечных клеток при атеросклерозе.

– Моноклональная гипотеза принадлежит американским авторам [45] и основана на олигоклональности или моноклональности пенистых клеток в далеко зашедших атеросклеротических поражениях, в противоположность их поликлональности в здоровых сосудах или при простом ответе на повреждение по типу заживления ран. Согласно этим представлениям, атеросклероз — *местный* клональный диспластический или неопластический процесс, который возникает в результате соматической мутации (мутаций) в артериальных гладкомышечных клетках, по типу доброкачественных лейомиом. Затем они получают селективные преимущества при отборе в условиях патогенных воздействий на сосудистую стенку. Расселение мутантных клеток с током крови ведет к распространению атеросклероза, по аналогии с метастазированием. В поддержку этой гипотезы говорят факты, свидетельствующие, что во многих (но не во всех!) атеромах пенистые клетки — потомство одной клетки-предшественницы. Мутагенами, по мнению основателей теории, могут быть окисленные производные липидов, экзогенные мутагенные соединения, особенно, растворимые в липидах, а также вирусы. В русле этих представлений были созданы орнитологические модели атеросклероза. Атеромы у птиц в аорте получались под воздействием химических мутагенов — полициклических углеводов [46]. Косвенно эта концепция подтверждается и тем, что тромбин индуцирует в гладких миоцитах экспрессию онкогена *c-fos*, а онкогенный вирус куриной болезни Марекка, ответственный за возникновение у птиц лимфом, вместе с тем способствует у них и атеросклеротическим поражениям. К данной теории примыкают представления выдающегося отечественного патолога Ипполита Васильевича Давыдовского (1887-1968), который отождествлял проявления атеросклероза и возрастные изменения сосудов [47]. Связанная с этим теория клонального старения постулирует, что из-за несинхронного изнашивания и старения клеток меди, в которых накапливаются соматические мутации, а также их гибели местами прекращается или ослабевает выработка этим слоем артерий паракринных антипролиферативных сигналов, сдерживающих размножение интимацитов. Это и служит толчком к началу атерогенеза [1].

Проявления атеросклероза на всех стадиях его развития немономорфны, пораженными в разной степени или интактными остаются даже участки одного и того же сосуда, а тем более — разные артерии одного и того же организма. Это подкрепляет данную группу концепций, сближая их с инфекционными теориями атерогенеза и всеми представлениями, трактующими атеросклероз как *местный процесс на фоне системных изменений*, а не как системное заболевание. В этой связи, укажем, что и теория атерогенеза как последствия патологии *vasa vasorum*, детально представленная в только что вышедшей на русском языке книге А. Хавериха и Э.К. Бойл принадлежит, *de facto*, к данной ветви учения об атеросклерозе [6]. Впрочем, все эти факты совместимы и с теорией ответа на повреждение.

Генно-модифицированные модели атеросклероза: преодоление видовой резистентности

Очевидна роль наследственности при атеросклерозе. Описаны высокоатерогенные наследственные гиперлиппротеинемии (IIa, IIb, III, IV и V типов). Имеет место выраженная семейно-генетическая предрасположенность к его раннему прогрессированию [48]. Поэтому закономерно было создание генетических моделей этого заболевания. Еще в пионерских опытах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова подверженность разных кроликов атеросклерозу при одной и той же диете и условиях содержания существенно отличалась.

– Модель атеросклероза, разработанная японским ветеринарным врачом Ёсио Ватанабэ (1926-2008) — была первой генетической. Им на основе скрещивания кроликов, проявлявших признаки гиперлиппротеинемии даже без холестеринавого кормления, была выведена в 1973 г. чистая линия гомозиготных кроликов с дефектом рецептора апо-В/Е-зависимых липопroteинов, аналогичным наблюдаемому у пациентов с семейной наследственной гиперхолестеринемией (ГЛП IIa). Это так называемые «Watanabe heritable hyperlipidemic» или WHHL-кролики. У них, безо всякой липидной нагрузки, уровень холестерина в крови был повышен в 6–13 раз, по сравнению с нормальным. Тяжелый атеросклероз, похожий по патоморфологии на человеческий, развивался уже на протяжении первых месяцев жизни, а через 5 месяцев регистрировалась ИБС. Животные гибли от инфаркта миокарда, не доживая до трехлетнего возраста [49]. В геноме WHHL-кроликов обнаружена мутация сдвига рамки считывания (делеция 12 нуклеотидов), которая приводит к отсутствию четырех аминокислот в богатом цистеином лиганд-связывающем домене белка-рецептора ЛПНП. Модель Ватанабе подтвердила роль соответствующих гиперлиппротеинемий как важнейших факторов риска атеросклероза и представления о взаимодействии клеток сосудистой стенки и атерогенных липопroteидов, сложившиеся к тому времени [44]. После открытия в 1973 г. рецептора ЛПНП и раскрытия патогенеза семейной наследственной гиперхолестеринемии [44], на основе развития данных исследований и использования модели Ватанабэ японскими авторами был найден метаболит грибкового происхождения, конкурентно блокирующий ключевой фермент биосинтеза холестерина β -окси- β -метил-глутарил-КоА-редуктазу (компактин или ML-236B), который стал прототипом ныне широко применяемых антиатеросклеротических лекарств – статинов [50].

Ряд исследователей стремились моделировать атеросклероз на малых лабораторных грызунах, ввиду легкости и относительной дешевизны их содержа-

ния и ухода за такими животными, а также возможности уложить опыты в более короткие временные промежутки. Хотя были получены мышинные модели холестеринового атерогенеза (например, на линии мышей C57BL/6J, с использованием диеты Raigen (15 % жира, 1.25 % холестерина и 0.5 % холевой кислоты), но характер результирующих атеросклеротических поражений сильно отличался от человеческих, а кроме того – без введения гепатотоксичной холевой кислоты или тиростатического тиоурацила, то есть неестественных компонентов, и это не удавалось, ни у мышей, ни у крыс. Мешали конституциональные препятствия: существенно отличный от приматов липопротеиновый спектр этих грызунов, а также относительная резистентность этих животных, особенно – крыс, к атеросклерозу. Но пришли на помощь генные модификации, в том числе – трансгенные технологии [51]. Получение таких животных требует пронуклеарной микроинъекции, позволяющей с использованием вирусного вектора внедрить в их геном трансген (дополнительный фрагмент ДНК). Эта информация может передаваться по наследству. Еще ранее было установлено, что можно получать линии мышей путем гомологичной рекомбинации эмбриональных стволовых клеток особей с интересующими исследователя мутациями. Правда, это технически оказалось достаточно просто лишь у мышей, но не у крыс. Наконец, в текущем столетии возможности генетической модификации экспериментальных животных сильно расширились.

Метод исследования «нокаутированных» животных заключается в специфической инактивации или удалении при помощи технологий редактирования генома определенного рабочего гена. Вначале была разработана методика редактирования, опосредованная *нуклеазой цинкового пальца* (Zinc Finger Nuclease, ZFN). Она использует сконструированные ДНК-расщепляющие ферменты, введение которых в оплодотворенные ооциты животных может инактивировать («нокаутировать») необходимый для конкретного исследования ген. Благодаря этой технологии были, в частности, созданы «нокаутированные» кролики с дефицитом апопротеина С-III (апоС-III) для изучения патофизиологии ожирения и атеросклероза [52].

Усовершенствованный подход представляла методика с применением *эффекторных эндонуклеаз, подобных активатору транскрипции* (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, или TALEN), отличающаяся меньшим количеством нецелевых и побочных эффектов и также примененная на кроликах [53]. И, наконец, в последние 5-7 лет — стремительно прогрессирует наиболее прецизионная технология, использующая принципы и инструменты, обеспечивающие в природе бактериям прообраз специфического противофагового иммунитета: *метод CRISPR/Cas9* (от: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, сгруппированные регулярно расположенные короткие палиндромные повторы и CRISPR associated protein 9, CRISPR-ассоциированный белок 9). Применяется управляемая при помощи РНК-гидов эндонуклеаза, связанная с адаптивной иммунной системой CRISPR у ряда бактерий, в частности *Streptococcus pyogenes*, который использует Cas9 для запоминания, последующей проверки и разрезания чужеродной ДНК, например, ДНК бактериофагов или плазмид [54]. В начале 1990-х годов обнаружили, что спонтанный атеросклероз поражает мышей, дефектных по гену аполипопротеина Е (apoE^{-/-}), и была создана их линия, путем гомологичной рекомбинации эмбриональных стволовых клеток. В 1993 г. получили трансгенных мышей, дефектных по гену апопротеин-В-чувствительного рецептора (Ldlr^{-/-}). На сегодняшний день

именно эти две генных модификации – самые распространенные в моделировании атеросклероза. У мышей (apoE^{-/-}) более высокая гиперхолестеринемия, и нарушены апопротеин-Е-зависимые процессы клиренса хиломикронов, их ремнантных дисков и ЛПОНП. К тому же, у них отменяются физиологические противовоспалительный и антиоксидантный эффекты апопротеина Е, а также снижено зависящее от апопротеина Е формирование ЛПВП. В то же время, у мышей (Ldlr^{-/-}) гиперлипопротеинемия представлена, в основном ЛППП и ЛПНП, а обмен ЛПВП существенно не страдает, у них ниже уровень гиперхолестеринемии и скорость прогрессирования патоморфологических изменений. В общей сложности, удалось внедрить трансгенным грызунам десятки различных генов, кодирующих белки, участвующие в липидном обмене и несущие те или иные дефекты [51]. А эксперименты с нокаутными по генам регуляции иммунного ответа животными «атеросклеротических» линий раскрыли ряд звеньев иммунопатогенеза атеросклероза (см. в данном сборнике статью Л.П. Чурилова, Т.В. Федоткиной и И. Шенфельда об иммунопатологических моделях атеросклероза).

Тем не менее, между мышами и приматами существует множество других отличий за пределами собственно липидного обмена, и это обуславливает неполную адекватность мышинных, даже трансгенных моделей атеросклероза. Так, у мышей иная топология атеросклеротических поражений, для них нетипично вовлечение коронарных сосудов, трудно получить у них осложненные последние стадии атером. И это связывают с отсутствием у мышей *vasa vasorum* и неоваскуляризации, что очень важно в атерогенезе у приматов [6]. Принципиально важным достижением стало получение на основе технологии трансгенных мышей линии PCSK9-AAV, которым с помощью аденовирусного вектора ввели человеческий ген, усиливающий функцию фермента – селективного разрушителя рецептора апопротеина В PCSK9 (от: proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9). Такие мыши от ускоренного разрушения эндцитируемых рецепторов атерогенных липопротеинов лишаются физиологической регуляции их захвата и клиренса и развивают продвинутые стадии атером за 12 недель нахождения на высокожировой и высокохолестериновой диете. Именно использование этой модели позволило разработать новый подход к лечению атеросклероза, основанный на применении ингибиторов PCSK9, в частности – моноклональных антител против данного фермента, восстанавливающих регулируемый характер метаболизации атерогенных липопротеидов у таких животных и оказывающих лечебный эффект по альтернативному, по отношению к статинам, механизму [55].

В последние годы широкое применение технологии направленных генных модификаций CRISPR/Cas9 обеспечило создание ряда моделей атеросклероза не только на генно-модифицированных мышах и крысах, но также на хомячках, морских свинках и кроликах, чей липидный обмен и паттерн атерогенеза ближе к человеческому. В частности, были получены кролики, нокаутированные по гену рецептора ЛПНП [51]. Применяются генно-модифицированные животные и при моделировании аортальных аневризм.

И.П. Павлову приписывают фразу, что порой экспериментатор уподобляется человеку, выламывающему шестеренки из часов с целью познать принципы работы их механизма. Кто бы мог подумать, что это станет буквальным описанием подходов, применяемых в опытах над нокаутными животными.

Заключение

Никакая модель ни одной из болезней не является на 100% адекватной. Более того, по свету не гуляет усредненный нормостандартный индивид, а болезнь отличается в каждом своем случае, даже если все они имеют одну диагностическую сигнатуру. Л.Н. Толстой говорил, что «Каждый живой человек имеет свои особенности и всегда имеет особенную и свою новую, сложную, неизвестную медицине болезнь легких, печени, сердца, кожи, нервов и т.д. ... болезнь, состоящую из бесчисленных соединений страданий этих органов» [56]. Патогенез атеросклероза остается до конца не изученным именно поэтому. Остается простор для новых моделей, в частности, основанных на близкой к человеку реактивности организма приматов.

Список источников

1. Biermann E.L. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th Ed., Vv 1–2.–N.Y. a.e.: McGraw–Hill, 1994. Pp. 1106–1116.
2. Kannel WB. The Framingham study. Br Med J. 1976; 2(6046):1255. doi: 10.1136/bmj.2.6046.1255-a.
3. Чурилов Л.П. Атеросклероз / Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 175 – 197.
4. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med. 1976; 295(7):369-77. doi: 10.1056/NEJM197608122950707.
5. Vuja LM, Nikolai N, Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2014;23(3):183-184. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.004.
6. Хаверих А., Бойл Э.К. Патогенез атеросклероза и нарушение функций микрососудов. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2022: 168 С.
7. Marchand F. Ueber Atherosclerosis. Vol. 21. Kongresse: Verhandlungen der Kongresse fuer Innere Medizin; 1904.
8. Adami, J. G., Aschoff L. On the Myelins, Myelin Bodies, and Potential Fluid Crystals of the Organism. Proc. Roy. Soc. (Lond.) Ser. B, Containing Papers of a Biological Character, 1906; 78 (526): 359–68. URL: <http://www.jstor.org/stable/80143>. Accessed 31 Oct. 2022.
9. Игнатовский А.И. Влияние животной пищи на организм кроликов. Изв. Импер. военно-мед. акад.(Санкт-Петербург) 1908;16:154-173.
10. Windaus A. Ueber der Gehalt normaler und ateromatoser Aorten an Colesterolo und colesterinester. Zeitschrift Physiol Chemie. 1910;67:174. doi:10.1515/bchm2.1910.67.2.174
11. Stuckey N. W., Uber die Verinderungen der Kaninchenaorta unter der Wirkung reichlicher fierischer Nahrung. Zentr. Path. 1911; 22: 379.
12. Wesselkin N. W. Uber die Ablagerung von fettartigen Stoffen in den Organen. Virch. Arch. Path. Anat. 1913; 212: 225.
13. Халатов С.С. Об условиях отложения в организме анизотропных жиров и их свойствах. Доложено 25 октября 1912 г. Труды О-ва русских врачей. — 1912-13; 3: 1—13.
14. Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в организме двоякопреломляющих жиров. Труды О-ва русск. Врачей, 1912-13; 3: 72.
15. Климов А.Н., Парфенова Н.С., Голиков Ю.П. К 100-летию создания холестериновой модели атеросклероза. Биомед. хим. 2012; 58(1): 5-11.
16. Anitschkow N, Chaladow S. Uber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre

Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. 1913; 24: 1-9.

17. Аничков Н.Н. Общие основы учения об атеросклерозе артерий. Центр, мед. журн. 1928; 1(1): 10.

18. Anichkov N.N. Experimental arteriosclerosis in animals. In: Cowdry EV, editor. Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York: MacMillan Publishing; 1933: 271–322.

19. Fan J, Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2000;7(1):26-32. DOI: 10.5551/jat1994.7.26.

20. Hirata M, Watanabe T. Regression of atherosclerosis in normotensive and hypertensive rabbits. A quantitative analysis of cholesterol-induced aortic and coronary lesions with an image-processing system. Acta Pathol Jpn. 1988;38(5):559-575. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3213507>.

21. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислиппротеинемии и атеросклероз. Л.: Медицина, 1984. – 168 с.

22. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy. Part I. J. Lipid Res. 2004; 45: 1583 – 1593.

23. Nomination Database – Physiology or Medicine. URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/nominatio/nomination.php?action=show&showid=861. Accessed: 31 Oct. 2012.

24. Халатов С.С. Холестериновая болезнь в ее патофизиологическом и клиническом значении, М.: Госмедиздат, 1946.

25. Murata M., Kataoka S., Experimentelle Arteriosklerose und Schilddr?senfittering. Verhandl. jap. path. Ges. 1918; 8: 221.

26. Epstein A.A., Lande H. Studies on blood lipoids I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. Arch. Int. Med. 1922; 30: 563–577.

27. Shapiro S. The Influence of the Thyroidectomy, Splenectomy, Gonadectomy and Suprarenalectomy upon the Development of Experimental Atherosclerosis in Rabbits. J. Exp. Med. 1926; 45(4):.595–607.

28. Steiner A., Kendall F.E. Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil. Arch Pathol (Chic.). 1946; 42(4):433-44.

29. Churilov L. P., Stroeve Yu. I., Serdyuk I. Yu., Kaminova-Mudzhikova O. M., Belyaeva I. V., Gvozdetzky A. N., Nitsa N. A., Mikhailova L. R. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. Pathophysiology, 2013; 21: 135–145.doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.002.

30. Bułdak Ł, Marek B, Kajdaniuk D, Urbanek A, Janyga S, Bołdys A, Basiak M, Maligłowska M, Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. Endokrynol Pol. 2019;70(6):511-519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041.

31. Malmros H., Wigand G. Fetternas roll i patogenesisen av ateroskleros. Nord Med. 1960; 63:146-167.

32. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.–М.:Медгиз, 1960.–254 с.

33. Чурилов Л.П. На плечах гигантов: метаболическая логика стресса и сахарный диабет. Диабет: Образ жизни. 2015; 1: 36-39.

34. Горизонтов, П. Д. Значение головного мозга в холестеринном обмене. М.: 1-й Моск. мед. ин-т, 1940: 132 с.

35. Блага Ф. К патогенезу артериосклероза. Арх. патол. 1963; 25: 13-21.

36. Шутова Н.Т. Патология холестеринного и липоидного обмена. В кн. Многотомное рук-во по патологической физиологии. Т. II. М.:Медицина, 1966: 357-397.

37. Fokin A.S., Shutova N.T., Lebedeva L.N., Klimenko E.D. Effect of functional strain of the CNS and endocrine disturbances on development of experimental atherosclerosis in dogs. *Bull. Exptl Biol. Med.* 1975; 79(5): 501-504.
38. Хомуло П.С. Эмоциональное напряжение и атеросклероз. Л.: Медицина, Л.о., 1982: 151 с.
39. Тявокин В.В. Гиподинамия и сердечно-сосудистая патология. Саранск: Мордовское кн. изд-во, 1975: 215 с.
40. Baumgartner H.R. Eine neue methode zur erzeugung von thromben durch gezielte uberdehnung der gefaesswand. *Z Gesamte Exp Med.* 1963; 137:227-47.
41. Moore S, Friedman RJ, Singal DP, Gauldie J, Blajchman MA, Roberts RS. Inhibition of injury induced thromboatherosclerotic lesions by anti-platelet serum in rabbits. *Thromb Haemost.* 1976; 35(1):70-81.
42. Рокитанский К., Руководство к общей патологической анатомии. М., 1849.
43. Duguid J.B. The thrombogenic hypothesis and its implications. *Postgrad Med J.* 1960; 36(414):226-9. doi: 10.1136/pgmj.36.414.226.
44. Brown M.S., Goldstein J.L. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13th Ed., Vv 1–2.–N.Y. a.e.: McGraw–Hill, 1994; 2058–2069.
45. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973; 70(6):1753-6. doi: 10.1073/pnas.70.6.1753.
46. Revis N.W., Bull R., Laurie D., Schiller C.A. The effectiveness of chemical carcinogens to induce atherosclerosis in the white Carneau pigeon. *Toxicology.* 1984; 32(3):215-27. doi: 10.1016/0300-483x(84)90075-1.
47. Давыдовский И.В. Общая патология человека. 2-е изд-е. М.: Медицина.–1969.–612 с.
48. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С., Виноградова Т. В., Авенирова Е. Л. , Макеева Т. И., Строев Ю. И. Раннее выявление атерогенных сдвигов обмена веществ и доклинических признаков поражений сосудистой сиотемы в семьях больных атеросклерозом. Симпозиум "Липопротеиды и атеросклероз", посвящ. 110-годовщине со дня рожд. акад. Н Н Аничкова. - СПб., 1995. - С. 30.
49. Watanabe Y. Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). *Atherosclerosis* 1980; 36(2): 261-268.
50. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976;72(2):323–326. doi:10.1016/0014-5793(76)80996-9
51. Zhao Y., Qu H., Wang Y., Xiao W., Zhang Y., Shi D. Small rodent models of atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 129:110426. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110426.
52. Yang D., Zhang J., Xu J., Zhu T., Fan Y., Fan J., Chen Y.E. Production of apolipoprotein C-III knockout rabbits using zinc finger nucleases. *J Vis Exp.* 2013;(81):e50957. DOI: 10.3791/50957.
53. Song J., Zhong J., Guo X., Chen Y., Zou Q., Huang J., Li X., Zhang Q., Jiang Z., Tang C., Yang H., Liu T., Li P., Pei D., Lai L. Generation of RAG 1- and 2-deficient rabbits by embryo microinjection of TALENs. *Cell Res.* 2013;23(8):1059-1062. DOI: 10.1038/cr.2013.85.
54. Yang D, Xu J, Zhu T, Fan J, Lai L, Zhang J, Chen YE. Effective gene targeting in rabbits using RNA- guided Cas9 nucleases. *J Mol Cell Biol.* 2014; 6(1):97-99. DOI: 10.1093/jmcb/mjt047.

55. Rosenson R.S., Hegele R.A., Fazio S., Cannon C.P. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72 (3):314–329. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.054

56. Толстой Л. Н. Собрание сочинений: В 22 т. — М.: Художественная литература, 1980. — Т. 6. Война и мир. кн. 3, ч. I, гл. 6.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах:

Коровин Александр Евгеньевич, доцент, д.м.н., профессор кафедры патологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +7(904)6035192, e-mail: korsyrik@mail.ru

Иоффе Вероника Станиславовна, заведующая виварием СПбГУ, ветеринарный врач, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7-9-11 СО7. Конт. тел. (911) 123-31-86, e-mail: v.ioffe@spbu.ru

Нуриева Элина Фаридовна, Санкт-Петербургский государственный университет, студентка медицинского факультета, лаборант-исследователь. Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(960)0882133, e-mail: 9063337140el@gmail.com

Абылкасымова Курбанай Ботояровна, Санкт-Петербургский государственный университет, студентка медицинского факультета. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. Тел.: +7(953)1490162, e-mail:kurbanai.abylkasymova@gmail.com

Федоткина Тамара Викторовна, к.б.н., доцент, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Ведущий научный сотрудник лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ; t.v.fedotkina@gmail.com; Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +7 953 350 57 09

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, к.м.н., доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), зам. руководителя лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет. Ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: l.churilov@spbu.ru. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. Тел.: +7(812)3260326(*5215).

УДК 616.1
ББК 52.526

КОНЦЕПЦИЯ ДИСТАЛЬНОГО ГИБРИДА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кучай А. А.^{1,4}, Куликов Г. С.², Коровин А. Е.^{2,3}, Липин А. Н.^{1,3}

¹ Городской центр спасения конечностей, СПб ГУЗ ГБ № 14;

² Санкт-Петербургский государственный университет;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, cool_i_kov@mail.ru

Аннотация. Патогенетически обоснованное оперативное лечение критической ишемии нижних конечностей, вызванной окклюзией поверхностной бедренной артерии при ее атеросклеротическом поражении, остается проблемой в современной сосудистой хирургии. После открытых реконструкций возникает существенный риск тромбозов и инфекционных осложнений. При интервенционных оперативных вмешательствах затруднительно получить хорошие результаты при множественных и протяжённых окклюдизирующих поражениях.

В связи с этим ведется поиск новых подходов к патогенетически обоснованному хирургическому лечению атеросклеротического поражения нижних конечностей. В работе предлагается концепция применения дистального гибрида, как универсального решения тяжелых клинических случаев с различными морфологиями критической ишемии нижних конечностей. Доказательной базой послужили исследования, выполненные на базе городского центра спасения конечностей в городской больнице № 14. В работе представлен сравнительный анализ немедленных и отсроченных результатов операций согласно концепции дистального гибрида с другими методами.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, бедренно-тибиальное шунтирование, реваскуляризация, окклюзия, ангиопластика, гибридный подход, патогенетическое хирургическое лечение.

THE CONCEPT OF A DISTAL HYBRID IN PATHOGENETICALLY BASED SURGICAL TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Kuchai A.A.^{1,4}, Kulikov G. S.², Korovin A. E.^{2,3}, Lipin A. N.^{1,3}.

¹ SPb GBUZ City Hospital № 14

² Saint Petersburg State University,

³ S. M. Kirov Military Medical Academy,

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
Saint Petersburg, cool_i_kov@mail.ru

Abstract. The study assessed the outcome of hybrid interventions done in patients with long chronic total occlusions (CTO) of the superficial femoral artery (SFA), patent proximal popliteal artery and extensive crural runoff disease. A series of conventional femoral tibial bypasses was used as historic control.

Keywords: atherosclerosis, critical limb ischemia, femoro-tibial bypass, revascularization, occlusion, angioplasty, hybrid approach, pathogenetic surgical treatment.

Введение. Гемодинамически значимые поражения поверхностной бедренной артерии (ПБА) регистрируются более чем у половины пациентов с критической

ишемией нижних конечностей (КИНК), вызванной облитерирующим атеросклерозом [1-4]. Эти поражения чаще представлены протяженной окклюзией ПБА [3-5] и у значительной доли больных сочетаются с тяжелыми стеноокклюзирующими изменениями артерий голени и коронарной сосудистой системы [2-7].

Известно, что протяженная окклюзия ПБА в сочетании с распространенными изменениями путей оттока негативно сказывается на отдаленных результатах эндоваскулярной коррекции этого артериального сегмента из-за продолжительности сегмента окклюзии свыше 20 см [8-12]. В связи с этим предпочтительным способом реваскуляризации при «длинных» окклюзиях ПБА и многоуровневом поражении инфраингвинального сегмента остается аутовенозное шунтирование [11]. Однако, при шунтировании к тибиальным артериям (по сравнению с бедренно-подколенным шунтированием) возрастает риск ранних осложнений, таких как тромбоз шунта и высокая ампутация конечности [13, 14]. Давно известно, что у 30-40% больных, даже после проведения подобной операции, кровотока в конечности не восстанавливается до предполагаемого уровня [40].

На уровне тибиального сегмента эндоваскулярная коррекция стеноокклюзирующих поражений обеспечивает высокий показатель сохранения конечности в отдаленном периоде, несмотря на это, существенно уступает шунтированию по проходимости [15]. Такое сочетание преимуществ и недостатков открытого и внутрисосудистого способов реконструкции при многоуровневом поражении инфраингвинального сегмента создает предпосылки для гибридной реваскуляризации конечности.

На протяжении многих лет открытая хирургия считалась «золотым стандартом» лечения пациентов с атеросклеротическим поражением и клинической картиной КИНК. С появлением эндоваскулярной хирургии эти два метода постоянно противопоставлялись друг другу. В последнее время, все чаще появляются сообщения о стремлении найти наилучшие варианты лечения больных с КИНК, что привело к слиянию данных направлений [16, 17].

В случае многоуровневого поражения артерий нижних конечностей чаще стали выполнять сочетанные операции [27, 28], заключающиеся в одномоментном использовании открытых артериальных реконструктивных операций с эндоваскулярными процедурами (стентирование, баллонная ангиопластика и др.).

Впервые данные о применении открытой и эндоваскулярной хирургии у больного с критической ишемией нижних конечностей опубликованы в 1973 г. J. Porter, который сообщил о баллонной ангиопластике подвздошной артерии с одновременным бедренно-бедренным перекрестным шунтированием.

В настоящее время операции по концепции дистального гибрида (ДГ) – это перспективное направление в лечении КИНК. В зарубежных клиниках от 5 до 21% всех операций на артериальных сосудах нижних конечностей проводят именно гибридным методом.

Технический успех гибридных вмешательств в лечении больных с КИНК составляет 90-100%. Однако отдаленные результаты отличны у разных авторов. Большинство утверждают, что отдаленные результаты таких операций не уступают результатам эндоваскулярных и открытых реконструкций [9, 31-34]. Другие, напротив, отмечают, что в отдаленном периоде наблюдается большое число тромбозов

зон реконструкций [13, 14, 27-30]. Имеется мнение, что при сочетании эндовазкулярной и «открытой» методик у одного пациента риск рестенозов и окклюзий реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде, гораздо выше, чем после выполнения стандартной открытой операции.

Гибридную операцию следует применять для больных с повышенным операционным риском, с тяжелой сопутствующей патологией при многоуровневом атеросклеротическом поражении [12, 19]. Однако, необходимо учитывать, что сочетание IV стадии ишемии конечности, сахарного диабета и хронической почечной недостаточности (ХПН), может негативно повлиять на отдаленную проходимость зон реконструкций [25-27].

Материалы и методы. Дистальные гибридные вмешательства по концепции дистального гибрида (ДГ) выполнены 40 пациентам (средний возраст $68,9 \pm 7,9$ лет; 75,0% мужчин), БТШ – 35 пациентам (средний возраст $64,17 \pm 11,2$ лет; 80,0% мужчин).

В работе представлены следующие материалы клинических исследований: пациенты, страдающие КИНК (ХАН (хроническая артериальная недостаточность 4 ст.), с протяженной (>20 см) окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента [12, 19] и тяжелым поражением путей оттока [13, 14, 28, 29]. Одной группе больных выполняли гибридные вмешательства (аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) с эндовазкулярной коррекцией путей оттока – «дистальный гибрид»), другой – только аутовенозное БТШ. В обеих группах оценивали клинические и демографические характеристики пациентов, технические особенности выполненных вмешательств, непосредственные результаты: ангиографический успех, частота ангиосомной реваскуляризации стопы, периоперационные осложнения и послеоперационный койко-день, и отдаленные результаты: общая выживаемость, сохранение конечности, первичная проходимость шунта, свобода от повторных реваскуляризаций и частота заживления трофического дефекта через 12 месяцев [36, 37].

Операция согласно концепции дистального гибрида проводится в 2 этапа. Первый заключается в шунтировании бедренной артерии [25-27], а второй – чрескожная баллонная ангиопластика и реканализация артерий голени. Первый (открытый) этап проводится под спинальной анестезией и заключается в создании бедренно-подколенного или бедренно-тибиального шунта (БПШ или БТШ) с одной из артерий голени. В качестве кондуита используют большую подкожную вену. На этом операция может закончиться или перейти сразу во второй этап. Это зависит от степени выраженности трофических изменений. Второй (эндовазкулярный) этап заключается в реканализации артерий голени (от 1 до 3) [7, 14, 42, 43] при помощи баллонной ангиопластики. В случае немедленного второго этапа сосудистое вмешательство производится через шунт после ушивания [9, 31-34], при разобщении этапов осуществляется антеградный или контрлатеральный бедренный доступ. По завершению этапа проводят триплексное исследование сосудов с оценкой остаточного стеноза.

Результаты. По данным предоперационной ангиографии, в группе ДГ у большинства пациентов имела место протяженная окклюзия ПБА в сочетании с шунтабельной подколенной артерией (ПКА) и окклюзией 3 артерий голени (65,0%), у некоторых выявлена окклюзия 3 сегмента ПКА при проходимых 1,2 сегментах

(22,5%), в небольшом числе наблюдений – проходимость ПКА и стенозированная малоберцовая артерия как единственный путь оттока (12,5%). В группе ДГ эндоваскулярная коррекция путей оттока после аутовенозного БПШ выполнялась либо в тот же день, либо спустя 2-10 дней после открытой реконструкции. У пациентов в группе БТШ чаще всего находили окклюзии ПБА или ПКА. Во время операции дистальный анастомоз всегда формировали с одной артерией голени. Частота ангиосомной реваскуляризации в группах ДГ и БТШ составила 90,0 и 69,2%, соответственно. Группы не различались по частоте периоперационных осложнений и послеоперационному койко-дню. Через 12 месяцев группы ДГ и БТШ не различались по показателям общей выживаемости (87,1 и 82,5%), сохранению конечности (73,7 и 74,9%), свободе от повторных реваскуляризаций (96,0 и 82,0%) и частоте заживления трофического дефекта (88,2 и 80,0%). Первичная проходимость шунта через 12 месяцев составила 80,8% в группе ДГ и 53,2% в группе БТШ.

Обсуждение и выводы. Наиболее эффективным, современным, возможным к использованию при критических состояниях организма с повышенным операционным риском и дающим высокий потенциал к полной реабилитации является именно гибридный метод, сочетающий открытую артериальную реконструкцию с эндоваскулярными манипуляциями. Гибридные вмешательства представляются нам особенно обоснованными у больных с протяженной (>20 см) окклюзией ПБА в сочетании со значимым поражением артерий голени. Однако, даже у такого совершенного метода есть и свои недостатки – отдаленное снижение проходимости зон реконструкции при некоторых хронических заболеваниях.

Таким образом, если пациент страдает от сахарного диабета или ХПН и не находится в критическом состоянии по циркуляторной гипоксии нижних конечностей, то необходимо выбрать иной способ лечения КИНК. В других случаях терапии патогенетически обоснованное хирургическое лечение по концепции дистального гибрида является максимально эффективным.

Список источников

1. Walden R, Adar R, Rubinstein ZJ, et al. Distribution and symmetry of arteriosclerotic lesions of the lower extremities: an arteriographic study of 200 limbs. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1985;8(4):180-2. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):32S-42S.
2. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2152-2163.
3. Chung J, Modrall JG, Knowles M, et al. Arteriographic patterns of atherosclerosis and the association between diabetes mellitus and ethnicity in chronic critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2017;40:198-205.
4. Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, et al. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):995-9.
5. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):32S-42S.
6. Blair JM, Gewertz BL, Moosa H, et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1989;9(5):698-703.

7. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Sultato E, et al. Feasibility and 1-year outcomes of subintimal revascularization with Supera® stenting of long femoropopliteal occlusions in critical limb ischemia: the “Supersub” study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(5):910-920.
8. Löfberg AM, Karacagil S, Ljungman C, et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal arteries in limbs with chronic critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2001;34(1):114-21.
9. Davies MG, Saad WE, Peden EK, et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):619-25.
10. Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):967-74.
11. Ah Chong AK, Tan CB, Wong MW, et al. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? *Hong Kong Med J.* 2009;15(4):249-54.
12. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
13. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, et al. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England. *Br J Surg.* 2011;98(10):1373-82.
14. Bisdas T, Torsello G, Stachmann A, et al. CRITISCH study group. Results of peripheral bypass surgery in patients with critical limb ischemia (CRITISCH registry). *Gefasschirurgie.* 2016;21(Suppl 2):71-79.
15. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):975-981.
16. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G et al: Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:355–361.
17. Zhou M, Huang D, Liu C, et al. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595-603.
18. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, et al. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):261S-293S.
19. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1-S109.
20. Park UJ, Kim HT, Roh YN. Impact of tibial runoff on outcomes of endovascular treatment for femoropopliteal atherosclerotic lesions. *Vasc Endovasc Surg.* 2018;52(7):498-504.
21. Hiramori S, Soga Y, Tomoi Y, et al. Impact of runoff grade after endovascular therapy for femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg.* 2014;59(3):720-727.
22. Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(8):923-933.
23. Myint M, Schouten O, Bourke V, et al. A real-world experience with the Supera

interwoven nitinol stent in femoropopliteal arteries: midterm patency results and failure analysis. *J Endovasc Ther.* 2016;23(3):433-441.

24. Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G, et al. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(6):578-582.

25. Toursarkissian B, D'Ayala M, Stefanidis D, et al. Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):494-500.

26. Gruss JD, Heimer W. Results of femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein in situ bypass. Life table analysis. *Int Angiol.* 1992;11(2):94-105.

27. Heimer W, Uy J, Geissler C, et al. Femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein "in situ" reconstructions in non selected patients. Life table analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1993;34(4):303-5.

28. Lees T, Troëng T, Thomson IA, et al. International Variations in Infrainguinal Bypass Surgery – a VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(2):185-92.

29. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, et al. Vascular Quality Initiative. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2016;63(4):958-65.

30. Donaldson MC, Mannic JA, Whittermore AD. Femoral-distal bypass with in situ greater saphenous vein. Long term results using the Mills valvulotome. *Ann Surg.* 1991;213(5):457-64.

31. Brewster DC, Charlesworth PM, Monahan JE, et al. Isolated popliteal segment v tibial bypass. Comparison of hemodynamic and clinical results. *Arch Surg.* 1984;119(7):775-9.

32. Satiani B, Das BM. Predictors of success in bypass grafts to the isolated popliteal segment. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162(6):525-30.

33. Loh A, Chester JF, Taylor RS. PTFE bypass grafting to isolated popliteal segments in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg.* 1993;7(1):26-30.

34. Brochado NF, Gonzalez J, Cinelli M Jr, et al. Bypass to the genicular arteries for revascularisation of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(6):545-9.

35. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1465-1508.

36. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes. *J Endovasc Ther.* 2014;21(5):607-15.

37. Alexandrescu VA, Brochier S, Limbba A, et al. Healing of diabetic neuroischemic foot wounds with vs without wound-targeted revascularization: preliminary observations from an 8-year prospective dual-center registry. *J Endovasc Ther.* 2020;27(1):20-30.

38. Biancari F, Albäck A, Ihlberg L, et al. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(6):480-5.

39. Ishii Y, Gossage JA, Dourado R, et al. Minimum internal diameter of the greater saphenous vein is an important determinant of successful femorodistal bypass grafting that is independent of the quality of the runoff. *Vascular.* 2004;12(4):225-32.

40. Mannick JA, Jackson BT, Coffman JD, et al. Success of bypass vein grafts in patients with isolated popliteal artery segments. *Surgery.* 1967;61(1):17-25.

41. Kram HB, Gupta SK, Veith FJ, et al. Late results of two hundred seventeen femoropopliteal bypasses to isolated popliteal artery segments. *J Vasc Surg.* 1991;14(3):386-90.

42. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. Int J Vasc Med. 2014;2014: 270539.

43. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M et al. Clinical effects of single or double tibial artery revascularization in critical limb ischemia patients with tissue loss. J Vasc Surg. 2017;65:744-753.

Поддержано грантом Правительства РФ, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах

Кучай Аршед Ахмад, Врач-сердечно-сосудистый хирург, старший преподаватель. Городской центр спасения конечностей, городская больница №14, 198099, Россия, Санкт-Петербург, улица Косинова 19/9. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, Литовская д. 2. конт. тел.: +79522183002, e-mail: drarshedcvs@gmail.com

Куликов Григорий Сергеевич, лаборант-исследователь, Санкт-Петербургский государственный университет, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 99034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +79118418030, e-mail: cool_i_kov@mail.ru

Коровин Александр Евгеньевич, доцент, д.м.н., профессор кафедры патологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, преподаватель 1 кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева д.37. конт. тел.: +79046035192, e-mail: korsyrik@mail.ru

Липин Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры военно-морской хирургии. Военно-медицинская академия, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева д.37. Руководитель центра спасения конечностей, городская больница №14, 198099, Россия, Санкт-Петербург, улица Косинова 19/9. конт. тел.: +79219126695, e-mail: surgeon69@yandex.ru

УДК: 616.13.002.2-004.6+578.834.1

АТЕРОСКЛЕРОЗ И COVID-19

Ю.А. Макарова¹, В.А. Рябкова^{1,2}, Л.П. Чурилов^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Аннотация. В статье описывается то, как могут атеросклероз и новая коронавирусная инфекция влиять друг на друга. Рассмотрены особенности патогенеза этой коморбидности на различных уровнях: сосудистом, клеточном и молекулярном. Описано двунаправленное влияние этих заболеваний: наличие сердечно-сосудистых заболеваний сказывается на различной индивидуальной восприимчивости

к вирусной инфекции. В свою очередь SARS-CoV-2 может оказывать негативное влияние на эндотелий и кардиомиоциты, вызывать свертывание крови, секрецию провоспалительных цитокинов и таким образом усугублять развитие атеросклероза. Помимо установленного входа в клетки через ACE2 изучаются другие механизмы его интрацеллюлярного проникновения, например, через CD147. Взаимодействие болезней может определяться влиянием вируса на различные звенья, существенные для атерогенеза: генерацию окисленных форм ЛПНП, запуск цитокинового шторма, повреждение эндотелиального гликокаликса или митохондрий клеток. Важную роль для развития осложнений атеросклероза играет трансформация стабильной бляшки в нестабильную, чему COVID-19 может способствовать. Влияние SARS-CoV-2 на крупные сосуды, такие как аорта, является более сложным, чем считалось ранее, с учетом роли *vasa vasorum*. Обобщены современные сведения относительно перекрестной активности применяемых при лечении этих взаимодействующих заболеваний препаратов [библиография: 27 источников).

Ключевые слова: атеросклероз, новая коронавирусная инфекция, воспаление, сердечно-сосудистая система, цитокины, эндотелий, липопротеины, ангиотензин-превращающий фермент 2, атерома, *vasa vasorum*.

ATHEROSCLEROSIS AND COVID-19

Yu.A. Makarova¹, V.A. Rybkova^{1,2}, L.P. Churilov^{1,3}

¹ St. Petersburg State University;

² First St. Petersburg State Medical University them. acad. I.P. Pavlova;

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

Abstract. The article describes how atherosclerosis and a new coronavirus infection may affect each other. The features of this comorbid pathogenesis at various levels: vascular, cellular and molecular are considered. A bidirectional influence of these conditions is described: the presence of cardiovascular diseases affects different individual susceptibility to viral infection. In turn, SARS-CoV-2 can have a negative effect on the endothelium and cardiomyocytes, causing blood clotting, secretion of pro-inflammatory cytokines, and thus exacerbating the development of atherosclerosis. In addition to the established entry into cells *via* ACE2, other mechanisms of SARS-CoV-2 entry are being studied, for example, through CD147. Pathogenesis of comorbidity can be determined by the influence of the virus on various links meaningful for atherogenesis: the generation of oxidized forms of LDL, the launch of a cytokine storm, damage to the endothelial glycocalyx, and lesion of cell mitochondria. In genesis of atherosclerosis complications an important role is played by the transformation of a stable plaque into an unstable one which process COVID-19 may provoke. The impact of SARS-CoV-2 on large vessels such as aorta is more complex than previously thought taking into account role of *vasa vasorum*. Current information on the cross-talk action of the medicines used in these diseases is briefly summarized [bibliography: 27 references].

Keywords: atherosclerosis, COVID-19, inflammation, cardiovascular system, cytokines, endothelium, lipoproteins, angiotensin converting enzyme 2, atheroma, *vasa vasorum*.

Вскоре после изучения первых случаев новой коронавирусной инфекции в г. Ухань стало ясно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеют более высокий риск осложнений при COVID-19. Сердечно-сосудистая система служит одной из основных мишеней вируса SARS-CoV-2, что приводит к тяжелым осложнениям, включая миокардит, аритмии и тромбоземболию. Уровень смертности таких пациентов колеблется от 11% до 19% [8]. Летальность от

COVID-19 среди лиц, страдающих ССЗ, намного выше средней. При наличии ССЗ, сопровождаемых гипертропониемией (например, на фоне тяжелой ишемической болезни сердца) она превышает в некоторых выборках 2/3. До четверти лиц, переносящих COVID-19, развивают сердечно-сосудистые осложнения, в основном, это происходит среди пожилых лиц с имеющимся атеросклерозом и его клиническими проявлениями. ССЗ коморбидны с COVID-19 чаще всего из всех групп болезней и наиболее сильно среди всех сопутствующих COVID-19 заболеваний сказываются на летальности от новой коронавирусной инфекции [1]. Так, инфекция кардиомиоцитов *in vitro* субъединицами S1 шипового белка SARS-CoV-2 способна изменять их транскриптом, фрагментировать миофибриллы и разрушать ядра. Таким образом, S1 опасен для сердечных клеток, а SARS-CoV-2 характеризуется способностью вызывать гипертрофическое ремоделирование миокарда, сердечную дисфункцию и миокардит [3]. При тяжелом COVID-19 уже на первых вскрытиях описывался (в том числе, стажером кафедры патологии СПбГУ уханьским судебно-медицинским экспертом доцентом Чжоу И У), молниеносный миокардит с чертами прямого вирусного и опосредованного иммунопатологическим процессом поражения сердца [7]. Конечно, наиболее опасны кардиотропные эффекты COVID-19 для тех, у кого на почве предсуществующего атеросклероза уже имеются хронические поражения коронарных и церебральных артерий и погранично снижены резервы перфузии миокарда и других жизненно важных органов.

Ведь основным сердечно-сосудистым заболеванием, с бременем которого человечество вступило в пандемию COVID-19, служит именно атеросклероз, представляющий собой хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, характеризующееся отложением в них липидов из состава плазменных липопротеидов низкой (ЛПНП), промежуточной и очень низкой плотности, фагоцитарной и пролиферативно-синтетической реакцией на эти отложения со стороны клеток сосудистой стенки и мигрирующих в стенку артерий мононуклеаров, и результирующим самоподдерживающимся воспалением [2]. Таким образом при атеросклерозе формируется провоспалительное и тромбофилическое состояние, потенциально повышающие уязвимость к COVID-19. Даже несмотря на тромбопрофилактику, инфаркты, инсульты и венозные тромбоэмболические осложнения, в миланской когорте лиц, госпитализированных с COVID-19 в 2020 г., например, развились более, чем в 8% случаев [1].

Существуют четыре возможных пути повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19:

- прямое воздействие вируса на кардиомиоциты и клетки сосудистой стенки;
- дыхательная гипоксия от поражения органов дыхания, вызывающая компенсаторное перенапряжение сердечно-сосудистой системы и повышение потребности ее клеток в кислороде на фоне скудной его поставки;
- интерстициальный фиброз миокарда после миокардита, снижающий его КПД;
- острая инфекция и иммунный ответ организма, приводящие при нарушении барьерности воспаления и несостоятельности стрессорных защитных механизмов к избыточному системному действию медиаторов воспаления, включая цитокиновый шторм [15], что может вылиться в шокоподобные состояния и гемодинамический шок [2].

Совокупно более 76% лиц, перенесших COVID-19 в тяжелом или среднетяжелом варианте через 71 день после выздоровления еще имели проявления дисфункции сердечно-сосудистой системы при углубленном обследовании с применением методов визуализации сердечной деятельности, причем это касалось даже тех, у кого до пандемии кардиологических диагнозов не было [1]. В начале пандемии была опубликована статья, в которой предполагалась обоюдная связь между SARS-CoV-2 и атеросклерозом. Атеросклероз провоцируется повреждением эндотелия, приводящим к нарушению гомеостаза сосудистой стенки. Но последующее обострение существовавшей эндотелиальной дисфункции вследствие воспалительной реакции может сказываться на различной индивидуальной восприимчивости к вирусной инфекции [29].

С другой стороны, системная гиперовоспалительная реакция при COVID-19 приводит к сдвигам соотношения гемостаза и антигемостаза, васкулитам и гиперергическому ответу острой фазы, которые, потенциально, благоприятствуют атерогенезу и ускоряют формирование атеросклероза [2], а также повышают риск его осложнений. Повышенная продукция провоспалительных медиаторов с избыточным системным действием может привести к активации протеаз, вызывая, в частности, деградацию фиброзной капсулы атеросклеротических бляшек [29]. Исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2, активируя свертывание крови и тромбообразование, секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками, индуцируя выработку фибриногена, антитромбина и D-димеров и, в конечном итоге, вызывая региональное диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), может ускорять ход как начальных, так и на развитых стадиях атерогенеза [13].

Эндотелий артерий — место ключевых долипидных изменений при атерогенезе [2]. Но при COVID-19 первым результатом инфекции также служит повреждение эндотелиоцитов и их дисфункция, а затем гибель [1, 15, 21]. Повреждение эндотелия может быть вызвано как прямым вирусным воздействием, так и эффектами пристеночно расположенных лейкоцитов, участвующих в противоинфекционной защите. В развитии эндотелиально-опосредованных осложнений COVID-19 участвуют несколько путей [1, 21, 26].

В физиологических условиях эндотелий сохраняет антикоагулянтные, антитромботические и фибринолитические свойства. При стимуляции воспалительными и инфекционными триггерами равновесие может смещаться в противоположную сторону за счет экспрессии тканевых прокоагулянтных и тромбогенных факторов, высвобождения из эндотелиальных телец Вейбеля-Паладе фактора фон Виллебранда (VWF), продукции тромбоксанов и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [9]. Эти и другие факторы могут участвовать в рекрутировании лейкоцитов из крови, вызывая дряхлеющее провоспалительное и тромбофилическое состояние [15]. При активации в ходе COVID-19 провоспалительными цитокинами эндотелиальные клетки и лейкоциты генерируют свободные кислородные и галоген-содержащие радикалы, способствуя развитию оксидативного удара¹. Последний служит признанным фактором прогрессирования атеросклероза [2, 9]. Дело в том,

¹ Устоявшийся в русскоязычной литературе, но неточно переведенный термин «оксидативный стресс».

что активные формы кислорода (АФК), как и галоген-содержащие радикалы лейкоцитов, модифицируют ЛПНП в их окисленную форму (oxLDL). А такие ЛПНП служат неоантигенами и запускают в атеромах аутоиммунные процессы. Кроме того, они активируют Toll-подобные рецепторы клеток сосудистой стенки, что приводит к самосборке инфламмасом и генерации новых провоспалительных цитокинов из неактивных предшественников. И, наконец, модифицированным ЛПНП свойственно взаимодействие с «мусорными» рецепторами макрофагов и нерегулируемое поглощение этими клетками, увеличивающее холестериновую нагрузку на них без адекватного включения механизмов компенсации, которые запускаются лишь при поглощении через специализированный апоВ-рецептор [2]. Со временем хроническое воспаление в интиме может повысить скорость отложения ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов, тем самым усиливая атерогенез [2, 6]. OxLDL, как уже отмечалось, служат лигандами для Toll-подобного рецептора 4-го типа (TLR4), экспрессируемого различными типами клеток в стенках поражаемых атеросклерозом сосудов. Активированный TLR4 на макрофагах может запускать каскад сигнальных событий, индуцирующих не только провоспалительные цитокины, но и протеазы [4]. TLR4 и TLR2 в ответ на компоненты гибнущих клеток (алармины), а также на вирус SARS-CoV-2 могут инициировать экспрессию MyD88, ключевого белка в передаче провоспалительного сигнала. Анализ дифференциально экспрессируемых генов в кардиомиоцитах показал, что именно он является важнейшим «сцепщиком» атерогенеза и патогенеза COVID-19. Этот белок путем активации транскрипционного фактора NF-κB, либо сам по себе инициирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов – CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8 и IL-1β, содействующую локальному воспалению в миокарде и стенке сосудов, а также избыточной системной гиперцитокинемии, вплоть до её крайней степени – «цитокинетического шторма», чреватого гемодинамическим шоком [8, 21].

Со времен биохимических исследований атером А. Виндаусом (1910) и первого моделирования атеросклероза на кроликах С.С. Халатовым и Н.Н. Аничковым (1912), вот уже более 110 лет атеросклероз связывают с холестерином и реакцией клеток артериальной стенки на его хронический избыток [2]. Но, холестерин как модулятор жидкостности клеточных мембран, может напрямую влиять и на проникновение вирусов в клетки.

Многие вирусы используют именно богатые холестерином области плазматической мембраны (так называемые «липидные плотники») инфицируемых ими клеток хозяина для интернализации и самосборки. Исследования *in vitro* показали, что количество и расположение рецепторов ACE2, используемых SARS-CoV-2 в качестве ворот для интрацеллюлярного проникновения, коррелировало с содержанием холестерина и таких «плотников» в клеточной мембране. Вирусные белки имеют рецепторы холестерина. Рецептор мусорщиков класса В типа 1 (SR-B1) может обеспечить субъединице S1 шипового белка коронавируса связывание с липопротеинами высокой плотности и содействовать распространению и проникновению SARS-CoV-2 в клетки вместе с этими метаболитами. Внутриклеточный холестерин в макрофагах больных ССЗ вызывает активацию NLRP3 инфламмасы, что способствует развитию как атеросклероза, так и цитокинетического шторма при COVID-19 [27].

Другим патогенетическим механизмом эндотелиальной дисфункции при COVID-19 может быть опосредованное SARS-CoV-2 повреждение эндотелиального

гликокаликса (VEGLX), гликозилированных липидно-белковых молекул, покрывающих эндотелий сосудов и играющих важную роль в поддержании его несмачиваемости, физиологического отрицательного заряда, отталкивающего клетки потока крови и, в целом, важного для сосудистого гомеостаза [9].

Известно, что SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), негативный регулятор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) как рецептор для входа в клетки, в том числе – эндотелиоциты. Потеря каталитической активности ACE2 приводит к снижению уровня Ang-(1-7) и повышению концентрации ангиотензина II (Ang-II). Но этот биорегулятор в свою очередь может стимулировать пролиферацию гладких миоцитов, провоспалительные события в стенке сосуда, ведя к ускорению атерогенеза и его осложнениям [17]. Ангиотензин II стимулирует гипертрофию миокарда и служит тропным гормоном для минералокортикоидной зоны коры надпочечников, гормоны которой способствуют развитию сердечных отеков [2]. Он даже используется при моделировании аневризм брюшной аорты у мышей с дислипидемиями [21].

Обнаружено, что SARS-CoV-2 эффективно заражает иммунные клетки с низким уровнем экспрессии ACE2, такие как макрофаги и Т-лимфоциты. Трансмембранный гликопротеин CD147, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, потенциально может связываться с SARS-CoV-2, обеспечивая дополнительный путь заражения [18].

Недавно опубликована гипотеза, что рецептор к дипептидилпептидазе-4 (DPP-4) облегчает проникновение в клетки SARS-CoV-2, поскольку он имеет шипообразный гликопротеин, аналогичный такому у ближневосточного респираторного коронавируса (MERS-CoV). Но тот же DPP-4 известен и своей ролью в атерогенезе, так как участвует в регуляции миграции клеток макрофагальной линии, в частности, моноцитов и подавляет продукцию антиатерогенного липокина адипонектина [15].

Появились сообщения об участии митохондрий в активации и регуляции врожденного иммунного ответа, а также в усилении и хронизации воспаления, в том числе – при COVID-19. Но митохондриальный фосфолипид кардиолипин – компонент атером, мишень аутоиммунного ответа при ряде заболеваний, протекающих с нарушением гемостаза, в том числе аутоантитела к нему присутствуют при атеросклерозе и при аневризмах брюшной аорты. Повреждение митохондрий с высвобождением их ДНК (mtDNA) является потенциальным результатом инфекции SARS-CoV-2. Поврежденные митохондрии — источники продуктов неполного восстановления кислорода, то есть АФК, небезразличных для атерогенеза [6].

Инфекция SARS-CoV-2 может также способствовать укорочению теломер за счет экспорта комплекса TERF2IP-TRF2 после опосредованной митохондриальными АФК (mtROS) активации рибосомальной s6-киназы p90RSK. Таким образом, вполне возможно, что оксидативный удар, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, может способствовать старению фенотипов, которые усугубляют развитие и прогрессирование атеросклероза у выздоровевших пациентов с COVID-19 [6]. Это согласуется с теорией атерогенеза как проявления локального клонального старения и изнашивания соматических клеток сосудистой стенки [2].

В ряде исследований прослеживается такой ход аутоиммунного ответа при атеросклерозе, который способствует трансформации регуляторных Т-клеток артериальной стенки из исходного защитного фенотипа (FoxP3+), сдерживающего

аутоиммунно-воспалительные процессы, в патогенный (ROR γ t, T-bet, Bcl-6) [20]. Подобной трансформации способствуют высокие концентрации местных провоспалительных аутокидов, а COVID-19, очевидно, может их повышать. Повышенный уровень в сыворотке крови сериновой протеазы C5a, значимой для провоспалительного ответа, опосредованного комплементом, представляет потенциальный биомаркер для определения тяжести заболевания при COVID-19. Отложение терминальных компонентов системы комплемента C5b-9 на эндотелиальных клетках способствует высвобождению тромботических факторов, запуская и продукцию провоспалительных цитокинов [30]. Тромбовоспаление с рекрутированием и активацией нейтрофилов служит источником нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Как и циркулирующие компоненты комплемента, количество в сыворотке NET положительно коррелирует с тяжестью как COVID-19, так и атеросклероза из-за их цитотоксического действия в отношении эндотелиальных клеток [25].

Клиническое течение тяжелых форм COVID-19 характеризуется aberrантной воспалительной реакцией, при которой не соблюдается барьерность воспаления, а системные концентрации его медиаторов растут на несколько порядков и достигают уровня, когда эти короткодистантные по природе биорегуляторы начинают вмешиваться в регуляцию системных жизненно важных процессов, конфликтуя с их центральными нейроэндокринными регуляторами [2]. От такого конфликта системных и местных защитных программ страдают дыхание и кровообращение, нарушаются реологические свойства крови, а микроциркуляторное русло, даже в органах, не имеющих первичных местных поражений, приобретает черты, свойственные очагам воспаления: клейкий эндотелий, краевое стояние лейкоцитов, микротромбообразование, сладж эритроцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание – ведут к стазу, дистрибутивным нарушениям венозного возврата, гипоперфузии органов и гемодинамическому шоку, то есть гипоксической полиорганной недостаточности [22]. Идет самоподдерживающийся процесс лавинообразного нарастания продукции цитокинов инициируемый интерлейкином-1 (IL-1), способным индуцировать экспрессию собственного гена и поддерживать воспалительную реакцию. В крови крайне резко повышаются концентрации провоспалительных аутокидов, таких как IL-1, IL-6, IL-10, IFN γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP-1 α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [9, 22]. Но многие из этих цитокинов и в атерогенезе служат ключевыми сигналами для процессов, формирующих атеромы и их осложнения [2]. При гемодинамическом шоке, например, в результате тяжелой сочетанной травмы, фаза провоспалительной активации закономерно сменяется фазой иммунодепрессии и продукции противовоспалительных контр-регулирующих сигналов. В этот период снижается противoinфекционная резистентность и растет риск септических процессов [16]. Атерогенез, в отличие от COVID-19, это не системный, а местный процесс, охватывающий *loci minoris resistentiae* в артериях на системном фоне гиперлипидемии. Атеромы, тем не менее, это очаги воспаления, и при наличии в них значительных количеств внеклеточных липидов и активных макрофагов бляшки «дестабилизируются», то есть становятся источником вазоспастических, тромбогенных и провоспалительных биорегуляторов, действующих

вне самого очага и провоцирующих осложнения [2]. Это принципиально сближает ситуацию с COVID-19, когда имеется острое избыточное системное действие таких биорегуляторов.

При прогрессировании атерогенеза, однако, как и в ходе развития шока и шокоподобных состояний, имеется противорегуляторная фаза, когда атеросклеротических поражениях появляются не только атерогенные, но и антиатерогенные цитокины. Центральными атерозащитными цитокинами являются TGF- β и несколько интерлейкинов (IL-5, IL-10, IL-13, IL-19, IL-27, IL-33, IL-35, IL-37), которые усиливают активность Treg клеток и снижают продукцию ФНО-альфа [23]. Служат ли все они также факторами саногенеза при COVID-19, еще предстоит выяснить. Но некоторые данные на этот счет уже есть. Так, IL-32 обеспечивает саногенные эффекты при атерогенезе посредством дифференциальной регуляции поляризации макрофагов на разных стадиях атерогенеза, возможно, в зависимости от различных стимулов, возникающих внутри бляшки на разных этапах её развития. IL-32 подавляет активность CCL-2 и MMP и, наконец, путь ABCA1, в нестабильных бляшках его экспрессия повышена. При COVID-19, как полагают, изменения в его продукции могут объяснять тенденцию к дестабилизации атером, отмеченную на фоне и после новой коронавирусной инфекции [17].

IL-34 может способствовать атеросклерозу, но его роль при COVID-19 остается неясной. Полагают, что IL-34 может секретироваться в тканях при их инфильтрации эмигрировавшими воспалительными лейкоцитами, особенно мононуклеарами, после цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и способствовать дестабилизации бляшек [17].

Сообщалось, что уровень циркулирующего IL-37 повышен у пациентов, инфицированных COVID-19. Интересно, что у пациентов с более высоким сывороточным содержанием IL-37 период госпитализации был короче, что позволяет предположить саногенный эффект этого цитокина в течение инфекции COVID-19. В атерогенезе его действие на развитие бляшек считается стабилизирующим [17].

Предполагают, что васкулит и тромбоз *vasa vasorum* аорты могут представлять ключевые факторы, связывающие тяжелые формы инфекции SARS-CoV-2 с таким присущим атеросклерозу явлением, как трансформация стабильной бляшки в нестабильное поражение с тромбоэмболическими последствиями [19]. Влияние SARS-CoV-2 на крупные сосуды, такие как аорта, является более сложным, чем считалось ранее. Можно предположить возникновение вирусной атаки на ключевые мишени: не только на эндотелий интимы артерии, где COVID-19 способен вызывать эндотелиальную дисфункцию, воспаление и отслойку эндотелия, но и на адвентицию, где наблюдается воспаление *vasa vasorum* (ваза-вазорит). Этот процесс может уменьшать количество крови, кислорода и питательных веществ, снабжающих медию, что способствует атерогенезу [11].

Провоспалительные факторы, например, макрофаги и гранулоциты могут транспортироваться в существующую атерому через внутрибляшечные вновь сформированные сосуды, берущие начало от *vasa vasorum*. Эти новые сосуды внутри бляшек часто являются незрелыми и, следовательно, более проницаемыми. Этим неоваскуляризация бляшек, в свою очередь, предрасполагает к формированию внутрибляшечного кровоизлияния, ускоряющего прогрессирование атеросклеротического

поражения и создающего риск его осложнений за счет фибрино- и тромбообразовательных процессов. Такое кровоизлияние внутри бляшки может усилить не только само воспаление, но и дальнейшее развитие неоваскуляризации из *vasa vasorum* за счет высвобождения тромбоцитарных ростовых факторов, провоспалительных цитокинов и иных ангиогенных стимулов в своеобразном патогенетическом порочном круге. Воспалительные клетки также являются важным источником матриксных металлопротеиназ (MMPs). Последние разрушают внеклеточный матрикс, чтобы облегчить миграцию и рекрутирование клеток. Но такое перерождение ослабляет фиброзные элементы атером, что приводит к риску их разрыва [24].

Системное действие медиаторов воспаления на фоне централизации кровообращения, создает преимущества для коронарного кровотока. Но если в коронарном русле были атеросклеротические бляшки, это связано с риском их дестабилизации и разрыва, с формированием ишемии миокарда и его инфарктов. Кроме того, на фоне токсико-септического гемодинамического шока, в который выливается цитокиновый шторм [22], снижены общие резервы коронарного кровотока и повышаются индексы микрососудистого сопротивления у пациентов с коронарным синдромом [30].

При атеросклерозе, как и при COVID-19 внеклеточные везикулы могут способствовать тромбозу или диссеминации основного процесса, в зависимости от своего состава и микроокружения [12].

Описаны уже десятки случаев дебюта на фоне COVID-19 или после него Кавасаки-подобного заболевания с артериитами, коронаритом и тромбозами. Это одно из типовых аутоиммунных осложнений новой коронавирусной инфекции. А ведь собственно синдром Кавасаки – заболевание, поражающее *de facto* те же области артериального дерева, что и атеросклероз, связано с ускорением атерогенеза. Вероятно, то же самое справедливо и для COVID-19 [14].

Таким образом, тяжелые последствия инфекции COVID-19 в сердечно-сосудистой системе можно объяснить прогрессирующим многоуровневым эквивалентным повреждением, а не зависимостью от альтерации какой-то одной уникальной терапевтической мишени. Подобно этому, и при атерогенезе существует целый континуум из факторов риска [2], так что добиться его остановки, влияя на один из них, даже такой значимый, как гиперлипидемия – невозможно [11]. В любом случае, группа экспертов Европейского кардиологического общества недавно признала долговременную опасность повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний после COVID-19, в частности, ввиду эндотелиотропных эффектов новой коронавирусной инфекции [10], что, на основе вышеизложенного, подкрепляется и другими механизмами.

Интересно, что фармакологические препараты, часто используемые при лечении атеросклероза, такие как статины и ацетилсалициловая кислота, по-видимому, снижают и частоту серьезных осложнений COVID-19, и уровень смертности от этой инфекции. Возможные эффекты хронической терапии ацетилсалициловой кислотой до конца не изучены. Однако, ее препараты оказывают лишь очень ограниченный противовоспалительный эффект в тех низких дозах, которые применяют при ССЗ. Следовательно, пациентам с ССЗ не следует прекращать прием этих средств в целях вторичной профилактики. У пациентов с COVID-19 терапия статинами, как

сообщалось, может чаще осложняться побочными эффектами: печеночным цитоллизом или даже тяжелым рабдомиолизом, ввиду чего, может быть, целесообразно временно приостанавливать терапию статинами в этих условиях [28]. Несмотря на понимание ключевой роли эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях обоих сопоставляемых здесь заболеваний, радикальных способов лечения, связанных с эндотелием, не предложено ни для COVID-19, ни для атеросклероза [23]. Есть и существенные отличия в практике применения лекарств при этих двух болезнях. При тяжелом COVID-19, когда в большом проценте случаев вирусом поражены надпочечники, глюкокортикоиды (за счет своих противовоспалительных, иммунодепрессорных и противошоковых антигипоксических эффектов) оказывают эффективное терапевтическое действие, сдерживая чрезмерное системное влияние аутокидов воспаления [22]. Однако атеросклероз глюкокортикоидами не лечат, ибо их избыток оказывает на липидный обмен, скорее, проатерогенное действие, а хронический стресс и гиперкортицизм считаются факторами риска атеросклероза [2, 5].

Некоторые практически значимые аспекты взаимодействия COVID-19 и атеросклероза в здравоохранении носят не медико-биологический, а медико-социальный характер. Так, мета-анализ 27 международных исследований, показал, что на фоне пандемии происходило снижение на 40-50% госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома и увеличение для кардиологических больных времени «от двери до устройства». Наблюдаемый рост догоспитальной летальности и внебольничных остановок сердца свидетельствует о негативном влиянии пандемии на общие показатели смертности от острого инфаркта миокарда, связанном со снижением доступности квалифицированной стационарной медицинской помощи для соматических больных на высоте пандемии COVID-19. Иными словами, одна болезнь мешала контролю за другой не только на патофизиологическом, но и на медико-социальном уровне [28].

Список источников

1. Сердечно-сосудистая система. В кн: COVID-19: обзоры литературы по ключевым вопросам. Под ред. С.Г. Щербака. СПб.: Тип. «Охта», 2022: 28-34.
2. Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. – СПб.: ЭлБи, 2007: 175 – 197.
3. Aleksova A, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Padoan L, Derin A, Moretti R, Noveska EA, Azzalini E, D'Errico S, Beltrami AP, Zumla A, Ippolito G, Sinagra G, Janjusevic M. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Life Sci.* 2022; 310:121018. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121018.
4. Brandão SCS, Ramos JOX, Dompieri LT, Godoi ETAM, Figueiredo JL, Sarinho ESC, Chelvanambi S, Aikawa M. Is Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine and Growth Factor Rev.* 2021; 58:102-110. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.09.002.
5. Bułdak Ł, Marek B, Kajdaniuk D, Urbanek A, Janyga S, Bołdys A, Basiak M, Maligłowska M, Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. *Endokrynol Pol.* 2019; 70(6):511-519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041.
6. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Frontiers in Physiology.* 2021; 11: 605908. doi.org/10.3389/fphys.2020.605908.

7. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 45(3):230-232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
8. Das D, Podder S. Unraveling the molecular crosstalk between Atherosclerosis and COVID-19 comorbidity. *Comput Biol Med*. 2021; 134:104459. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104459.
9. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, Di Maio M, Iannece P, Damato A, Alfano C, De Luca G, Vecchione C, Galasso G. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:4936571. doi: 10.1155/2021/4936571.
10. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
11. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Barcellona D, Cerrone G, Orrù G, Scano A, Marongiu F, Suri JS, Demontis R, Nioi M, D'Aloja E, La Nasa G, Saba L. Aortic vulnerability to COVID-19: is the microvasculature of vasa vasorum a key factor? A case report and a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(20):6439-42. doi: 10.26355/eurrev_202110_27018.
12. Georgescu A, Simionescu M. Extracellular Vesicles: Versatile Nanomediators, Potential Biomarkers and Therapeutic Agents in Atherosclerosis and COVID-19-Related Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11):5967. doi: 10.3390/ijms22115967.
13. Ghamar Talepoor A, Doroudchi M. Immunosenescence in atherosclerosis: A role for chronic viral infections. *Front Immunol*. 2022; 13:945016. doi: 10.3389/fimmu.2022.945016.
14. Goyal A, Maheshwari A, Shakeel A, Saneja V, Kumar S, Mahto D. Kawasaki Disease During the SARS-CoV-2 Pandemic. *Indian J Pediatr*. 2022; 89(11):1157. doi: 10.1007/s12098-022-04365-z.
15. Grzegorzowska O, Lorkowski J. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19. *J Clin Med*. 2020; 9(11):3746. doi: 10.3390/jcm9113746.
16. Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G, Leenen L. Trauma: the role of the innate immune system. *World J Emerg Surg*. 2006; 1:15. doi: 10.1186/1749-7922-1-15.
17. Law CC, Puranik R, Fan J, Fei J, Hambly BD, Bao S. Clinical Implications of IL-32, IL-34 and IL-37 in Atherosclerosis: Speculative Role in Cardiovascular Manifestations of COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:630767. doi: 10.3389/fvrm.2021.630767.
18. Liu Y, Zhang HG. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7:629413. doi: 10.3389/fmed.2020.629413.
19. Munjral S, Ahluwalia P, Jamthikar AD, Puvvula A, Saba L, Faa G, Singh IM, Chadha PS, Turk M, Johri AM, Khanna NN, Viskovic K, Mavrogeni S, Laird JR, Pareek G, Miner M, Sobel DW, Balestrieri A, Sfikakis PP, Tsoulfas G, Protogerou A, Misra P, Agarwal V, Kitas GD, Kolluri R, Teji J, Al-Maini M, Dhanjil SK, Sockalingam M, Saxena A, Sharma A, Rathore V, Fatemi M, Alizad A, Viswanathan V, Krishnan PK, Omerzu T, Naidu S, Nicolaides A, Suri JS. Nutrition, atherosclerosis, arterial imaging, cardiovascular risk stratification, and manifestations in COVID-19 framework: a narrative review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021; 26(11):1312-1339. doi: 10.52586/5026.
20. Poznyak AV, Bezsonov EE, Eid AH, Popkova TV, Nedosugova LV, Starodubova AV, Orekhov AN. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis.

Int J Mol Sci. 2021; 22(9):4691. doi: 10.3390/ijms22094691.

21. Ren J, Wu L, Wu J, Tang X, Lv Y, Wang W, Li F, Yang D, Liu C, Zheng Y. The molecular mechanism of Ang II induced-AAA models based on proteomics analysis in ApoE^{-/-} and CD57BL/6J mice. *J Proteomics*. 2022; 268:104702. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104702.

22. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol*. 2021; 223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652.

23. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Tsioufis C, Oikonomou E, Antoniades C, Crea F, Kaski JC, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms in COVID-19 and Atherosclerosis: Current Pharmaceutical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12):6607. doi: 10.3390/ijms22126607.

24. Shi Z, Jiang Y, Weir-McCall J, Wang X, Teng Z. COVID-19 and atherosclerosis: looking beyond the acute crisis. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022; 2(1):1–4. doi.org/10.1097/ec9.0000000000000031.

25. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021; 31(1):1-5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.

26. Szwed P, Gasecka A, Zawadka M, Eyiletten C, Postuła M, Mazurek T, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Infections as novel risk factors of atherosclerotic cardiovascular diseases: Pathophysiological links and therapeutic implications. *J. Clin. Med*. 2021; 10(12): 2539. doi.org/10.3390/jcm10122539.

27. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, Shen M, Wu Z, Zhang P. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021; 18(15):3533-3543. doi: 10.7150/ijms.62021.

28. Vidal-Perez R, Brandão M, Pazdernik M, Kresoja KP, Carpenito M, Maeda S, Casado-Arroyo R, Muscoli S, Pöss J, Fontes-Carvalho R, Vazquez-Rodriguez JM. Cardiovascular disease and COVID-19, a deadly combination: A review about direct and indirect impact of a pandemic. *World J Clin Cases*. 2022; 10(27):9556-9572. doi: 10.12998/wjcc.v10.i27.9556.

29. Vinciguerra M, Romiti S, Sangiorgi GM, Rose D, Miraldi F, Greco E. SARS-CoV-2 and Atherosclerosis: Should COVID-19 Be Recognized as a New Predisposing Cardiovascular Risk Factor? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021; 8(10):130. doi: 10.3390/jcdd8100130.

30. Yin J, Wang S, Liu Y, Chen J, Li D, Xu T. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation*. 2021; 28(7):e12718. doi: 10.1111/micc.12718.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах:

Макарова Юлия Александровна, аспирантка СПбГУ, м.н.с. лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: mlle.julie.makarova@yandex.ru;

Рябкова Варвара Александровна, м.н.с. лаборатории мозаики аутоиммунитета, медицинского факультета СПбГУ, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии

с курсом аллергологии и иммунологии им.акад. М.В.Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; varvara-ryabkova@yandex.ru;

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, к.м.н., доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета и лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет. Ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: l.churilov@spbu.ru

УДК 616.127-005.8-036.112-055.1-053.8:616.141

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

Меньшикова А.Н., Сотников А.В., Гордиенко А.В.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Цель. Изучить возможность математического моделирования прогнозирования риска развития легочной гипертензии (ЛГ) в подостром периоде инфаркта миокарда (ИМ). **Материал и методы исследования.** В исследование включены мужчины 32-60 лет с инфарктом миокарда I типа. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: I – исследуемую, с ЛГ, развившейся в подостром периоде ИМ – 100 пациентов; II – контрольную, без ЛГ – 566 пациентов. Методом Хи-квадрат Пирсона оценены абсолютный и относительный риски развития ЛГ от воздействия факторов сердечно-сосудистого риска и показателей течения заболевания. Методом деревьев классификации из наиболее значимых факторов построены алгоритмы оценки риска развития ЛГ при ИМ с параметрами, позволяющими рекомендовать их к практическому применению. **Результаты.** Наиболее значимыми предикторами развития ЛГ при ИМ, используемыми в моделях деревьев классификации оказались: частота сердечных сокращений, уровень лейкоцитов крови, наличие хронической болезни почек и острого повреждения почек. Перечисленные факторы позволили создать два алгоритма прогнозирования риска развития ЛГ в подостром периоде ИМ, пригодных к практическому применению. **Выводы.** Использование предложенных алгоритмов, основанных на данных рутинного обследования, дает возможность выделения среди пациентов группы высокого риска развития ЛГ для дальнейшего наблюдения, обследования и своевременного лечения этого осложнения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, инфаркт миокарда, прогнозирование, мужчины молодого и среднего возраста, легочная гемодинамика, сердечная недостаточность, профилактика.

STUDYING THE OPTIONS FOR PREDICTION OF THE RISK OF PULMONARY HYPERTENSION DURING THE SUB-ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MALES UNDER 60 YEARS OLD

Menshikova A.N., Sotnikov A.V., Gordienko A.V.

S.M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Aim. To evaluate the possibility of mathematical modeling for predicting the risk of pulmonary hypertension (PH) development in the subacute period of myocardial infarction (MI). **Material and methods.** The study included men aged 32-60 years with type I myocardial infarction. Patients were divided into two age-comparable groups: I – study, with PH that developed in the subacute period of MI – 100 patients; II – control, without PH – 566 patients. Pearson's Chi-square method was used to evaluate the absolute and relative risks of developing PH from exposure to cardiovascular risk factors and indicators of the course of the disease. Using the method of classification trees from the most significant factors, algorithms for assessing the risk of developing PH in MI were constructed with parameters that allow them to be recommended for practical use. **Results.** The most significant predictors of the development of PH in MI used in the classification tree models were: heart rate, blood leukocyte level, the presence of chronic kidney disease and acute kidney injury. These factors allowed us to create two algorithms for predicting the risk of developing PH in the subacute period of MI, suitable for practical use. **Conclusions.** The use of the proposed algorithms based on routine examination data makes it possible to identify a group of patients at high risk of developing PH for further observation, examination, and timely treatment of this complication.

Keywords: pulmonary hypertension, myocardial infarction, prognosis, young and middle-aged males, pulmonary hemodynamics, heart failure, prevention.

Введение. Одним из осложнений инфаркта миокарда (ИМ) является легочная гипертензия (ЛГ), которая представляет собой прогрессирующее патологическое состояние, приводящее к инвалидизации и увеличению смертности пациентов [1, 2], среди которых в последние годы отмечена высокая частота мужчин молодого и среднего возраста [3]. Эффективные модели прогнозирования ЛГ на фоне ИМ, позволяющие своевременно выявлять данное осложнение и проводить мероприятия по недопущению его прогрессирования, в настоящее время отсутствуют [1]. Разработка таких моделей на основе клинических и лабораторно-инструментальных данных, получаемых при рутинном обследовании пациентов, позволит своевременно выявить ЛГ, предотвратить ее развитие за счет своевременного выполнения полноценного комплекса лечебных и профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить возможность математического моделирования риска развития ЛГ, возникшей в подостром периоде ИМ у мужчин молодого и среднего возраста для улучшения профилактики этого осложнения и исходов заболевания.

Материалы и методы. В исследовании включены мужчины 32-60 лет с верифицированным ИМ I типа по IV универсальному определению этого заболевания [4]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 21.12.2021 г., протокол № 258. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в нем. К критериям исключения относили: скорость клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-ЕП) менее 30 мл/мин/1,73 м² [5], врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекцию, системные заболевания соединительной ткани с постоянной иммуносупрессивной терапией, вирусные гепатиты В и С, циррозы печени, синдром портальной гипертензии, эндокринную патологию (кроме сахарного диабета). При поступлении в стационар всем пациентам выполняли комплекс лабораторно-инструментальных исследований в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при ИМ. Уровень среднего давления в легочной артерии (СДЛА) определяли по А. Kitabatake (1983) [6, 7] при трансторакальной эхокардиографии дважды: в первые 48 часов ИМ (1) и в конце

третьей недели ИМ (2). В зависимости от динамики уровня СДЛА пациентов разделили на две группы: исследуемую – 100 мужчин с СДЛА₁ менее 25 мм рт.ст. и СДЛА₂ 25 и более мм рт.ст. (51,1±6,9 лет); и контрольную – 566 мужчин с нормальным уровнем СДЛА₂ (менее 25 мм рт.ст.) и нормальным или повышенным уровнем СДЛА₁ (51,4±6,1 лет, $p=0,98$). На первом этапе исследования с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона из аналитической базы отбирали наиболее значимые факторы риска развития ЛГ в подостром периоде ИМ с расчетом абсолютного (AP) и относительного (OP) значений риска. На втором этапе на основании отобранных факторов методом деревьев классификации выполнено математическое моделирование риска развития ЛГ. Оценку прогнозного качества деревьев-решений выполняли при помощи ROC-анализа. Статистически значимым принимали значение p менее 0,05.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования при помощи непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона отобраны показатели, оказывающие наибольшее влияние на риск развития ЛГ к концу третьей недели ИМ: для первой модели – наличие/отсутствие синусовой тахикардии, хронической болезни почек (ХБП) второй-третьей стадий (СКФ по СКД-ЕРІ 59-30 мл/мин/1,73 м²), уровень лейкоцитов в крови. Для второй модели – величина частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие/отсутствие ХБП второй-третьей стадий и острого повреждения почек (ОПП).

В первой модели дерева-решений выделено четыре класса риска развития ЛГ. Самый высокий уровень риска (100%) выявлен у трех пациентов без синусовой тахикардии, с сохраненной функцией почек и уровнем лейкоцитов в крови $15,1 \times 10^9/\text{л}$ и более. Промежуточный риск развития ЛГ у пациентов без синусовой тахикардии: с нормальной СКФ по СКД-ЕРІ (60 и более мл/мин/1,73 м²) и уровнем лейкоцитов менее $15,1 \times 10^9/\text{л}$ составил 12,5%; с ХБП второй-третьей стадии – 16,2%. Наименьший риск: 3,9% – у пациентов с синусовой тахикардией. Точкой отсечения в первой модели служит риск 12,5%.

Во второй модели определено пять классов риска. Минимальный риск развития ЛГ на фоне ИМ (0%) выявлен у 16 пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, наличие ХБП второй-третьей стадии, без ОПП. Максимальный риск, который составил 27,8%, у пациентов с ЧСС менее 75 в минуту и сохраненной функцией почек (СКФ по СКД-ЕРІ 60 и более мл/мин/1,73 м²). Промежуточный риск: 10,3% у пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, без ХБП; 18,2% – у пациентов с ЧСС менее 75 в минуту и ХБП второй-третьей стадии; 25% у пациентов с ЧСС 75 в минуту и более, сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ) и развившимся ОПП. Точка отсечения в данной модели установлена на величине риска 27,8%.

Обе представленные модели обладают невысоким прогнозным качеством (AuROC 0,74 и 0,70 соответственно), однако характеризуются достаточными уровнями чувствительности (76,9% и 68,3%) и специфичности (70,7% и 65,8%).

Несмотря на достаточно широкую распространенность ЛГ среди пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе перенесших ИМ, в современной клинической практике отсутствуют прогностические модели, позволяющие предвидеть развитие данного патологического состояния [1]. С целью прогнозирования осложнений ИМ широко применяются различные шкалы и индексы, такие как GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), R.M. Norris [7, 8], которые не позволяют оценить риск развития ЛГ

у пациентов, что подчеркивает необходимость разработки доступных моделей, основанных на рутинных методах исследования и не требующих дополнительных экономических затрат. В то же время невысокие прогнозные показатели полученных в настоящем исследовании моделей диктуют необходимость дальнейшего поиска ранних маркеров риска развития ЛГ после ИМ.

Заключение. Разработанные модели прогнозирования ЛГ в подостром периоде ИМ позволяют выделять пациентов высокого риска с целью динамического наблюдения, своевременного эффективного лечения основного заболевания и недопущения прогрессирования данного осложнения. Представленные модели характеризуются простотой и доступностью, что дает возможность их применения в повседневной клинической практике особенно в ситуациях, когда выполнение более специфичных исследований не доступно.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26. №12. С.198–267. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683
2. Fan X.T., Wang S.J., Mujahid H., Ji X P. Effect of Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure on Short-Term Prognosis in Patients With Acute Myocardial Infarction // *Angiology*. 2020;71(6):567–572. doi:10.1177/0003319720909056
3. Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Eur Heart J*. 2019;40(3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Крюков Е.В., Дацко А.В., Потехин Н.П., Саркисов К.А., Борисов А.Г., Петрова О.Н., Корякин С.В. Хроническая болезнь почек как фактор, влияющий на определение категории годности к военной службе // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, №3. С. 31-37. doi: 10.17816/RMMJ82560
6. Kitabatake A., Iuone M., Asao M. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation*. 1983; 68(2):302–309.
7. Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В., Епифанов С.Ю. Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. №3(67). С. 30-33.
8. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т.25. №11. С.251–310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

Сведения об авторах

Меньшикова Александра Николаевна, адъюнкт при кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Гордиенко Александр Волеславович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сотников Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 613.693:616.1:613.6.02

ББК 52.526

**ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЛЕТЧИКОВ И КОСМОНАВТОВ. СООБЩЕНИЕ I.
АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ
И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС**

*Нуриева Э.Ф.¹, Хохлова С.Л.¹, Коровин А.Е.^{1,2}, Благинин А.А.², Клевцова Е.В.³,
Куликов Г.С.¹, Пилипенко Д.Т.¹, Садырина Т.Л.³, Соболевская П.А.¹, Товпеко Д.В.^{1,2},
Федоткина Т.В.¹, Чурилов Л.П.¹*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

³ Центральная клиническая больница гражданской авиации,
Санкт-Петербург, Россия; St076078@student.spbu.ru

Аннотация. Среди заболеваний летчиков и космонавтов лидирующие позиции занимают болезни системы кровообращения. В связи с этим в работе рассмотрены основные профессиональные патогенные факторы, воздействующие на экипаж во время полета и тренировок: нервно-эмоциональное напряжение, перегрузка, вибрация, микрогравитация и шум. Механическое воздействие внутрисосудистой жидкости на стенку сосуда приводит к ее трансформации, что повышает риск развития атеросклероза и артериальной гипертензии у летного состава. Развитие артериальной гипертензии также может быть обусловлено воздействием шума и низкочастотной вибрации. В исследовании учтены научные результаты, сообщающие о повышенном риске тромбообразования у космонавтов. Выявили высокую психологическую устойчивость исследуемой выборки летчиков гражданской авиации к неблагоприятным факторам летного труда.

Ключевые слова: летчики гражданской авиации, космонавты, летно-подъемный труд, микрогравитация, перегрузка, вибрация, шум, нервно-эмоциональное напряжение, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, артериальная гипертензия, тромбообразование, стрессоустойчивость.

**RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PILOTS
AND COSMONAUTS. PROCEEDING I. ADAPTIVE CIRCULATORY
CHANGES AND PSYCHOEMOTIONAL STRESS**

*E.F. Nurieva¹, S.L. Hohlova¹, A. E. Korovin², A.A. Blaginin², E. V. Klevtsova³,
G. S. Kulikov¹, D.T. Pilipenko², T.L. Sadyirina³, P.A. Sobolevskaya¹, D.V. Tovpeko²,
T.V. Fedotkina¹, L.P. Churilov¹*

1-Saint Petersburg State University,

2-S. M. Kirov Military Medical Academy,

3- MSH Saint Petersburg State University of Civil Aviation;
Saint Petersburg; St076078@student.spbu.ru

Abstract. Among the diseases of pilots and cosmonauts, the leading share belongs to diseases of the circulatory system. In this regard, the article considers the main hazardous occupational factors affecting the crew during the flight and training: neuro-emotional stress, overload, vibration, microgravity and noise. The mechanical effect of intravascular fluid on the vessel wall leads to its transformation, which increases the risk of atherosclerosis and arterial hypertension in flight personnel. The development of arterial hypertension can also be due to exposure to noise and low-frequency vibration. The study took into account scientific results reporting an increased risk of thrombosis in cosmonauts. The high psychological endurance of the studied sample of civil aviation pilots to adverse factors of flight labor was revealed.

Keywords: civil aviation pilots, cosmonauts, flight work, microgravity, overload, vibration, noise, nervous and emotional stress, cardiovascular diseases, atherosclerosis, arterial hypertension, thrombosis, stress resistance.

Введение

Система кровообращения человека хорошо приспособлена для работы на Земле. Но космическое пространство – это та среда, к которой земная эволюция приспособить нас не могла. Это хорошо понимал уже основоположник космонавтики К.Э. Циолковский, еще в 1895 г. постулировавший, что будущим исследователям космоса нелегко будет адаптироваться к невесомости и, возможно, нельзя будет обойтись без искусственной гравитации [1].

В земных условиях гравитации при принятии вертикального положения тела происходит перераспределение гидростатического давления (увеличение значений показателей в сосудах, лежащих ниже уровня сердца, и уменьшение в вышележащих сосудах). Снижение давления и объема крови в сосудах верхней части тела приводит к процессам, увеличивающим силу и скорость сердечных сокращений, вызывающим сужение кровеносных сосудов, что запускает каскад рефлекторных реакций, направленных на поддержание кровотока головного мозга. Этиологические факторы, влияющие на экипаж в процессе аэрокосмических полетов, делают невозможным привычное функционирование системы кровообращения. В работе рассмотрено действие неблагоприятных факторов, саногенетические реакции системы кровообращения и последующие (постполетные) риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у летчиков гражданской авиации и космонавтов. Представлены предварительные результаты собственных исследований психологического состояния летчиков.

Основной причиной смерти у летчиков и космонавтов являются болезни системы кровообращения [2, 3]. Однако по сравнению с общим уровнем заболеваемости населения США и России, уровень заболеваемости космонавтов и астронавтов является более низким [3, 4]. У космонавтов сердечно-сосудистый риск достоверно ниже, чем у общей популяции мужского населения России. Такой результат можно объяснить тем, что исходное состояние здоровья космонавтов значительно лучше по сравнению с населением в целом, а жесткий профессиональный и медицинский отбор и контроль, сохраняющийся на протяжении всей карьеры, позволяют отбирать наиболее здоровых и тренированных лиц для продолжения профессиональной деятельности и предупреждать заболевания [3]. Лидирующие позиции среди заболеваний системы кровообращения у космонавтов занимают последствия атеросклеротического поражения артерий, гипертоническая и цереброваскулярные болезни [2].

Заболеваемость среди летчиков имеет другую статистику. У летчиков повышена частота гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, а также уровень холестерина в сыворотке крови, все эти показатели у пилотов в среднем выше, чем у представителей наземных профессий того же пола и возраста [5, 6]. В связи с этим важно рассмотреть факторы, воздействие которых повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в этих профессиональных контингентах.

Фактором, способным вызывать осложнения со стороны системы кровообращения, является перегрузка (G). Перегрузка, направленная вдоль длинной оси тела (z) и имеющая направление «голова-таз», называется положительной (+Gz). +Gz воздействует на пилотов маневренных самолетов и может варьировать от 5 до 7 g [7]. При этом воздействие +Gz силой 5 g, даже при использовании противоперегрузочных костюмов, приводит к значимому уменьшению объема крови в церебральном микроциркуляторном русле и понижению церебрального перфузионного давления [8, 9], что вызывает дополнительную активацию саногенетических защитных механизмов со стороны сердца. По мере увеличения перегрузки возрастают частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД). После достижения определенного порога начинается аритмическая брадикардия и снижение АД [10]. Эти механизмы определяются прекращением симпатического действия на сосуды [11] и изменением сигнализации от барорецепторов из-за перемещения внутрисосудистой жидкости вниз [12]. Нарушение кровотока, повышенная нагрузка на миокард и вазоконстрикция вызывают временную ишемию сердечной мышцы.

У лабораторных животных в эксперименте после перегрузки без применения противоперегрузочного костюма уровень тропонина Т в плазме крови значительно повышался, что указывает на повреждение миокарда [13]. Авторы отмечали деформацию митохондрий миокарда, снижение активности его антиоксидантных ферментов и усиление перекисного окисления липидов [14]. Однако основной причиной повреждения миокарда считается воздействие крайне повышенных уровней катехоламинов, высвобождаемых при стрессе [15]. Механизмы эти отчасти подтверждаются обследованием пилотов, у которых регистрируется отсутствие влияния +Gz на морфологию и систолическую функцию левого желудочка сердца [16, 17].

Таким образом, действие перегрузки при использовании авиационной и космической техники, на фоне адекватного использования противоперегрузочных костюмов и противоперегрузочных приемов не оказывает существенного влияния на миокард. Однако, выявлена статистически значимая связь между воздействием +Gz и недостаточностью легочного и трехстворчатого клапанов [18]. В дальнейшем недостаточность легочного и трикуспидального клапанов может приводить к реакциям компенсации и декомпенсации со стороны миокарда и к недостаточности правых отделов сердца, не смотря на значимую активацию саногенетических механизмов.

Положительная перегрузка, направленная вдоль сагиттальной оси (+Gx), действует и на летчиков, и на космонавтов. Исследование воздействия +Gx на кро-

ликов в эксперименте показало увеличение экспрессии воспалительных факторов (Ang-2, IL-2, EPI и ET-1) в миокарде, что сигнализирует об ультраструктурном его повреждении миокарда [19]. Можно предположить, что перегрузка любой направленности, а не только +Gx, может оказывать подобный эффект, однако соответствующих исследований в доступной нам литературе мы не обнаружили. Очевидно, что при воздействии высокой +Gx развиваются схожие с +Gz реакции системы кровообращения: вазоконстрикция, увеличение ЧСС, что одновременно со снижением сатурации крови кислородом может вызывать временную гипоксию миокарда.

Также необходимо упомянуть о воздействии вибрации, частота которой при запуске космического челнока составляет 10 Гц [20], а при работе авиационного двигателя может достигать 20 Гц. Влияние длительного воздействия низкочастотной вибрации приводит, в частности, к утолщению интимы периферических артерий [21]. Возможной причиной тому может служить увеличение количества синтезируемых гладкомышечными клетками сосудов комплексов версикан-гиалуронан. Данная реакция, в принципе, также саногенная и направлена на защиту клеток от механических раздражителей, которая осуществляется за счет амортизирующих и противовоспалительных свойств протеогликанов [22].

У космонавтов в микрогравитационной среде объем плазмы крови уменьшается на 10-15% в первые двое суток полета, главным образом за счет полиурии [23]. Усиленный диурез может быть вызван отмеченным у космонавтов увеличением камер сердца, которое развивается в результате перераспределения жидкости [24]. В ответ на растяжение сердца синтезируются натрийуретические пептиды, которые вызывают усиление диуреза [25]. Это предположение подтверждают измерения, согласно которым уровень предсердного натрийуретического гормона повышался уже в первые часы полета [26]. Уменьшение объема плазмы приводит к увеличению осмотического давления крови, которое остается повышенным в течение первых 14-ти дней [27, 28]. Также это влечет за собой полицитемию и увеличение гематокрита, показатели которого нормализуются только по истечении первой недели полета [29]. Из чего следует, что в течение первых двух недель повышен риск тромбообразования за счет нарушения реологических свойств крови и гиперагрегации эритроцитов [30].

Кроме того, в микрогравитационной среде затрудняется венозный отток от отделов, лежащих выше сердца. Происходит увеличение объема внутренней яремной вены, скорость кровотока по ней уменьшается. Зарегистрированы даже случаи ретроградного тока крови и окклюзионных тромбов внутренней яремной вены [31]. Быстрое растяжение вены при попадании в среду с микрогравитацией может сопровождаться повреждением ее стенки, что вкупе с ухудшением гемодинамики повышает риск тромбообразования.

Изменение гидростатического давления влияет и на сосудистую стенку. На модели у крыс при усилении притока крови от задних конечностей к передней части тела отмечено увеличение диаметра артерий передних конечностей и усиление их сократительной способности [32]. Можно предположить, что подобные изменения будут наблюдаться и в мозговых артериях при повышении в них

давления. Изменения могут происходить в ответ на механические раздражители, так как клетки артериальной стенки способны изменять структуру внеклеточного матрикса. Биомеханическая деформация гладкомышечных клеток индуцирует синтез протеогликанов. Кроме того, сдавление увеличивает агрегацию протеогликанов, которые в данном случае являются средством защиты клеток от избыточной деформации, выполняя амортизирующую функцию. Они могут связываться липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [22] и образовывать для атерогенных липопротеинов резервуар, играющий существенную роль в накоплении в стенке артерии атерогенного материала. Субэндотелиальное накопление ЛПНП инициирует развитие раннего атеросклероза [33].

Одним из факторов риска заболеваний системы кровообращения является хроническое психоэмоциональное напряжение. У пилотов и космонавтов могут возникать эмоции, связанные с опасностью аварий, раздражение от шума, переживания, связанные с чувством ответственности за безопасность движения [6]. Была обнаружена положительная связь между хроническим психосоциальным стрессом, повышенным уровнем тревоги и артериальной гипертензией [34, 35]. Также высокий уровень тревожности связан с ухудшением функции резистивных сосудов у лиц с атеросклерозом [36]. Вдобавок отмечают положительную корреляцию между интенсивными шумовыми воздействиями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [37, 38, 39, 40, 41, 42]. При работе в условиях воздействия шума более 85 дБ, риск сердечно-сосудистых заболеваний у рабочих в 2,55 раза выше, чем у контрольной группы. А аномалии ЭКГ встречались в 2,27 раза чаще, чем в контрольной группе [38]. При этом шум авиационного двигателя может превышать 140 дБ [40].

В результате космического полета замечено повышение экспрессии окислительных ферментов и снижение экспрессии антиоксидантных ферментов [41]. Повышенное количество окислительных ферментов влияет на состояние эндотелия, который играет важную роль в патогенезе атеросклероза и гипертензии [5].

Материалы и методы. В исследование с их информированного согласия включили 13 добровольцев: 9 летчиков гражданской авиации и 4 ветеранов космических полетов. Исследования выполняли на базе МСЧ Академии гражданской авиации, Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Российского НИИ медицины труда (г. Москва). Для психологического тестирования использовали сокращенный стандартизированный многофакторный метод исследования личности, тест Спилбергера-Ханина и восьмицветовой тест Люшера.

Результаты и их обсуждение. Учитывая вышеперечисленные риски развития сердечно-сосудистой патологии, в частности артериальной гипертензии и атеросклероза, мы провели углубленные исследования с участием летчиков гражданской авиации. Для представителей данной профессиональной группы актуальными являются риски, связанные с воздействием вибрации, психоэмоциональный стресс и в меньшей степени перегрузка.

Таблица 1 – Данные тестирования по шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина

№ летчика	Шкала реактивной тревожности	Шкала личностной тревожности
1	29	32
2	28	36
3	37	35
4	30	36
5	21	27
6	29	27
7	31	29
8	22	35
9	32	31

Таблица 2 – Результаты сокращенного стандартизированного многофакторного метода исследования личности

	Норма	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
L	50	39	39	-	42	36	49	46	53	42
F	50	48	46	-	61	46	51	51	57	46
K	50	72	68	-	55	65	66	63	68	68
1	50	55	50	-	42	50	52	52	60	55
2	50	53	53	-	46	53	41	53	53	61
3	50	58	60	-	53	51	58	53	64	66
4	50	65	63	-	73	53	58	43	63	65
5	50	51	47	-	51	45	41	53	59	59
6	50	53	56	-	56	50	50	47	56	56
7	50	61	55	-	41	49	49	49	57	65
8	50	68	58	-	50	62	54	48	58	60
9	50	55	40	-	72	67	75	55	40	62
0	50	40	43	-	47	44	42	41	53	48

Примечание. L1-9 – номера тестируемых летчиков гражданской авиации.

У обследованной выборки летчиков гражданской авиации регистрируется низкий и умеренный показатель реактивной и личностной тревожности, что может свидетельствовать о высокой нервно-эмоциональной устойчивости к неблагоприятным факторам летного труда.

В процессе интерпретации данных стандартизированного многофакторного метода исследования личности акцент делался на восприимчивость обследуемых к стрессу, которую можно оценить с помощью шкалы 2 – тип реагирования. Стандартное отклонение по данной шкале – 10 баллов. Результат равный 70-ти баллам практически считается верхней границей нормальных колебаний. Согласно полученным данным, у всех тестируемых отсутствуют акцентуации по данному показателю, из чего следует, что их ожидаемая реакция на стресс вполне адекватна.

Заключение. Полученные данные позволяют не считать психоэмоциональный фактор, значимой причиной сердечно-сосудистого риска у летного состава представленной выборки I этапа исследований. Поэтому, возможно предположить, что у командиров воздушных судов ведущим этиопатогенетическим фактором таких заболеваний системы кровообращения как атеросклероз и гипертоническая болезнь психоэмоциональный стресс не является. В связи с этим требуется более детальное рассмотрение проблемы и дальнейшие исследования иных неблагоприятных факторов труда, воздействующих на летчиков и космонавтов в условиях профессиональной деятельности и способных вызвать патологические сосудистые изменения, следствием которых может стать нарушение структуры и функций центральной нервной системы и системы кровообращения.

У командиров воздушных судов гражданской авиации исследуемой выборки регистрируется высокая нервно-эмоциональная устойчивость к неблагоприятным факторам летного труда.

Список источников

1. Циолковский К.Э. Свободное пространство. М. : Наука, 1964: 476 с.
2. Захаров С.Ю., Руденко Е.А., Новикова О.Н., Баранов М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у лётчиков-космонавтов после завершения лётной деятельности Медицина экстремальных ситуаций, 2020; 22(2): 193–198.
3. Бетц К.В., Фатеев И.В. Смертность космонавтов России с 1960 по 2018 гг. Медицина труда и промышленная экология. 2020; 60(11): 730–733. doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-730-733.
4. AdeC.J., Broxterman R.M., Charvat J.M., Barstow T.J. Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut Corps. J Am Heart Assoc. 2017 Aug 7;6(8):e005564. doi: 10.1161/JAHA.117.005564.
5. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. Врач, 2015; 3: 7–10.
6. Ekstrand K., Bostrom P., Arborelius M., Nilsson J., Lindell S. Cardiovascular risk factors in commercial flight aircrew officers compared with those in the general population. J. Vasc. Diseases, 1996; 47: 1089–1094. doi:10.1177/000331979604701109
7. Patterson R.E., Rayman R.B. Aerospace Medicine: Effects of Gravity, Acceleration, and Microgravity in the Aerospace Environment / Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. URL: <https://iloencyclopaedia.org/component/k2/item/912-aerospace-medicine-effects-of-gravity-acceleration-and-microgravity-in-the-aerospace-environment> [accessed: 7.11.2022].
8. Akparibo I.Y., Anderson J., Chumbley E. Aerospace Gravitational Effects. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan –. PMID: 28613519.
9. Glaister D.H., Jöbsis-VanderVliet F.F. A near-infrared spectrophotometric method for studying brain O₂ sufficiency in man during +Gz acceleration Aviat Space Environ Med 1988; 59(3):199–207.
10. Nelson E.S., Mulugeta L., Myers J.G. Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. Life (Basel). 2014; 4(4):621–665. doi: 10.3390/life4040621.
11. Ernsting's Aviation and Space Medicine. 5th Edition. Eds: Gradwell D.P., Rainford D.J. CRC Press: Boca Raton Fla, 2015: 904 P.

12. Armstrong M., Kerndt C.C., Moore R.A. Physiology, Baroreceptors. 2022 Mar 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan – PMID: 30844199.
13. Nishida Y., Maruyama S., Shouji I., Kemuriyama T., et al. Effects and biological limitations of +Gz acceleration on the autonomic functions-related circulation in rats. *J Physiol Sci.* 2016; 66(6):447-462. doi: 10.1007/s12576-016-0461-4.
14. Chen L.E., Wu F., Xin Y., Zhao A., et al. Effect of high sustained +Gz stress on myocardial mitochondrial ultrastructure, respiratory function, and antioxidant capacity in rats. *J Physiol Sci.* 2013; 63(6):457-464. doi: 10.1007/s12576-013-0282-7
15. Laughlin M.H. An analysis of the risk of human cardiac damage during +Gz stress: a review. *Aviat Space Environ Med.* 1982; 53(5):423-431.
16. Öztürk C., İlbasmış M.S., Akın A. Cardiac responses to long duration and high magnitude +Gz exposure in pilots: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012; 12(8):668-674. doi: 10.5152/akd.2012.219.
17. Echocardiographic findings in NATO pilots: do acceleration (+Gz) stresses damage the heart? AGARD, Neuilly-sur-Seine, France. *Aviat Space Environ Med.* 1997; 68(7):596-600.
18. Martin D.S., D'Aunno D.S., Wood M.L., South D.A. Repetitive high G exposure is associated with increased occurrence of cardiac valvular regurgitation. *Aviat Space Environ Med.* 1999; 70(12):1197-1200.
19. Zhou B.Y., Li J., Li M.G., Sun H.W. et al. [Effect of repeated horizontal acceleration exposure on cardiac structure in New Zealand rabbits]. *Chin. J. Appl. Physiol.* 2020;36(2): 134-137. doi: 10.12047/j.cjap.5629.2020.030
20. Young L.R., Sutton J.P. (Eds). *Handbook of Bioastronautics.* Springer: N.Y. a.e., 2021: 998 P. doi.org/10.1007/978-3-319-12191-8.
21. Inaba R., Furuno T., Okada A. Effects of low- and high-frequency local vibration on the occurrence of intimal thickening of the peripheral arteries of rats. *Scand J Work Environ Health.* 1988; 14(5):312-6. doi: 10.5271/sjweh.1914.
22. Lee R.T. Yamamoto C., Feng Y., Potter-Perigo S. et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2001; 276(17):13847-13851. doi: 10.1074/jbc.M010556200.
23. Convertino V.A. Clinical aspects of the control of plasma volume at microgravity and during return to one gravity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996; 28: S45-S52.
24. Buckley J.C. Jr., Gaffney F.A., Lane L.D. et al. Central venous pressure in space. *J Appl Physiol* 1996; 81:19-25
25. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol J.* 2009; 191:341-366. doi:10.1007/978-3-540-68964-5_15.
26. Leach C.S., Johnson P.C., Cintron N.M. The endocrine system in space flight. *Acta Astronaut.* 1988; 17: 161-166.
27. Parazyński S.E., Hargens A.R., Tucker B. et al. Transcapillary fluid shifts in tissues of the head and neck during and after simulated microgravity. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 2469-2475
28. Hsieh S.T., Ballard R.E., Murthy G. et al. Plasma colloid osmotic pressure increases in humans during simulated microgravity. *Aviat. Space Environ. Med.* 1998; 69: 23-26.
29. Thornton W.E. Anthropometric changes in weightlessness / *Anthropometric Source Book; Technical Report RP 1024, N79-11735; NASA: Washington, DC, USA, 1978: I-1-I-102.*
30. Ершова Л.И., Ахуба Л.О., Сабекия Ж.Д., Мещерякова Л.М., Гапонова Т.В.

Риск лейкоцитзависимых тромбозов гиперагрегационного эритроцитарного генеза при истинной полицитемии. Вестн гематол. 2013; IX(4): 18.

31. Marshall-Goebel K., Laurie S.S., Alferova I.V., Arbeille P. et al. Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(11):e1915011. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15011.

32. Tarasova O.S., Kalenchuk V.U., Borovik A.S., Golubinskaya V.O., Delp M.D., Vinogradova O.L. Simulated Microgravity Induces Regionally Distinct Neurovascular and Structural Remodeling of Skeletal Muscle and Cutaneous Arteries in the Rat. *Front Physiol*. 2020; 11:675. doi: 10.3389/fphys.2020.00675.

33. Williams K.J, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998; 9(5):471-4. doi: 10.1097/00041433-199810000-00012.

34. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017; 39(6):573–580. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904.

35. Johnson H.M. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019; 21(9):66. doi: 10.1007/s11906-019-0972-5.

36. Stillman A.N., Moser D.J., Fiedorowicz J., Robinson H.M., Haynes W.G. Association of anxiety with resistance vessel dysfunction in human atherosclerosis. *Psychosom Med*. 2013; 75(6):537–544. doi: 10.1097/PSY.0b013e31829a0ae3.

37. Yang Y., Zhang E., Zhang J., Chen S. et al. Relationship between occupational noise exposure and the risk factors of cardiovascular disease in China: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(30):e11720. doi: 10.1097/MD.00000000000011720.

38. Li Y.H., Yu S.F., Gu G.Z., Chen G.S. et al. [Факторы, влияющие на показатели ЭКГ у рабочих, подвергающихся действию шума в сталелитейных и сталепрокатных цехах предприятий черной металлургии]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2016; 34(2):111–114. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.02.008. [кит.]

39. Fu X.Y. Adverse effect of noise on blood pressure. *Occup Health Emerg Res (Chinese)* 2005; 23:135–138.

40. Grant M.P., Jackson D.A., Topmiller J.L. Evaluation of Exposures to Metals and Noise in a Boat Maintenance. *HNE Report No. 2017-0127-3348*. CDC NIOSH Publishers, 2019: 56 P. <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2017-0127-3348.pdf> (accessed: 7.11.2022).

41. Takahashi K., Okumura H., Guo R., Naruse K. Effect of Oxidative Stress on Cardiovascular System in Response to Gravity. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):1426. doi: 10.3390/ijms18071426.

42. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956:511–540. doi: 10.1007/5584_2016_90.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках гранта Минобрнауки, Соглашение от «29» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1206.

Сведения об авторах

Нуриева Элина Фаридовна, студентка медицинского факультета, лаборант-исследователь. Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза Санкт-

Петербургского государственного университета, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(960)0882133, e-mail: 9063337140el@gmail.com

Хохлова Серафима Львовна, студентка медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(911)7037383, e-mail: st076078@student.spbu.ru

Коровин Александр Евгеньевич, доцент, д.м.н., профессор кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +79046035192, e-mail: korsyrik@mail.ru

Благинин Андрей Александрович, д.м.н., д.п.н., профессор, заведующий кафедрой авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург, e-mail: blaginin60@yandex.ru

Клевцова Елена Владимировна, медицинский психолог Центральной клинической больницы Гражданской авиации тел.: +7-921-565-70-01 e-mail: medguga@mail.ru

Куликов Григорий Сергеевич, Санкт-Петербургский государственный университет, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университет. наб., д. 7–9, тел.: +79118418030, e-mail: cool_i_kov@mail.ru.

Пилипенко Дарья Тарасовна, Санкт-Петербургский государственный университет, Лаборатория микроангиопатических механизмов атерогенеза, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, тел.: +79119141657, e-mail: darya_55@inbox.ru

Садырина Татьяна Леонидовна, заведующая отделением медицинских обследований и врачебно-летней экспертизы Центральной клинической больницы Гражданской авиации тел.: +79062265322, e-mail: medguga@mail.ru

Соболевская Полина Анатольевна, врач-аллерголог-иммунолог, сертифицированный исследователь-патофизиолог, научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета и лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ; e-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215).

Товпеко Дмитрий Викторович, младший научный сотрудник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, научный сотрудник медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: tovpeko.dmitry@gmail.com. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Федоткина Тамара Викторовна, к.б.н., доцент, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Ведущий научный сотрудник лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ; e-mail: t.v.fedotkina t.v.fedotkina@gmail.com. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215).

Чурилов Леонид Павлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), зам. руководителя лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет. Ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии; e-mail: l.churilov@spbu.ru. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215).

УДК: 616.441+616.5

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ: ПСОРИАЗ, ВИТИЛИГО, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

А.А. Осмоналиева, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,
svetlanastroeva@mail.ru

Аннотация. Изучен катамнез 315 пациентов г. Санкт-Петербурга (234 женщины и 81 мужчина) с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и различными кожными заболеваниями иммунопатологического генеза: псориазом – 106 человек (возраст – $46,9 \pm 1,3$ г.); витилиго – 31 человек (возраст $38,4 \pm 3,0$ г.); атопическим дерматитом – 178 человек (возраст $31,9 \pm 1,1$ г.). Контроль – 101 пациент (78 женщин и 23 мужчины; возраст – $44,7 \pm 0,8$ г.) с АИТ, но без кожных болезней. Распространенность атопического дерматита (2,04%), псориаза (1,26%) и витилиго (0,98%) среди лиц с АИТ не превышала их показатели среди общей популяции. Самый высокий ИМТ Кетле ($28,6 \pm 0,9$) был у лиц с АИТ и псориазом (холестерин составил у них $5,7 \pm 0,2$ мм/л, коэффициент атерогенности – $3 \pm 0,2$). Более низкие ИМТ ($23,9 \pm 1,3$) и коэффициент атерогенности ($2,03 \pm 0,3$) были у лиц с АИТ и витилиго. Самый высокий титр АТ к ТГ ($191,8 \pm 32,04$ МЕ/мл, в контроле – $65,0 \pm 20$ МЕ/мл) имели лица с АИТ и псориазом, самый высокий титр АТ к ТПО ($289,9 \pm 70$ МЕ/мл, в контроле – $103,6 \pm 30,4$ МЕ/мл) – пациенты с АИТ и витилиго. Меньшие титры АТ к ТГ и АТ к ТПО ($36,4 \pm 13,33$ и $107,6 \pm 27,2$ МЕ/мл соответственно) были у лиц с АИТ и атопическим дерматитом. Семейный сахарный диабет 2-го типа чаще выявлялся при АИТ и псориазе (46,2%) и при АИТ с атопическом дерматите (48,3%); у них были повышены уровни инсулина, глюкозы и показатели НОМА-теста. Лечение пациентов с АИТ и перечисленными кожными болезнями адекватными дозами тиреоидных гормонов в ряде случаев улучшало течение дерматологических форм патологии. Все лица с иммунопатологическими кожными болезнями нуждаются в исследовании функции щитовидной железы, жирового и углеводного обменов (Рис. 11; табл. 1; библи.: 18 ист.).

Ключевые слова: анти tiroидные (анти тиреоидные) аутоантитела; атопический дерматит; аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит); витилиго; пролактин; псориаз; тиреоидит (тиреоидит) Хашимото (Хасимото); тиреоидные (тиреоидные) гормоны.

THYROID AND IMMUNOPATHOLOGICAL SKIN DISEASES: PSORIASIS, VITILIGO, ATOPIC DERMATITIS

A.A. Osmonaliev, Yu.I. Stroe, L.P. Churilov

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia,
svetlanastroeva@mail.ru

Abstract. The catamnesis of 315 patients in St. Petersburg (234 women and 81 men) with autoimmune thyroiditis (AIT) and various immunopathological skin diseases was studied: 106 people had psoriasis (age 46.9 ± 1.3 years); 31 people had vitiligo (age 38.4 ± 3.0); 178 people had atopic dermatitis (age 31.9 ± 1.1). Control group – 101 patients (78 women and 23 men; age – 44.7 ± 0.8) had AIT, but did not have dermatological diseases. The prevalence of atopic dermatitis (2.04%), psoriasis (1.26%) and vitiligo (0.98%) among people with AIT did not exceed their indicators among the general population. Individuals with AIT and psoriasis had the highest Quetelet's body mass index (BMI) (28.6 ± 0.9), their cholesterol level was 5.7 ± 0.2 mm/l, with atherogenicity index 3.0 ± 0.2 . Individuals with AIT and vitiligo had lower BMI (23.9 ± 1.3) and

atherogenicity index (2.03 ± 0.30). Patients with AIT and psoriasis had the highest concentration of AT to TG (191.8 ± 32.0 IU/ml, in the control – 65.0 ± 20.0 ME/ml), Patients with AIT and vitiligo had the highest level of AT to TPO (289.9 ± 70.0 IU/ml, in the control – 103.6 ± 30.4 IU/ml). Individuals with AIT and atopic dermatitis had lower concentrations of AT to TG and AT to TPO (36.4 ± 13.3 and 107.6 ± 27.2 IU/ml, respectively). Familial type 2 diabetes mellitus was more often detected in group of patients with AIT and psoriasis (46.2%), and in AIT with atopic dermatitis (48.3%); they had elevated levels of insulin, glucose and parameters of HOMA-IR. Treatment of patients with AIT and dermatoses with adequate doses of thyroid hormones in some cases improved the course of dermatoses. All persons with autoimmune dermatoses need to investigate the function of the thyroid gland, fat and carbohydrate metabolism (Figures: 11.; table 1; bibliography: 18 refs).

Keywords: antithyroid autoantibodies; atopic dermatitis, autoimmune thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis; prolactin; psoriasis: thyroid hormones; vitiligo.

Введение

Аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), проявляющееся в двух формах, в частности, в виде аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото и болезни фон Базедова-Грейвса, широко распространено в медицинской практике. В настоящее время оно причисляется к социальным болезням. Особенно распространен АИТ. В России его частота достигает 45 на 1000 населения. АИТ в 5–10 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин [1]. АИТ коморбиден с широким спектром разнообразной аутоиммунной патологии. Одним из органов, который ярко демонстрирует широкий спектр симптомов болезни, является кожа. Кожа – пограничный и самый большой орган человеческого тела, который составляет 1/6–1/7 его объема! Не удивительно, что кожа во многом может предопределять варианты и формы разнообразной внутренней патологии [10].

У гормонов ЩЖ есть рецепторы в каждой клетке организма, в том числе и в клетках кожи. Они играют ключевую роль в эмбриональном развитии кожи млекопитающих, а также в поддержании нормальной функции взрослой кожи. Эти гормоны стимулируют потребление кислорода эпидермисом, синтез белка в нем, обновление его клеток, регулируя толщину рогового слоя [6]. В исследованиях тканевых культур с использованием суррогатов для экспрессии ДНК было показано, что тиреоидные гормоны стимулируют рост как эпидермальных кератиноцитов, так и дермальных фибробластов [5]. Кроме того, эти гормоны необходимы как для запуска, так и для поддержания роста волос и нормальной секреции кожного себума – секрета, состоящего из натуральных эфиров и жирных кислот, выделяемого сальными железами кожи (отсюда – термин «себоррея»).

Так как кожа излучает тепло и обладает способностью к перспирации (потению), то именно она является важнейшим органом физиологической терморегуляции, где тиреоидные гормоны регулируют теплопродукцию [4]. По сути, во всех заболеваниях ЩЖ непременно участвует кожа, что отражается на её функции и внешнем виде [2, 5]. Некоторые дерматологические проявления могут быть первыми симптомами заболеваний ЩЖ. АИТ Хасимото нередко ассоциируется с различными дерматологическими формами патологии, в частности с псориазом, витилиго, атопическим дерматитом [3], поскольку две первые являются аутоиммунными заболеваниями, а атопический дерматит связан с функцией Th2-лимфоцитов, как и

некоторые IgG4-зависимые формы воспаления ЩЖ. Однако литературные данные о такой ассоциации достаточно противоречивы, к тому же эти иммунопатологические болезни кожи до настоящего времени с точки зрения их лечения и прогноза – камень преткновения дерматологии и заслуживают пристального внимания медиков и в силу весьма широкого их распространения (Рис. 1).

Кожные проявления дисфункции ЩЖ можно разделить на три категории: 1) зависящие от прямого действия тиреоидных гормонов на кожу; 2) косвенно связанные с действием тиреоидных гормонов на внекожные ткани; 3) аутоиммунное поражение кожи, коморбидное с дисфункцией ЩЖ аутоиммунного происхождения [8].

У пациентов с аутоиммунным заболеванием ЩЖ, как при пониженной (гипотироз в исходе АИТ), так и при повышенной её функции (гипертироз при болезни фон Базедова–Грейвса) из-за генерализованного, либо локального скопления гликозаминогликанов наблюдается утолщение кожи, причём при гипертирозе такую дермопатию из-за особенностей ее локализации (в области передней поверхности голеней) называют «претибиальной микседемой» [9, 11]. Но, поскольку накопление гликозаминогликанов при гипотирозе происходит, по сути, по всему организму (микседема), то более точным для случая локальных гипертироидных проявлений является новый термин – «тироидная дермопатия» [10].

Кожные заболевания, связанные с поражением ЩЖ, можно разделить на две основные группы: 1) дермопатии, связанные в основном с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, имеющие иммунопатологическую природу, такие как меланодермия, витилиго, поражения кожи в структуре коморбидных с аутоиммунными тиропатиями синдрома Шёгрена и других системных аутоиммунных заболеваний, алопеция, иммунобуллезные заболевания кожи, ее поражения при атопических и IgG4-зависимых болезнях, иммунодефицитах, в частности синдроме Ди Джорджи



Рис. 1. Геоэпидемиология псориаза [<https://bez-psoriaza.ru/pub/arti/psor-google-statistic.png>]. Чем темнее оттенок синего – тем выше региональная заболеваемость.

[12]; 2) дисгормональные дерматиты, зависящие от характера поражений ЩЖ и собственно ее дисфункции, при которых эволюция и исход кожного заболевания в большинстве случаев зависят от нормализации тироидного статуса – микседема, ониходистрофия, гипо- и гипергидроз, ксантомы, каротинодермия, ладонно-подошвенная кератодермия и др. [13].

Цель работы: исследовать иммунопатологические болезни кожи (псориаз, витилиго и атопический дерматит) у жителей Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото, и охарактеризовать взаимодействие этих болезней.

Материал и методы. Был изучен анамнез 315 пациентов (234 женщины и 81 мужчина) с АИТ Хасимото и дерматологической патологией (псориаз, витилиго, атопический дерматит). Среди них 106 лиц страдали АИТ и псориазом, 31 – АИТ и витилиго, 178 – АИТ и атопическим дерматитом. Средний возраст пациентов с АИТ и псориазом составил $46,9 \pm 1,3$ года, с АИТ и витилиго – $38,4 \pm 3,0$ года, с АИТ и атопическим дерматитом – $31,9 \pm 1,1$ года. Контрольную группу составили 101 пациент с АИТ, но без дерматологической патологии (78 женщин и 23 мужчин) в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст – $44,7 \pm 0,8$ года). Среди 315 пациентов с иммунопатологическими болезнями кожи были 12 человек (3 юношей и 9 девушек), страдавшие ожирением с розовыми стриями (синдром Симпсона–Пейджа) с избыточной массой тела различной степени.

Методами исследования пациентов были следующие: анамнез, физикальное обследование с антропометрией (измерялись рост, масса тела, окружность талии, вычислялся ИМТ по А. Кетле), проводился анализ истории болезни. Изучены клинико-лабораторные и инструментальные данные: клинический (в частности, уровень лимфоцитов и средний объем эритроцитов – MCV) и биохимический (липидограмма, мочевиная кислота) анализы крови, сывороточные уровни тиротропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тетраiodтиронина (св. Т4), антител к тироглобулину (АТ-ТГ), к тиропероксидазе (АТ-ТПО) и к рецепторам ТТГ (АТ к РТТГ), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), инсулина и глюкозы (с определением индекса инсулинорезистентности – НОМА-теста).

Статистическая обработка полученных результатов и построение диаграмм осуществлялось на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. Для сравнения количественных признаков между группами ввиду нормального распределения каждого исследуемого признака использовался t-критерий Стьюдента. Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Результаты. По полученным нами данным, распространенность иммунопатологических кожных заболеваний – псориаза, витилиго и атопического дерматита – среди петербуржцев, страдающих АИТ Хасимото, составила: для атопического дерматита – 2,04%, псориаза – 1,26%, витилиго – 0,98%, что фактически не превышало подобные показатели среди жителей Санкт-Петербурга.

Результаты исследования всех пациентов с АИТ и иммунопатологическими кожными болезнями представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и иммунопатологическими кожными заболеваниями

Показатель	Контроль	Псориаз	Витилиго	Атопический дерматит
Число пациентов	101	106	31	178
Мужчины (М)	23	27	7	47
Женщины (Ж)	78	79	24	131
Соотношение Ж: М	3,4:1	2,9:1	3,4:1	2,7:1
Средний возраст, гг.	44,7±0,8	46,9±1,3*	38,4±3,0*	31,9±1,1*
ИМТ	27,2±0,7	28,0±0,8	23,9±1,3*	24,46±0,42*
К-ра Дюпюитрена, %	77,2	85,8	64,5%	74,2
Насл. по СД 2-го типа, %	38,6	47,2	38,7%	48,3
Артер. гипертензия, %	21,8	30,2	–	17,9
Холестерин, ммоль/л	6,6±0,14	5,7±0,2	5,79±0,49*	5,32±0,09*
Коэф. атерогенности	2,70±0,16	3,0±0,2	2,72±0,63*	2,87±0,15
Мочевая к-та, мкмоль/л	348,2±37,6	342,5±16,7	303,6±30,1	295,87±16
Инсулин, мкЕд/мл	11,0±1,52	16,2±4,5*	8,42±0,01*	17,2±3,42
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,26	6±0,7	5,56±0,53	5,22±0,09
НОМА-тест	2,64±0,7	4,32±0,8*	2,08±0,9*	4,48±1,11*
ТТГ, мЕд/л	2,9±1,02	2,8±0,4	3,54±0,64	2,86±0,57
Св. Т3, пмоль/л	4,9±0,9	4,2±0,1	3,94±0,33	5,2±0,74
Св. Т4, пмоль/л	14,1±2,0	13,9±1,2	12,88±0,95*	14,3±1,48
АТ к ТГ, МЕ/мл	65,0±20,1	195,2±148*	19,49±7,2*	35,77±13,3*
АТ к ТПО, МЕ/мл	103,6±30,4	175,8±52,8*	289,89±70*	105,87±27
АТ к РТТГ, МЕ/л	3,1±1,09	1,1±0,5*	0,33±0,01*	1,22±0,19*
Пролактин, мкМЕ/мл	314,3±29,9	303±21,8	345,9±52,8	383,2±52,8
Кортизол, нмоль/л	368,7±25,1	398,7±37,7	401,93±166	398,4±24,4
Лимфоциты, %	37,7±2,1	34,9±1,5*	35,53±1,46	37,41±0,78
MCV, fL	88,42±0,71	82±0,52*	82,7±2,27*	87,17±0,44

*) Разница с контрольной группой статистически достоверная ($p < 0,1-0,001$)

Подавляющее большинство пациентов с АИТ страдало гипотирозом различной степени тяжести и предъявляло жалобы, обусловленные гипофункцией ЩЖ: на сонливость, утомляемость, зябкость, сухость кожи, гиперкератоз локтей, пастозность лица, отечный фестончатый язык, прикусы отёчных щёк (симптом Строева).

Показано, что у лиц с псориазом одним из основных патогенетических звеньев в иммунных изменениях является поляризация цитокинового профиля по пути Th1-типа. При этом, наряду с повышением уровня ИЛ-1, 2, 6, 7, 8, ИНФ-гамма, ведущую роль в развитии псориазического аутоиммунного воспаления играет повышение уровня ФНО-альфа. Большое значение имеет гиперреактивность рецепторов ИЛ-22 в пределах псориазических бляшек, обуславливающая слишком сильный ответ эпидермиса на производимый Т-лимфоцитами его основной стимулятор

регенерации – ИЛ-22 [14]. Псориаз обычно протекает на фоне дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, снижения супрессорной функции Treg-лимфоцитов и последующей гиперпродукции сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ряда физиологически активных веществ [15].

Наши пациенты из группы АИТ и псориаза страдали проявлениями классического бляшечного, реже – каплевидного и гнойничкового вариантов (Рис. 2). Высыпания характеризовались четко очерченными эритематозными бляшками с крупными поверх них чешуйками. При наличии бляшек в видимых частях лица (локти, волосистая часть головы) пациенты, особенно подростки, были замкнуты, малообщительны, стеснялись бывать в общественных местах, не посещали уроков физкультуры. Псориатический артрит был у 3, псориаз ногтей – у 3, псориаз кожи головы – у 1, генерализованная форма псориаза – у 1, мигрирующий псориаз – у 1 пациента, прочие имели различными формами псориаза кожи вплоть до пустулезной. Самой юной пациентке с АИТ и псориазом было 6 лет. В группе пациентов с АИТ и псориазом отмечалась самая высокая частота артериальной гипертензии (30,2%) и начальных признаков контрактуры Дюпюитрена (85,8%) как маркера наследственного СД 2-го типа [9].

В литературе описаны многочисленные аутоиммунные заболевания в сочетании с витилиго, в том числе заболевания ЩЖ, сахарный диабет, пернициозная анемия, псориаз. Среди них аутоиммунное заболевание ЩЖ было наиболее часто выявляемым сопутствующим заболеванием. Примерно 20% пациентов с витилиго имеют, по крайней мере, одно коморбидное аутоиммунное заболевание [15]. Среди них аутоиммунная патология ЩЖ наблюдается с распространенностью до 34%. Имеются данные о связи между витилиго и АИТ с раннего возраста. Риск заболевания ЩЖ при детском витилиго является спорным. Так, в одном из исследований только у четырех из 50 (8%) детей и подростков был обнаружен повышенный уровень анти tiroидных аутоантител к ТПО, и лишь у одного – к ТГ, зато у всех были обнаружены ультразвукографические признаки, характерные для АИТ. Поскольку начало витилиго обычно предшествует АИТ, детям и подросткам с витилиго, особенно девочкам и лицам с генерализованным вульгарным витилиго,



Рис. 2. Варианты псориаза у пациентов с АИТ (собственные наблюдения).

предлагается ежегодно проходить скрининг функции ЩЖ и анти tiroидных аутоантител, чтобы содействовать ранней диагностике и своевременному началу терапии возможного, еще субклинического, заболевания [16]. У тайских пациентов, страдающих витилиго, в сыворотке крови идентифицируются многочисленные антитела к антигенам пигментных клеток и антигенам непигментных клеток [17]. Был также обнаружен ряд аутоантигенов меланоцитов – мишеней при витилиго, включая тирозиназу, родственные тирозиназе белки 1 и 2, а также белок меланосомного матрикса, фактор транскрипции меланоцитов (SOX10), и рецептор MCHR1. Также у пациентов с АИТ и витилиго наблюдались изменения в клеточном иммунитете, отмечались лимфоцитарная инфильтрация, дермальные меланофаги, дегенеративные изменения меланоцитов, вакуолизация базальных клеток. Кроме того, были обнаружены CD8+T клетки антимеланоцитарной специфичности в периферической крови больных витилиго, и их число может коррелировать с активностью заболевания (Рис. 3).

Наши пациенты из группы АИТ и витилиго предъявляли жалобы на наличие депигментированных пятен в различных областях без клинических признаков воспаления, но беспокоящих в эстетическом плане, на очаговое обесцвечивание волос головы, ресниц и кожи. Самым юным нашим пациентом, страдающим АИТ в сочетании с витилиго, был мальчик Т. П-ов, 4 лет. У одного пациента с 30-летним страданием АИТ витилиго на коже передней поверхности шеи возникло в возрасте 75 лет (Рис. 4).

Атопический дерматит, неточно именуемый в англоязычной литературе как «атопическая экзема», является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся интенсивным зудом и рецидивирующими экзематозными поражениями. На сегодняшний день атопический дерматит поразил не менее 230 миллионов человек во всем мире и служит ведущей причиной кожных заболеваний [18]. Пациенты с атопическим дерматитом подвержены более высокому риску множественных аутоиммунных заболеваний, включая очаговую алопецию, целиакию, болезнь Крона, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, язвенный колит, IgG4-зависимые аутоиммунопатии и витилиго [3, 12]. В большинстве случаев, заболевание начинается в младенчестве.

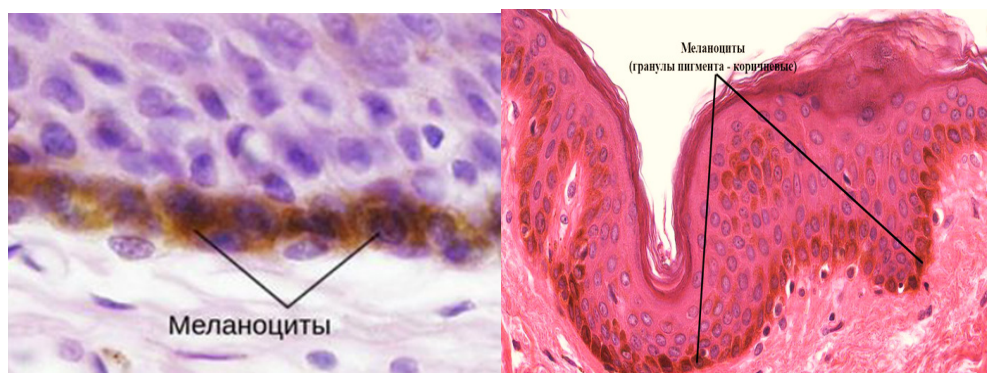


Рис. 3. Гистоморфология кожи в норме и при витилиго (обеднённые пигментом меланоциты, лимфоцитарная инфильтрация) [https://cs10.pikabu.ru/post_img/2020/09/19/8/160052211111356]



Рис. 4. Варианты витилиго у пациентов с АИТ (собственные наблюдения).

При atopическом дерматите центральным механизмом заболевания считается ответ аутореактивных Th-клеток как результат перекрестной реактивности или сенсibilизации *de novo* вместе с нарушением кожного барьера. Было показано, что у пациентов с atopическим дерматитом Т-клетки обитают в коже, а лимфоциты, выделенные из воспаленной кожи, реагируют на аллергены окружающей среды. Инфильтрирующие кожу Т-клетки представляют собой в основном Т-хелперы. Их дифференцировка при остром atopическом дерматите смещена в сторону Th 2-го типа, запускающих анафилактические реакции. Но увеличение Th 1-го типа при хронических поражениях atopический дерматит также наблюдается и может быть результатом Т-клеточных ответов на аутоантигены с развитием не анафилактических, в частности, клеточных и цитотоксических реакций [13].

Обследованных нами пациентов с АИТ и атопическим дерматитом, как правило, беспокоили зуд и ксеродерма (сухость вплоть до трещин кожи), её лихенификация (утолщение и увеличение кожных отметин) и экзематозные (воспалительные) поражения (Рис. 5).



Рис. 5. Варианты АД у пациентов с АИТ (собственные наблюдения).

Из таблицы 1 следует, что самыми молодыми оказались лица, страдающие атопическим дерматитом ($31,9 \pm 1,1$ года), что характерно для этой формы патологии. При всех изученных нами дерматологических болезнях над мужчинами численно преобладали женщины (в 2,7– 3,4 раза), что типично для аутоиммунных заболеваний.

Самый высокий ИМТ ($28,6 \pm 0,9$) оказался у лиц с АИТ и псориазом (Рис. 6).

Уровень холестерина составил у них $5,7 \pm 0,2$ мм/л, коэффициент атерогенности А.Н. Климова – $3 \pm 0,2$. Меньшие цифры ИМТ ($23,9 \pm 1,3$) и коэффициента атерогенности ($2,03 \pm 0,3$) были у лиц с витилиго (Рис. 7).

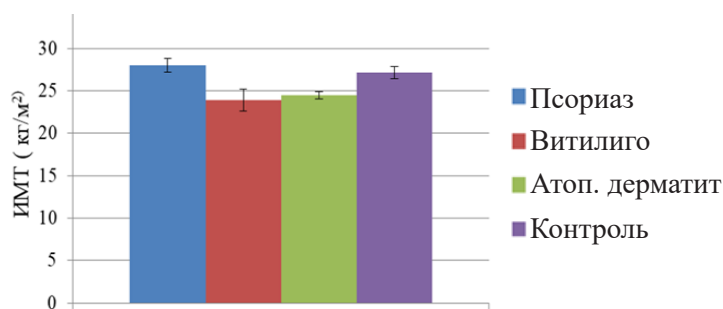


Рис. 6. Индекс массы тела у пациентов с АИТ в сочетании с иммунопатологическими кожными заболеваниями.

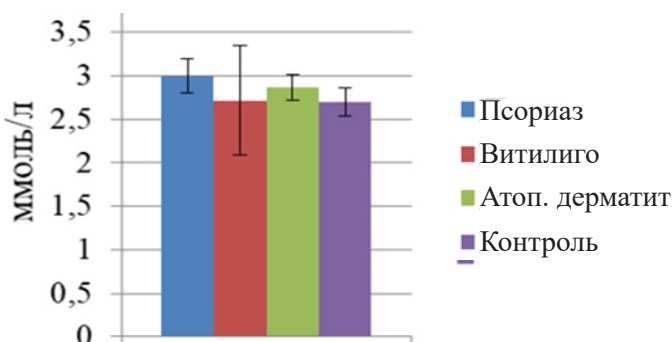


Рис. 7. Коэффициент атерогенности А.Н. Климова у пациентов с АИТ и иммунопатологическими кожными заболеваниями.

Семейный сахарный диабет 2-го типа чаще выявлялся при псориазе (46,2%) и атопическом дерматите (48,3%). У них также были повышены цифры инсулина, глюкозы и НОМА-теста (соответственно: $16,2 \pm 4,5$ мкЕД/мл, $6,0 \pm 0,7$ мм/л, $4,32 \pm 1,9$ при псориазе и $17,2 \pm 3,42$ мкЕД/мл, $5,3 \pm 0,1$ мм/л, $4,3 \pm 1,1$ – при атопическом дерматите).

Самый высокий уровень ТТГ имели лица с витилиго ($3,6 \pm 0,66$ мкМЕ/мл), самый низкий (не отличавшийся от контроля) – лица с псориазом ($2,9 \pm 0,4$ мкМЕ/мл) и атопическим дерматитом ($2,9 \pm 0,56$ мкМЕ/мл), т.е. при всех изученных нами кожных болезнях гипотироз был более выражен, чем в контрольной группе лиц с АИТ без дерматологической патологии (Рис. 8).

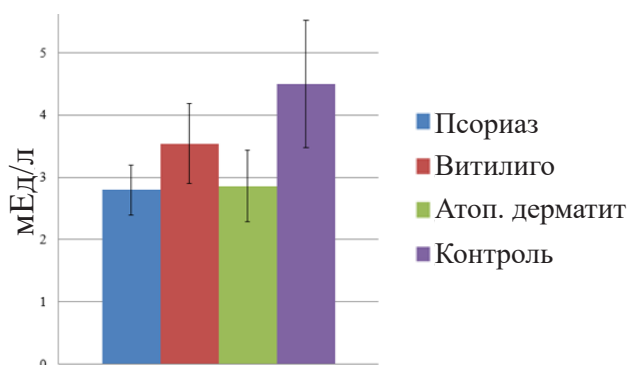


Рис. 8. Уровень ТТГ у лиц с АИТ в сочетании с иммунопатологическими кожными заболеваниями.

Максимальный уровень АТ к ТГ ($191,8 \pm 32,0$; в контроле – $65,0 \pm 20,0$ МЕ/мл) был отмечен нами при псориазе, а самый высокий уровень АТ к ТПО ($289,9 \pm 70,0$; в контроле – $103,6 \pm 30,4$ МЕ/мл) – при витилиго. Самый низкий уровень АТ к ТГ и АТ к ТПО ($36,4 \pm 13,33$ и $107,6,39 \pm 27,2$ МЕ/мл соответственно) имели лица с атопическим дерматитом.

Самый высокий уровень ПРЛ обнаружен при атопическом дерматите – $370,7 \pm 32,7$ мЕд/л, в контроле он составил $314,3 \pm 29,9$, при псориазе – $303 \pm 21,8$, при витилиго – $345,9 \pm 52,8$ мЕд/л (Рис. 9). У 16 человек (4 юноши и 12 девушек) с гиперпролактинемией при МРТ с контрастированием была выявлена аденома гипофиза – пролактинома.

■ Псориаз ■ Витилиго ■ Атоп. дерматит ■ Контроль

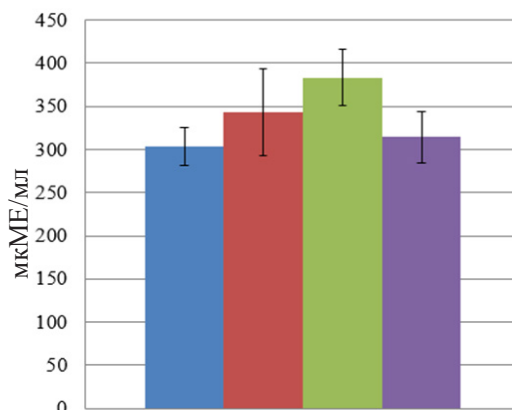


Рис. 9. Уровни пролактина у обследованных лиц с АИТ и иммунопатологическими кожными заболеваниями.

Уровень КЗ в контроле составил $368,7 \pm 25,1$, при псориазе – $398,7 \pm 37,7$, при витилиго – $401,9 \pm 148,9$, а при атопическом дерматите – $398,4 \pm 24,4$ нМ/л. Статистически значимых различий уровня КЗ между группами с этими кожными болезнями не выявлено (Рис. 10).

■ Псориаз ■ Витилиго ■ Атоп. дерматит ■ Контроль

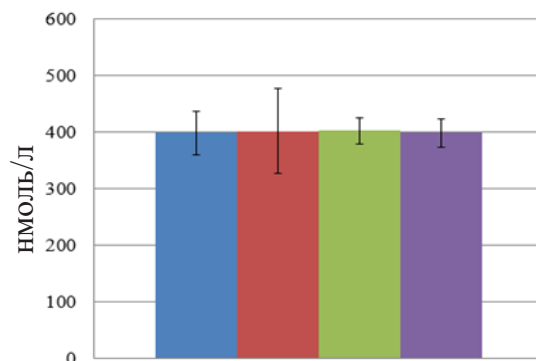


Рис. 10. Уровни кортизола у обследованных лиц с АИТ и иммунопатологическими кожными заболеваниями.

В зависимости от тяжести выявленного гипотироза все пациенты получали левотироксин (от 50 до 175 мкг/сут.). При наличии высокой ГПРЛ и признаков аденомы гипофиза на МРТ одновременно с левотироксином назначались препараты агонистов дофамина (каберголин или достинекс). У лиц с избыточной массой тела использовалась диета №9 (по Певзнеру), а при булимии (в частности, при синдроме Симпсона-Пейджа) – бигуаниды (глюкофаж, сиофор, или метформин в адекватных дозах). Своевременная терапия пациентов с АИТ оптимальными дозами тиреоидных гормонов (эутирокса или левотироксина) в ряде случаев улучшала течение и оптимизировала прогноз коморбидных с АИТ иммунопатологических заболеваний кожи (Рис. 11).



Рис. 11. Эффект левотироксина у 6-летней девочки с АИТ и псориазом, резистентным к прочей терапии. До лечения левотироксином (слева) и спустя 2 месяца его приема (справа). Собственное наблюдение.

Заключение. Распространенность псориаза, витилиго и АД среди лиц Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото, не превышала её показатели в местной популяции в целом. Выявить существенную взаимосвязь между АИТ Хасимото и исследованными кожными заболеваниями у пациентов не удалось. Однако более высокая напряженность антитиреоидного аутоиммунитета, по данным уровней антитиреоидных аутоантител и пролактина, наблюдалась при АИТ в сочетании с витилиго, при этом у лиц с АИТ, коморбидным с псориазом и витилиго, отмечены более глубокие расстройства липидного и углеводного обменов, по сравнению с лицами, страдающими АИТ, коморбидным с атопическим дерматитом.

В ходе анализа их клинико-лабораторных данных между этими тремя группами и контрольной группой больных были выявлены статистически значимые различия по индексу массы тела, уровням АТ к ТПО, АТ к ТГ и пролактина. При изученных иммунопатологических кожных болезнях гипотироз был более выраженным, чем у лиц с АИТ без кожной патологии.

Лечение АИТ левотироксином в большинстве случаев улучшало течение сопутствующих дерматологических иммунопатологических болезней. Так, в 4 случаях АИТ и псориаза на фоне приёма левотироксина развилась его ремиссия. Мы связываем это с ускорением обновления клеток эпидермиса под влиянием гормонов ЩЖ и с их иммуномодулирующим действием на проявления аутоиммунитета, зависящим от персистенции лимфоидных аутореактивных клонов и гиперпролактинемии.

Следовательно, у всех пациентов с иммунопатологическими заболеваниями кожи, в частности, с псориазом, витилиго и атопическим дерматитом рекомендуется

исследовать функцию ЩЖ, а также липидный и углеводный обмена в целях раннего выявления АИТ Хасимото, гипотироза, формирования групп риска по метаболическому синдрому и своевременного начала тироксинотерапии по показаниям.

Список источников

1. Ахметгареева А. Р. и др. Особенности антигироидного аутоиммунитета при болезни Хасимото. Здоровье—основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. СПб.; ЭЛБИ; 2016.
2. Владимиров В. В. Современные методы лечения псориаза. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. СПб.; Изд-во ДЕАН; 2002.
3. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. с соавт. М. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020.
4. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита. М.; Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2010.
5. Осмоналиева А.А. Псориаз и аутоиммунный тиреоидит. Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины». СПб.; 2022: 105-106.
6. Осмоналиева А.А. Аутоиммунная патология кожи при тиреоидите Хасимото. Материалы XXV международной медико-биологической конференции молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». СПб.; 2022: 216-217.
7. Прошутинская Д.В., Бутарева М.М., Иноятова Л.А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых. М.; Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013.
8. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.; ЭЛБИ; 2004.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А., Садов С.А. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома. Материалы II научно-практического конгресса «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы». СПб.; 2012; ч. 1: 516–9.
10. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Кожа и щитовидная железа. Актуальные вопросы современной косметологии. Материалы научной конференции «Косметологические чтения в Институте Красоты на Гороховой» под ред. А.П. Щербо. СПб.; 2012: 142-165.
11. Терлецкий О. В. Психологическая характеристика и психофармакотерапия больных псориазом. СПб.; СОТИС; 2011
12. Терлецкий О. В., Разнатовский К. И., Григорьев Г. И. Псориаз. Руководство по диагностике и терапии разных форм псориаза и псоритического артрита: монография. СПб. ; Изд-во ДЕАН; 2014.
13. Sañas C., Bonilla-Abadía F., Anaya J., Tobón G. Is primary hyperparathyroidism a pathogenic factor in some conditions mediated by B lymphocytes hyperactivity, Spain. Med Hypotheses. 2013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643707/> (accessed 15.04.2022).
14. Churilov L.P., Stroev Y.u. I., Mudzhikova O.M. Ageing, thyroid and autoallergy: new insight into pathogenesis and treatment. Wiener Klinische Wochenschrift (Springer). Bd.; 2009; 70-71.

15. Safer J.D. Thyroid Hormone Action on Skin. *Dermato-Endocrinol.* 2011.; 2: 111–114.
16. Uncu S., Yaylı S., Bahadır S., Okten A., Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. Turkey. *Int J Dermatol.* 2011 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244381/> (accessed 10.04.2022).
17. Vachiramon V., Harnchoowong S., Onprasert W., Chanprapaph K. Prevalence of Thyroid Abnormalities in Thai Patients with Vitiligo, Thailand. *BioMed Research International.* 2017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362715/> (accessed 31.03.2022).
18. Walter A. Swedish Registry Study Finds Atopic Dermatitis Significantly Associated with Autoimmune Diseases, Great Britain. *Medscape Medical News.* 2021. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/943589#vp_1 (accessed 07.04.2022).

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

Сведения об авторах:

Осмоналиева Асел Анарбековна, клинический ординатор, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: st059096@student.spbu.ru

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elrach@mail.ru

УДК: 616.441+616.056.52: 616-08-039.73

РЕДУКСИН В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

А. Г. Расулева, Л.П. Борисова (Крук), Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,
rasulevaalina97@mail.ru

Аннотация. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – ведущая причина гипотироза. Его важный симптом – прибавка массы тела – так называемое «гипотироидное ожирение», что является основной жалобой таких пациентов, особенно женщин, которые нередко прибегают к произвольному лечению аноректиками. Гипотироидное ожирение комбинированное, вторичное и обусловлено не столько накоплением в организме жиров, сколько генерализованным отеком – микседемой. Нередко сочетающийся с гипотирозом метаболический синдром также влияет на ИМТ пациентов. Наш анализ динамики ИМТ у 72 тучных пациентов с АИТ (60 женщин и 12 мужчин) при монотерапии левотироксином и диетой показал недостаточное его снижение даже по достижении эутироза, особенно

у лиц с коморбидным ожирением с розовыми стриями. Поэтому 27 таких пациентов на протяжении 1–12 месяцев одновременно с левотироксином получали редуксин (сIBUTРАМИН) с учетом всех противопоказаний к препарату в дозе от 0,01 до 0,015/сутки. Эффект приема редуксина оказался неоднозначными: от потери массы тела лишь в 1 случае до 20 кг вплоть до слабого или даже полного отсутствия его эффекта. Редуксин, по-видимому, не может служить средством выбора в лечении гипотироидного ожирения (Рис. 5; библиография 17 ист.).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит) Хасимото, гипотироз (гипотиреоз), ИМТ, левотироксин, метаболический синдром, микседема, ожирение, редуксин, сIBUTРАМИН, синдром Симпсона-Пейджа, тиреоидные (тиреоидные) гормоны.

REDUXIN FOR THERAPY OF OBESITY IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS

A.G. Rasuleva, L.P. Borisova (Kruk), Yu.I. Stroev, L.P. Churilov

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, rasulevaalina97@mail.ru

Abstract. Hashimoto's autoimmune thyroiditis (AIT) is the leading cause of hypothyroidism. Its important symptom is weight gain – the so-called “hypothyroid obesity”, which is the main complaint of such patients, especially women, who often resort to arbitrary treatment with Reduxin. Hypothyroid obesity is combined, secondary and is caused not so much by the accumulation of fats in the body as by generalized edema – myxedema. Often combined with hypothyroidism, the metabolic syndrome also affects the BMI of patients. Analysis of the dynamics of BMI in 72 obese patients with AIT (60 women and 12 men) with levothyroxine monotherapy and diet showed its insufficient reduction even after reaching euthyroidism, especially in people with comorbid obesity with pink striae. Therefore, 27 such individuals received Reduxin (sibutramine) simultaneously with levothyroxine for 1–12 months, taking into account all contraindications to the drug at a dose of 0.01 to 0.015/day. The effect of taking Reduxin turned out to be ambiguous: from weight loss to 20 kg in only 1 case, up to a weak or even complete absence of its effect. Reduxin cannot serve as a drug of choice in the treatment of hypothyroid obesity (Fig. 5; bibl. 18 refs).

Keywords: autoimmune thyroiditis (thyreoiditis) Hashimoto, hypothyroidism (hypothyreoidism), BMI, levothyroxine, metabolic syndrome, myxedema, obesity, Reduxin, sibutramine, Simpson-Page syndrome, thyroid (thyreoid) hormones.

Около 2,1 миллиарда человек в мире страдают ожирением. Среди развитых государств лидером по избыточной массе тела выступают США (67,4% жителей), в Европе первое место занимает Великобритания (63,6%) [6]. Ожирение является одной из ведущих причин инвалидности и смертности [15]. Несмотря на огромное количество научных исследований по проблеме ожирения, различных диетических предписаний и множество аноректиков для его устранения, частота ожирения продолжает прогрессивно нарастать и до сих пор остается своеобразной «terra incognita» и камнем преткновения для врачей различных специальностей.

Огромное число исследований посвящены в основном первичному, алиментарному, ожирению, в то время как вопрос о вторичном, симптоматическом, ожирении, в частности, при гипотирозе в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото изучен недостаточно. Ожирение – важная проблема подросткового периода, когда на первое место среди всех причин избыточной массы тела выходит

самое частое эндокринно-обменное заболевание подростков – синдром Симпсона-Пейджа (ожирение с розовыми стриями), которое практически всегда сопровождается АИТ Хасимото [3, 9–11]. Различные формы подросткового ожирения проблематичны еще и потому, что в этом возрасте назначение тучным подросткам любых аноректиков противопоказано, к тому же практически все подростки негативно относятся к любым диетическим предписаниям и их, как правило, не соблюдают [4, 8].

Тиреоидит Хасимото является ведущей причиной гипотироза в не эндемических по йоду регионах. Среди внешних симптомов гипотироза избыточная масса тела занимает одно из первых мест и является ведущей жалобой пациентов, особенно, конечно, женщин. Полагают, что если при гипотирозе пациент набирает 10 и более килограмм, то гипотироз, вероятно, не единственная причина прибавки веса.

Так, по нашим данным, тиреоидиту Хасимото более чем в 50% случаев сопутствует метаболический синдром (МС). Частота АИТ и МС неизбежно приводит к их сочетанию в силу не только их распространенности, но и общности патогенеза и ряда признаков, в частности – ожирения. Вклад АИТ в развитие МС еще недооценен [7]. Поэтому нельзя исключить, что по меньшей мере у половины пациентов с АИТ увеличение массы тела обусловлено не только микседемой, но и МС. Наш опыт показывает, что у пациентов, страдающих АИТ и МС, комплексная терапия диетой, левотироксином и бигуанидами (сиофор, метформин, глюкофаж и др.) способствует более эффективному снижению массы тела, чем монотерапия левотироксином [3, 4, 8].

Гипотироидное ожирение в большинстве случаев, по-видимому, – полигенное, вторичное, так как в происхождении избыточной массы тела при пониженной функции щитовидной железы играют роль не столько жировые накопления, сколько генерализованный слизистый отек – микседема (Рис.1).

Термин «микседема» предложен в 1878 Ордом (W.M. Ord) в качестве своеобразного клинического синдрома со слизистым отеком кожи [16]. В дальнейшем было обнаружено, что это – один из ярких симптомов дефицита гормонов щитовидной железы. «Микседема, как вообще все заболевания щитовидной железы, «написана» именно на лице, диагноз можно прочитать в глазах и вокруг рта больного...» [13]. Характерная пастозность (тестоватость) лица при микседеме создает «хабитус не выпавшего человека». Слизистый отек подкожной клетчатки, обычно особенно выражен на лице. Черты лица больных грубеют (Рис. 2).



Рис.1. Микседемные отеки на голенях и предплечьях («микседемные браслеты») и языке при АИТ, осложненном тяжёлым гипотирозом. Собственные наблюдения.



*Рис. 2. Динамика внешнего вида пациентки К-вой Т.В., 60 лет, страдавшей АИТ и гипотирозом, в процессе лечения левотироксином. Собственное наблюдение.
(Публикуется с согласия пациентки.)*

Микседема возникает вследствие отложения в дерме кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в комплексе с белками. Эти комплексы содержат значительное количество гиалуроновой кислоты. Они обладают чрезвычайной гидрофильностью: 1 объем этих комплексов способен накапливать до 30 объемов воды, что и способствует у лиц с микседемой в отсутствие лечения гормонами щитовидной железы постоянному наращиванию массы тела. Многие из наших пациентов жалуются при этом на необычные ощущения: их «как будто раздувают, как резиновую куклу». Кстати, ни при каком другом типе ожирения пациенты таких жалоб нам не предъявляли. Следует особо отметить, что скопление во всех тканях страдающего гипотирозом пациента значительных количеств упругой высокогидрофильной гиалуроновой кислоты является причиной того, что гипотироидные микседемные отеки кожи не оставляют ямок при надавливании пальцем и практически рефрактерны к диуретикам [7].

Всем известно, что при диффузном токсическом зобе (болезни Карла фон Базедова), при токсической аденоме (болезни Пламмера) и при преходящем хаситоксикозе избыток тироидных гормонов обычно сопровождается потерей массы тела, иногда вплоть до кахексии. И при лечении адекватными дозами гормонов лиц с дефицитом тироидных гормонов практически всегда наступает явное изменение их внешнего облика (Рис. 3), однако добиться снижения массы их тела до нормальной удается весьма редко. А предпринимаемые некоторыми пациентками заманчивые попытки самолечения тироидными гормонами в целях похудения обычно чреватые их передозировкой (тиротоксикозом), что в иногда гораздо серьезнее гипотироза вследствие развития при этом тиротоксического сердца с опасными для жизни сердечными аритмиями. Любопытно, что у некоторых наших пациентов с АИТ и гипотирозом даже адекватные дозы левотироксина иногда вызывают почему-то прибавку веса, что особенно у женщин является поводом к отказу от приема гормонов щитовидной железы, несмотря на крайнюю в них потребность. Этот неадекватный феномен требует, очевидно, специальных исследований.



Рис. 3. Пациентка В-ва С.М., 49 лет, (и/б № 264) до (24. 10. 2013) и после (10. 04. 2014) лечения левотироксином. Собственное наблюдение. (Публикуется с согласия пациентки.)

Разрекламированный в последние 2–3 десятилетия аноректик Редуксин и его аналоги (Сибутрамин, Редуксин-лайт, Меридия, Голдлайн, Слимия и др.) являются производными амфетамина, которые в качестве лекарственных препаратов относят к «регуляторам аппетита». Они являются ингибиторами повторного захвата серотонина и по действию напоминают антидепрессанты. Они воздействует на чувства голода и насыщения, что сопровождается падением аппетита. Так как отказ тучных лиц от насыщения переносится с трудом и требует немалых волевых усилий, психика таких лиц под воздействием Редуксина гораздо легче переносит состояние «голодного стресса». К тому же у ряда пациентов возникает даже потребность сжигать энергию [1, 2, 6, 14, 18].

Г.А. Матвеев и А.Ю. Бабенко (2022) использовали Сибутрамин (редуксин) у 36 пациентов с ожирением (30 женщин и 6 мужчин) без существенной патологии сердечно-сосудистой системы и без эндокринных заболеваний. Средний их возраст составил $38,7 \pm 10,8$ года, средняя масса тела – $102,8 \pm 16,4$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $36,8 \pm 4,6$ кг/м². Все пациенты получали ежедневную терапию Сибутрамином в дозе 10 мг/сут однократно утром до еды в сочетании с умеренным гипокалорийным питанием. Авторы пришли к заключению, что этот аноректик эффективен при любом типе нарушений пищевого поведения, но в наибольшей степени – при эмоциогенном, способствуя преодолению состояний тревожности и страха. Обладая центральным механизмом регуляции аппетита, он помогает приспособиться к новому типу питания, справиться с заеданием негативных эмоций, скорректировать психоэмоциональные изменения при ожирении и выработать новую модель пищевого поведения, которая поможет не только снизить вес, но и сохранить достигнутый результат [5].

Однако Редуксин как производное амфетамина может оказывать на организм крайне нежелательное и даже опасное воздействие: вызывать эйфорию и даже лекарственную зависимость. Кроме этого, к нему имеется масса противопоказаний: возраст до 18 лет, существенная патология сердечно-сосудистой системы, в частности, ИБС, артериальная гипертензия, сердечные аритмии, ишемическая

болезнь мозга, явный сахарный диабет, гипертироз, патология печени и почек, нервная булимия, нервная анорексия, серьезная депрессия, ранее существующие алкогольная или наркотическая зависимость, употребление иммуносупрессоров и иммуномодуляторов, а также получаемые по любому поводу психиатрические средства [2, 6, 12].

Наше исследование состояло из 2-х этапов. На первом этапе мы исследовали динамику избыточной массы тела у пациентов с впервые выявленными АИТ и гипотирозом под влиянием монотерапии тироидными гормонами. С этой целью нами были изучены антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ Кетле и окружность талии) у 72 тучных пациентов с впервые выявленным АИТ и гипотирозом до лечения тироидными гормонами (левотироксин или эутирокс), спустя 2–3 месяца и через 10–12 месяцев их приема. Результаты исследования представлены на рисунке 4.

Из рисунка 4 следует, что у этих пациентов в процессе трехлетней терапии тироидными гормонами не наблюдалось даже тенденции к снижению массы тела, ИМТ и окружности талии, почему разница антропометрически данных до и после лечения оказалась недостоверной, несмотря на то, что у них с помощью тироидных гормонов было достигнуто устойчивое эутироидное состояние с удовлетворительными показателями ТТГ, св.Т3 и св. Т4. Следует отметить, что незначительная положительная динамика антропометрических показателей была обнаружена преимущественно у лиц женского пола, которые обычно больше обеспокоены своей внешностью, чем мужчины, и пытаются по возможности следовать диетическим предписаниям. Следовательно, лечением гипотироза только тироидными гормонами не удастся достигнуть существенного снижения тяжести гипотироидного ожирения.

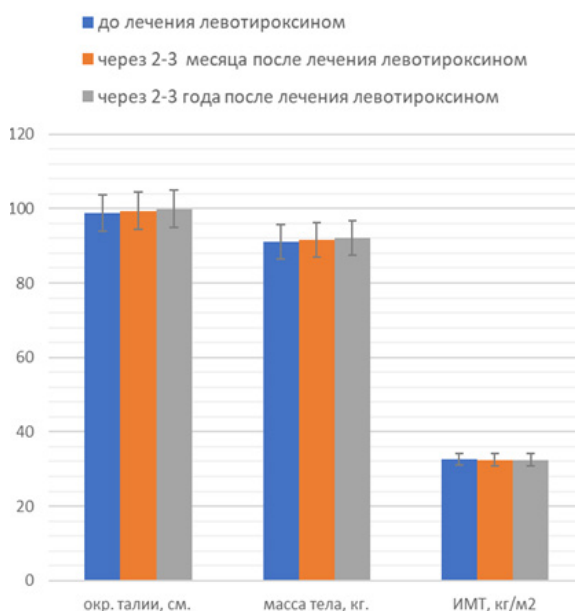


Рис.4. Динамика антропометрических показателей у больных АИТ и гипотирозом при лечении гормонами щитовидной железы (левотироксином).

Для второго этапа исследования нами была создана группа тучных пациентов с гипотирозом в исходе АИТ, у которых монотерапия тироидными гормонами не дала ожидаемого снижения массы тела. Исходя из вышесказанного, мы попытались использовать в лечении их избыточной массы тела Редуксин, тем более что одни пациентки с гипотирозом, как выяснилось из их анамнеза, под гипнозом рекламы уже делали произвольные попытки испытать на себе Редуксин-лайт, а другие проявляли настойчивое желание попробовать на себе его воздействие.

Группу пациентов с АИТ и избыточной массой тела, в которой использовался Редуксин, составили 27 человек (22 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет (ср. возраст – $36,8 \pm 2,2$ года). Все пациенты до этого ежедневно получали адекватную дозу левотироксина (эутирокса) и находились в состоянии эутироза. Средняя масса тела была у них $96,2 \pm 4,4$ кг, рост – $167,2 \pm 2,2$ см, ИМТ – $32,9 \pm 0,9$ кг/м², окружность талии – $101,7 \pm 2,8$ см.

Редуксин назначался в дозе 10 мг утром после еды, так как натошак все пациенты ежедневно принимали тироидные гормоны. Из исследования были исключены лица в возрасте до 18 лет, а также лица с перечисленными к нему в инструкции противопоказаниями к использованию, среди которых гипотироз не указан. Лечение Редуксином в указанной дозировке продолжалось в течение 1–2 мес. Если по истечении указанного срока совершенно отсутствовало снижение массы тела, то лечение Редуксином прекращалось. Если же масса тела падала на 2 кг и более, то лечение им в дозе 15 мг продолжалось еще в течение 6–12 мес.

Практически все пациенты переносили прием Редуксина удовлетворительно. Зависимости ни у кого из них отметить не удалось. В двух случаях было отмечено умеренное повышение АД.

К сожалению, ожидаемые результаты приема Редуксина оказались весьма неоднозначными – от потери массы тела на 20 кг лишь в одном случае – до незначительного и даже полного отсутствия эффекта у остальных пациентов. Любопытно, что у отдельных пациентов на фоне приема Редуксина масса тела не только не упала, но, напротив, даже прибавилась почти на 6 кг вследствие развития чрезмерного аппетита, что явилось поводом к прекращению его приема. Поэтому антропометрические показатели пациентов этой группы после приема редуксина изменились также весьма незначительно и статистически недостоверно: средняя масса тела стала $88,8 \pm 6,3$ кг, окружность талии – $94,8 \pm 3,8$ см, ИМТ – $29,6 \pm 1,6$ кг/м² (Рис. 5).

Заключение. В формировании избыточной массы тела у лиц, страдающих АИТ Хасимото, участвует не только свойственная гипотирозу микседема, но и другие факторы, в частности, МС, который может существенно усложнять подбор адекватной терапии гипотироидного ожирения. Поэтому борьба с таким ожирением с учетом доказанной наследственности АИТ Хасимото и МС должна начинаться практически с детства и особенно подросткового периода, весьма богатого такой формой вторичного ожирения, как синдром Симпсона-Пейджа (ожирение с розовыми стриями). К сожалению, именно в этом возрасте запрещено использование аноректиков, в том числе и производных амфетамина.

В широком использовании Редуксина в комплексной терапии ожирения у взрослых существенной помехой является, по нашему мнению, его достаточно

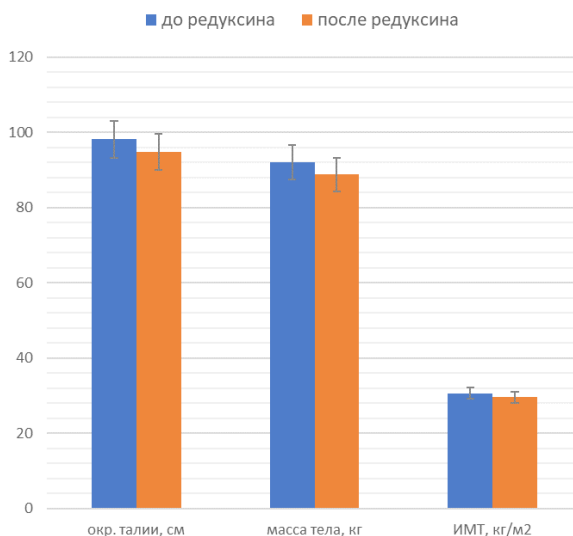


Рис.5. Динамика антропометрических показателей у больных АИТ и гипотирозом при лечении гормонами щитовидной железы в сочетании с редуксином.

высокая стоимость. В то же время использование такого дорогостоящего препарата, как Редуксин, еще не дает гарантий, что он окажется полезным и эффективным в каждом конкретном случае чрезмерной массы тела, в частности, при АИТ Хасимото с исходом в гипотироз.

Тем не менее представляется любопытным соображение А. Sharma: «Если препарат эффективен и безопасен всего лишь у 15% пациентов, необходимо понимать, что это миллионы людей, которые в выигрыше от данного вида лечения. Безусловно, всегда существует потенциальная опасность ошибки: прием лекарственного средства больными, которым оно противопоказано. Но я глубоко сомневаюсь, что когда-либо будет разработан препарат, абсолютно безопасный для его повсеместного (в том числе «ошибочного») применения» [17].

Существуют, между прочим, свидетельства [18], что первый русский профессор-терапевт знаменитый М.Я. Мудров (1776–1831), учитель Н.И. Пирогова (1810–1881), высокообразованнейший медик своего времени, у которого за плечами были и Московский университет, и Кронштадский военно-морской госпиталь и стажировки в Западной Европе, широко лечил своих больных порошками с названиями: «золотой», «серебряный» и «простой». Названиям соответствовал цвет упаковки, в которую порошки завёртывались. Эти порошки оказывали чудодейственные эффекты, излечивая многие болезни. А после смерти М.Я. Мудрова оказалось, что в их состав входил только один тщательно протертый мел...

О душа человеческая!

Список источников

1. Бутрова С. А., Берковская М.А., Комшилова К.А. Опыт применения препарата Редуксин (сибутрамин) у больных с метаболическим синдромом. // Ожирение и метаболизм. – 2007. – №. 4. – С. 34-39.

2. Галиева М.О., Ершова Е.В., Комшилова К.А. Сибутрамин: мифы и реальность. Ожирение и метаболизм. 2014;11(4):12–17. <https://doi.org/10.14341/omet2014412-17>.
3. Крук Л.П. Функциональное состояние щитовидной железы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода //Сборник тезисов XXII Международной медико-биологической конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье». – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2019. Т.22
4. Липская И.Л., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. К патогенезу булимии при аутоиммунном тироидите // Здоровье основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16, № 2. С. 654-662.
5. Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением. Медицинский совет. 2022;16(10):140–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147>.
6. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. Ожирение и метаболизм. 2015;12(3):18-24. <https://doi.org/10.14341/omet2015318-24>
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность // Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. П.Л. Шенфельда, Л.П. Чурилова. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. С. 298-325.
8. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Борисова (Крук) Л.П., Гончарова Е.С. Новая концепция ювенильного ожирения с розовыми стриями как органического заболевания гипоталамо-гипофизарного аппарата, связанного с аутоиммунитетом и представляющего фактор риска пролактином гипофиза. Клиническая патофизиология. 2021. № 1. С. 42-58
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А. и др. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 3. С. 3-14.
10. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Крук Л.П. и др. Патофизиология булимии или, когда пищевой центр страдает бессонницей // Психофармакотерапия в детской психиатрической практике: достижения, перспективы, проблемы. СПб.: ОфсетПринт, 2021. С. 127-141.
11. Строев Ю.А., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. СПб.:ЭЛБИ-СПб., 2003: 232 с.
12. Шишкова В.Н., Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н. Сибутрамин в лечении ожирения. Ожирение и метаболизм. 2010;7(2):16–20. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5204>.
13. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. Будапешт: Академияи Киадо, 1967: 884 с.
14. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1359–1364. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.86>.
15. Hu F.B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):875–876. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.875>.
16. Sharma A. SCOUTing for Obesity Treatments. URL: <http://www.drsharma.ca/scouting-forobesity-treatments> (accessed: 1 Nov 2022).
17. Wilfley D.E., Crow S.J., Hudson J.I., Mitchell J.E., Berkowitz R.I., Blakesley V. et al.

Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):51–58.

18. Марголин Я. Чудодейственная пустышка. Независимая газета. 10 апреля 2008 г. URL: https://www.ng.ru/health/2008-04-10/12_placebo.html (дата доступа: 1.11.2022)

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

Сведения об авторах:

Расулева Алина Гайратовна, Санкт-Петербургский государственный университет, студентка; e-mail: rasulevaalina97@mail.ru

Борисова (Крук) Лидия Павловна, ФГБУ. НМИЦ эндокринологии Минздрава России, врач-ординатор; e-mail: kruklida@mail.ru

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elpach@mail.ru

УДК: 616.441-002+578.834.1

**БОЛЕЗНЬ ХАСИМОТО, КОРОНАВИРУС
И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ**

Д.С. Яковлев, А. В. Тамбовцев, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов,

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,
st055752@student.spbu.ru

Аннотация. Изучен катамнез 200 лиц с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото в возрасте 6–89 лет (ср. возраст – 56,9±3,8 г.), не страдавших COVID-19. Нормальные Нб (140,4±0,9 г/л), Ег (4,77±0,03×10¹²/л) имели 179 человек, у 21 была легкая анемия. Уровень ферритина составил у мужчин 124,5±14,6 нг/мл, у женщин –33,0±2,9 нг/мл, ТТГ –2,22±0,31 мкМЕ/мл, св. Т3 – 4,89±0,67 пМ/л, св.Т4 – 16,02±1,27 пМ/л, АТ к ТГ – 88,29±34,54 МЕ/мл, АТ к ТПО – 124,78±59,57 МЕ/мл, пролактин – 393,25±155,72 мкМЕ/мл. Анализ данных 214 лиц с АИТ, страдавших COVID-19, показал в острой фазе инфекции показателей Нб (p <0,001) и НСТ (p <0,01), а уровень ферритина возрос, достигал 2939,8 нг/мл (в среднем 428,8±160,2 нг/мл). У всех лиц с тяжелой формой COVID-19 выявлена пневмония с картиной «матового стекла». У 27 пациентов в периоде COVID-19 изучена динамика уровня тромбоцитов. В начале COVID-19 их уровень упал до 214,7±12,7×10⁹/л, до болезни он составил 262,3±15,6×10⁹/л (p

$<0,001$). В разгаре COVID-19 их число возросло до $356,7\pm 29,2\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). В постковидном периоде их уровень упал до $232,9\pm 16,5\times 10^9/\text{л}$, что ниже, чем до COVID-19 ($p < 0,01$). По нашим данным, 95% больных с АИТ, не страдавших COVID-19, имеют антитромбоцитарные аутоантитела. «Скачущий» уровень тромбоцитов у лиц с АИТ во время COVID-19 вызывает подозрение, что коронавирус при АИТ вмешивается в аутоиммунные процессы, что требует изучения при COVID-19 динамики уровня антитромбоцитарных аутоантител. Падение содержания лимфоцитов в крови лиц с АИТ, страдающих COVID-19, можно объяснить не только их гибелью, но и процессами их эмиграции и хоуминга в ходе иммунного ответа, что, возможно, имеет значение в развитии постковидного синдрома [Рис. 1; табл. 1; библиография: 24 источника].

Ключевые слова: анти tiroидные (анти тиреоидные) аутоантитела; анти тромбоцитарные аутоантитела; аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит) Хасимото (Хашимото); COVID-19; гемоглобин; лимфоциты; пролактин; тромбоциты; эритроциты.

HASHIMOTO'S DISEASE, CORONAVIRUS AND PERIPHERAL BLOOD

D.S. Yakovlev, A.V. Tambovtsev, Yu.I. Stroevev, L.P. Churilov

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, st055752@student.spbu.ru

Abstract. The catamnesis of 200 individuals with AIT aged 6-89 years (cf. age – 56.9 ± 3.8 g) who did not suffer from COVID-19 was studied. Normal Hb (140.4 ± 0.9 g/l), Er ($4.77\pm 0.03\times 10^{12}/\text{l}$) had 179 people, 21 had mild anemia. The ferritin level was 124.5 ± 14.6 ng/ml in men, 33.0 ± 2.9 ng/ml in women, TSH -2.22 ± 0.31 $\mu\text{m}/\text{ml}$, FT3 – 4.89 ± 0.67 pM/l, FT4 – 16.02 ± 1.27 pM/l, AT to TG – 88.29 ± 34.54 IU/ml, AT to TPO – 124.78 ± 59.57 IU/ml, prolactin – 393.25 ± 155.72 mn/ml. Data analysis of 214 individuals with AIT who suffered from COVID-19 showed a decrease in Hb ($p < 0.001$) and HCT ($p < 0.01$) in the acute phase of infection, and the ferritin level increased, reaching 2939.8 ng/ml (on average 428.8 ± 160.2 ng/ml). All persons with severe COVID-19 have pneumonia with a “frosted glass” pattern. The dynamics of platelet levels was studied in 27 patients during the COVID-19 period. At the beginning of COVID-19, their level dropped to $214.7\pm 12.7\times 10^9/\text{l}$, before the disease it was $262.3\pm 15.6\times 10^9/\text{l}$ ($p < 0.001$). At the height of COVID-19, their number increased to $356.7\pm 29.2\times 10^9/\text{l}$ ($p < 0.001$). In the post-ovoid period, their level fell to $232.9\pm 16.5\times 10^9/\text{l}$, which is lower than before COVID-19 ($p < 0.01$). According to our data, 95% of patients with AIT who did not suffer from COVID-19 have antiplatelet autoantibodies. The “jumping” platelet level in individuals with AIT during COVID-19 raises suspicion that the coronavirus in AIT interferes with the autoimmune processes, which requires studying the dynamics of the level of antiplatelet autoantibodies in COVID-19. The drop in the level of lymphocytes in people with AIT suffering from COVID-19 can be explained not only by their death, but also by the processes of their emigration and homing during the immune response, which may be important in the development of postcovid syndrome [Fig. 1; table 1; bibliography: 24 refs].

Keywords: antithyroid (antithyroid) autoantibodies; antiplatelet autoantibodies; autoimmune thyroiditis, Hashimoto thyroiditis; COVID-19; erythrocytes; hemoglobin; lymphocytes; platelets; prolactin.

Кровь при тиропатиях

Такое массовое заболевание, как аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – ведущая причина роста числа случаев гипотироза (ГТ) в эндемических по йодному дефициту регионах мира. Впервые анемию при ГТ в 1881 г. описал

знаменитый французский клиницист Жан-Мартен Шарко (1825-1893) (Charcot J.-M.) [8]. Даже у детей картина крови при ГТ проявляется прежде всего анемией. Чаще наблюдается микроцитарная гипохромная железodefицитная анемия реже – макроцитарная гиперхромная анемия как следствие дефицита витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты в исходе аутоиммунного гастрита и дефицита фактора Кастла. Однако до сих пор картина периферической крови и патогенез анемии у больных АИТ изучены недостаточно, в частности, у лиц с АИТ, страдающих COVID-19.

COVID-19 и щитовидная железа

Дискутируется вопрос о том, может ли COVID-19 привести к дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) или же усугубить её уже существующую патологию [12, 13].

Во время страдания COVID-19 могут произойти изменения не только функции, но и структуры ЩЖ в результате прямого или косвенного воздействия на нее этого вируса. С одной стороны, SARS-CoV-2 использует рецепторы ACE2. Эти рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) -2, которые обеспечивают проникновение в клетку трех видов человеческих коронавирусов – SARS-CoV, HCoV-NL63 и SARS-CoV-2, в организме человека экспрессируются повсеместно и служат в патологии воротами для заражения клеток-хозяев. Рецепторы ACE2, между прочим, высоко экспрессированы и в фолликулярных тироцитах. С другой стороны, COVID-19 связан с системным воспалительным и иммунным ответом, включающим лимфоциты Th1/Th17/Th2 и провоспалительные цитокины [2, 23].

На сегодняшний день почти все иммунопатологические заболевания ЩЖ (болезнь Грейвса – фон Базедова, аутоиммунный тиреоидит Хасимото, подострый тиреоидит Де Кервена, безболезненный и послеродовой тиреоидиты) зарегистрированы как осложнения COVID-19 [5, 10, 15, 24].

Накапливаются доказательства, касающиеся провокации COVID-19 таких поздних осложнений как: аутоиммунные заболевания ЩЖ, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки, синдром Гийена–Барре. Таким образом, обнаружение антитироидного аутоиммунитета во время и после COVID-19 является частным проявлением роли COVID-19 в индуцировании аутоиммунитета вообще [11, 12, 20]. И хотя ранее существовавшее аутоиммунное заболевание ЩЖ, по-видимому, вряд ли делает таких пациентов более уязвимыми к COVID-19, в некоторых отчетах был зафиксирован рецидив болезни Грейвса-фон Базедова или дебют тиреоидита уже в пределах 1 мес. после инфекции SARS-CoV-2. Вероятность того, что дисфункция ЩЖ может повысить восприимчивость к инфекции COVID-19, требует дальнейшего изучения. Но между COVID-19 и ЩЖ взаимосвязь уже обнаружена: уровни ТТГ, Т3 и Т4 у лиц с SARS-CoV – обычно ниже контроля. Чем тяжелее SARS-CoV-инфекция, тем ниже уровень Т3, причем ТТГ и FT3 – ниже у умерших от COVID-19, чем у выздоровевших [9, 19].

COVID-19 и кровь

Распространенными гематологическими отклонениями при COVID-19 являются лимфопения, тромбоцитопения и повышенные сывороточные уровни D-димера и С-реактивного белка. Эти изменения значительно чаще встречаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [18]. У последних нередко наблюдается и осложнение со стороны системы гемостаза – диссеминированное внутрисосудистое

свертывание (ДВС-синдром), который возникает у более чем 70% умирающих от COVID-19 пациентов. Биомаркерами ДВС-синдрома служат продукты распада фибрина (D-димер) [24].

Особую роль в патогенезе ДВС-синдрома при COVID-19 играют тромбоциты. Многие вирусы взаимодействуют не только с тромбоцитами, но даже с их предшественниками (мегакариоцитами), что приводит к усиленной экспрессии генов интерферона I типа, опосредованному тромбоцитами транспорту и активации протеаз. Известно, что при проникновении SARS-CoV-2 клетки эндотелия в эти локусы мигрируют тромбоциты, активация и дегрануляция которых приводит к повышению уровня цитокинов и провоспалительных/тромбогенных медиаторов, таких как CD40L, PF4 и серотонин, обостряющих течение болезни [17].

По данным W. Guan et al. [14], в Китае у 1099 пациентов с подтвержденным COVID-19 в клиническом анализе крови у подавляющего большинства наблюдалась лимфоцитопения (83,2%), тогда как у 36,2% обнаружена тромбоцитопения, а у 33,7% лейкопения. В случае тяжелого течения COVID-19 эти нарушения были более выраженными, по сравнению с легким его течением (лимфоцитопения – 96,1% против 80,4%; тромбоцитопения – 57,7% против 31,6%; лейкопения – 61,1% против 28,1%).

Обнаружено, что рецептор ACE2 экспрессируется и в костном мозге, в том числе на гемопоэтических стволовых клетках, непосредственное вирусное воздействие на которые отчасти может быть причиной аномалий количества и функций тромбоцитов и лимфоцитов при новой коронавирусной инфекции. Среди причин лимфопении может быть и прямое повреждение вирусом лимфоцитов (приводящее к их к апоптозу), так как и на них обнаружены рецепторы ACE2. А к снижению пролиферации лимфоцитов может привести повышенный уровень молочной кислоты при COVID-19 [18].

Существует гипотеза, что мишенью для COVID-19 является и гемоглобин (Hb). Имеются данные об обратимом снижении его уровней при данном заболевании [7, 6, 18]. Также COVID-19 вызывает некоторые изменения в эритроцитах (Er), такие как анизоцитоз, эхиноцитоз, сфероцитоз, шистоцитоз, стоматоцитоз, книзоцитоз, полихромазию и другие (что может иметь существенное значение в повреждении микрососудов при COVID-19), которые выявляются в мазках крови пациентов в острой фазе коронавирусной инфекции и, по-видимому, нивелируются в периоде реконвалесценции [7, 6, 18].

В настоящее время наблюдается интерес к белку плазмы крови ферритину как иммуномодулятору [2, 11]. Гиперферритинемия при COVID-19 – важное звено цитокинового шторма [11, 14] и ценный показатель прогноза смертности от данной инфекции, что послужило причиной включения уровня ферритина, наряду с уровнями С-реактивного белка, D-димера и IL-6, в SCOPE-score: клинический инструмент для прогнозирования прогрессирования пневмонии при COVID-19 до тяжелой дыхательной недостаточности [16]. Интересно, что ряд других состояний с гиперферритинемией (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, болезнь Стилла) имеют общие клинические черты с тяжелым COVID-19 [19]. Практически важно, что гиперферритинемия в структуре острого гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза неоднократно описывалась как побочный эффект вакцинации от COVID-19 [21], то есть данное проявление, скорее всего, зависит не от прямого действия вируса, а от

иммунопатологического процесса, спровоцированного его антигенами. Сведения о ферритине при COVID-19, протекающем на фоне АИТ, скудные. Ферритин – макрофагальный белок, который окисляет закисное железо в Fe^{+3} и хранит его в макрофагах, вовлеченных в аутофагоцитоз стареющих и поврежденных Ег в метаболически неактивной, недоступной патогенам форме. Интерлейкины-1 и -6 стимулируют, а оксид азота (в том числе – производимый Th1-лимфоцитами) подавляет его продукцию. В обедненной железом форме ферритин секретируется в кровь, обладая подавляющим действием на гемопоэз и иммунотропными эффектами.

Нами изучено состояние периферической крови и обмен ферритина при сочетании АИТ и COVID-19 и при АИТ в доковидный период (автоанализатор XN-9000, Sysmex, Япония).

Результаты собственных исследований

Проведенные нами исследования у 200 петербургских пациентов с АИТ в возрасте 6–89 лет (ср. возраст – $56,9 \pm 3,8$ г.), не страдавших COVID-19, показали (Табл.1), что в общей группе лиц с АИТ нормальные Нб ($140,4 \pm 0,9$ г/л), Ег ($4,77 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$) и цветной показатель ($0,89 \pm 0,004$) имели 179 человек. У 21 пациента отмечалась легкая анемия: Нб составил в среднем $114,95 \pm 1,91$ г/л, Ег – $4,35 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$, ЦП – $0,80 \pm 0,02$. Нб ниже 130 г/л был всего у 4 (7,4%) из 54 мужчин, а Нб ниже 120 г/л у женщин был в 17 (11,6%) случаях из 146, т.е. анемия у женщин встречалась в 1,6 раза чаще. Цветовой показатель 0,63–0,85 был у 65 лиц, 0,86–0,99 – у 130, 0,99 и выше – у 5. Уровень ферритина в общей группе составил $41,9 \pm 3,1$ нг/мл, будучи в пределах нормы (для мужчин – 20–250, для женщин – 10–120 нг/мл); ферритин у мужчин ($124,5 \pm 14,6$ нг/мл) и у женщин ($33,0 \pm 2,9$ нг/мл) имел статистически значимые отличия.

В общей группе уровень ТТГ составил $2,22 \pm 0,31$ мкМЕ/мл, св. Т3 – $4,89 \pm 0,67$ пМ/л, св.Т4 – $16,02 \pm 1,27$ пМ/л, АТ к ТГ – $88,29 \pm 34,54$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $124,78 \pm 59,57$ МЕ. При АИТ были выше, в сравнении со здоровыми лицами, уровни пролактина ($393,25 \pm 155,72$ против $312,64 \pm 25,90$ мкМЕ/мл), а гемограммы больных АИТ свидетельствовали о том, что даже легкая анемия (10,5% случаев) может быть обусловлена напряженностью анти tiroидного аутоиммунитета [2, 4].

Мы изучили гемограммы – у 22 пациентов с АИТ (мужчин – 5, женщин – 17; ср. возраст $56,9 \pm 3,8$ г.) в острой фазе COVID-19. По тяжести COVID-19 пациенты распределились таким образом: легкая форма – 7, средняя – 6, тяжелая – 9. У всех пациентов с тяжелой формой COVID-19 с помощью КТ легких была диагностирована пневмония с типичной картиной «матового стекла». Существует мнение, что картина «матового стекла» – это не что иное, как Нб, который атакован коронавирусом. Пациенты со второй и третьей степенью тяжести, не страдавшие сахарным диабетом, получали по необходимости глюкокортикоиды (дексаметазон). Уровень Ег составил в общей группе $4,44 \pm 0,18 \times 10^{12}/л$, Нб – $130,21 \pm 5,1$ г/л, гематокрит – (HCT) $38,9 \pm 1,52$ %, концентрация Нб в Ег (MCH) – $29,41 \pm 0,49$ пг, концентрация Нб – (MCHC) $333,76 \pm 3,17$ г/л, средний объем Ег (MCV) – $88,39 \pm 1,01$ fL. Уровень ферритина в этой группе колебался от 70 до 2939,8 нг/мл, составив в среднем $428,8 \pm 160,2$ нг/мл (Табл. 1).

Таблица 1 – Гемограммы лиц с АИТ, не болевших COVID-19, и лиц с АИТ в острой фазе COVID-19

Показатель	n	Возраст, гг.	Hb, г/л	Er, $\times 10^{12}/л$	HCT, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
Пациенты с АИТ, не болевшие COVID-19	200	38,16 $\pm 1,06$	140,4 $\pm 0,9$	4,8 $\pm 0,03$	41,0 $\pm 0,3$	29,23 $\pm 2,12$	335,2 $\pm 12,9$	87,5 $\pm 5,8$
Пациенты с АИТ в острой фазе COVID-19	22	56,9 $\pm 3,8$	130,2 $\pm 4,6$	4,4 $\pm 0,2$	39,0 $\pm 1,3$	9,5 $\pm 0,4$	333,9 $\pm 2,7$	88,4 $\pm 1,0$
P		< 0,001	> 0,1	< 0,01	> 0,1	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Из таблицы видно, что пациенты с АИТ в острой фазе COVID-19 оказались в 1,5 раза старше пациентов с АИТ, COVID-19 не страдавших. Т.е. новой коронавирусной инфекции среди когорты больных АИТ были подвержены в основном лица пожилого возраста. У пациентов с АИТ в острой фазе COVID-19 статистически достоверно снизились показатели Hb ($p < 0,001$) и HCT ($p < 0,01$). Средний объем Er (MCV) имел тенденцию к росту, а среднее содержание Hb в Er (MCH) и средняя концентрация Hb (MCHC), напротив, падала.

Гиперферритинемия в острой фазе COVID-19 провоцирует «цитокиновый шторм», который нередко становится причиной внезапной смерти пациентов, поскольку ведет к гемодинамическому шоку и полиорганной гипоксической недостаточности [11, 16, 19].

Особую роль в развитии «цитокинового шторма» играют тромбоциты. Нами изучена динамика уровня тромбоцитов периферической крови у 27 пациентов с АИТ во время страдания COVID-19.

Женщин было 21, мужчин – 6. Возраст пациентов колебался от 24 до 92 лет. Средний их возраст составил $62,3 \pm 3,4$ года. Все пациенты до заболевания коронавирусом были компенсированы адекватными дозами тироидных гормонов (левотироксина или эутирокса). У 3 пациентов (1 мужчина и 2 женщины) был сахарный диабет 2-го типа. 19 пациентов проходили лечение в специализированном стационаре с диагнозом направления «U07.1, Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» с тяжелым или среднетяжелым течением. Из 19 пациентов двое были инфицированы COVID-19 в многопрофильных стационарах, где проходили лечение по другому поводу: 1 женщина, 92 лет, с АИТ и СД 2-го типа была госпитализирована в эндокринологическое отделение с декомпенсированным СД 2-го типа; 1 мужчина, 69 лет, с АИТ и СД 2-го типа находился в кардиохирургическом отделении по поводу протезирования аортального клапана (стеноз тяжелой степени). Все госпитализированные пациенты перенесли вирусную пневмонию различной степени тяжести, подтвержденную при КТ. 7 пациентов проходили амбулаторное лечение на дому, в основном в связи с отказом от госпитализации (2 пациентки из 7 перенесли вирусную пневмонию). У 1 женщины, 50 лет, в острой фазе развился подострый тиреоидит де Кервена, по поводу которого получала пред-

низолон. Результаты изучения у представленных 26 пациентов с АИТ и COVID-19 динамики уровня тромбоцитов периферической крови представлены на рисунке 1.

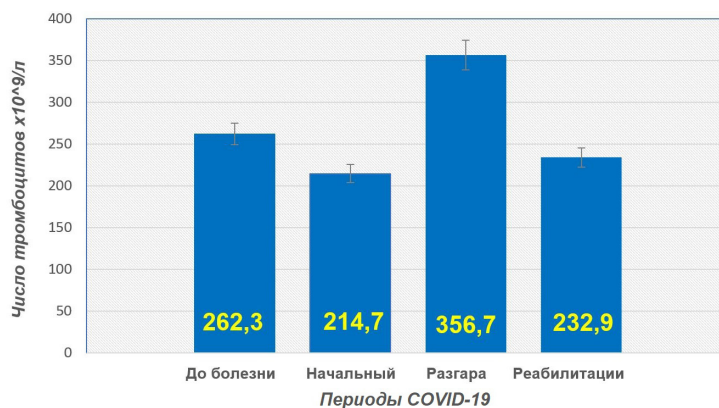


Рисунок 1. Динамика уровня тромбоцитов периферической крови пациентов с АИТ и COVID-19

Из рисунка следует, что в начале заболевания уровень тромбоцитов статистически достоверно снижался с $262,3 \pm 15,6$ перед болезнью до $214,7 \pm 12,7 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), падая в отдельных случаях до $96 \times 10^9/\text{л}$. По данным литературы последних двух лет, при инфекции SARS-CoV-2, вопреки ожиданиям, наблюдается не повышение числа тромбоцитов периферической крови, а, напротив, их снижение, хотя тромбоциты – один из необходимых компонентов образования тромбов и высвобождения иммунных и воспалительных медиаторов. Полагают, что это обусловлено не только снижением тромбоцитопоеза, но и высоким их потреблением/разрушением при формировании тромбов, особенно на фоне формирующегося ДВС-синдрома. Показано, что феномен тромбоцитопении – один из важных маркеров более высокой смертности среди пациентов с COVID-19.

В разгаре COVID-19 уровень тромбоцитов вновь существенно возрос до $356,7 \pm 29,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), достигая у некоторых пациентов $598 \times 10^9/\text{л}$, что подтверждает роль тромбоцитов в развитии ДВС-синдрома при коронавирусной патологии. Нами было показано, что у подавляющего большинства (95%!) больных с АИТ обнаруживаются различные титры антитромбоцитарных аутоантител, провоцируя аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру с падением уровня тромбоцитов до критического уровня [1]. Поэтому не вполне ясно, почему при коронавирусной инфекции уровень тромбоцитов при АИТ, вопреки ожиданию, не падает. Возможно, сказывается иммунодепрессорное действие самого вирусного заболевания и применяемой для профилактики его осложнений терапии, которое может снижать не только антифибринный (что было показано ранее – см. [3]), но и антитромбоцитарный аутоиммунитет. В реабилитационном периоде вирусной инфекции уровень тромбоцитов вновь заметно падал до $232,9 \pm 16,5 \times 10^9/\text{л}$, что оказалось даже достоверно ниже, чем до COVID-19 ($262,3 \pm 16,53 \times 10^9/\text{л}$ – $p < 0,01$). По-видимому, коронавирус существенно вмешивается в патологические аутоиммунные процессы, свойственные АИТ, что требует специального исследования у таких пациентов уровня антитромбоцитарных аутоантител в динамике этой инфекции.

Картина цитокинового шторма наблюдалась нами в 2-х случаях (1 мужчина и 1 женщина). Так, у 40-летнего мужчины с коронавирусной пневмонией (по данным КТ, до 30% поражения ткани легких) – уровень ферритина достигал 828,2 нг/мл, СРБ – 91,4 мг/л, АЛТ – 135 Ед/л, АСТ – 163 Ед/л, ГГТП – 99 Ед/л, ЛДГ – 583 Ед/л, D-димера – 0,56 мг/л, СОЭ – 30 мм/ч, абсолютное содержание лимфоцитов упало до $0,63 \cdot 10^9/\text{л}$, а относительное – до 13,6%.

Также были исследованы антропометрические, гематологические, биохимические, эндокринные и иммунные параметры в реабилитационном периоде COVID-19 у 214 лиц с АИТ (168 женщин и 46 мужчин), которые переносили COVID-19 с января 2020 г. по октябрь 2021 г. У большинства этих пациентов во время страдания и в периоде реабилитации COVID-19 функция ЩЖ явно снижалась (это требовало у них наращивания предшествующей дозы левотироксина), в отдельных случаях возник гипертироз по типу хаситоксикоза, а у 3 женщин развился подострый тиреоидит де Кервена. Уровень ферритина отражал тяжесть течения COVID-19. Самый высокий его показатель – 2939,8 нг/мл – наблюдался у мужчины К-ва В.Г., 53 лет. Нами отмечено, что уровни ферритина у больных, страдающих COVID-19, были прямо пропорциональными тяжести ковидной пневмонии. Высокий уровень ферритина – 922,2 нг/мл (!) – был также обнаружен у пациентки А-вой Л.В., 36 лет, страдавшей сопутствующим АИТ у хроническим лимфолейкозом. Уровень ферритина в динамике полезен в целях контроля хода периода реабилитации.

Зарегистрированное нами, и другими авторами падение численности лимфоцитов в крови у лиц с АИТ, страдающих COVID-19, мы можем объяснить не только их гибелью, усиленной SARS-CoV-2, но также процессами эмиграции и хоуминга лимфоцитов в ходе иммунного ответа [2, 3]. В всяком случае, нами и другими авторами в ЩЖ и иных органах при COVID-19 обнаружена лимфоцитарная инфильтрация. Вопрос, связанный с перемещением лимфоцитов из крови в ткани во время острой фазы COVID-19, имеет, по-видимому, особую значимость в контексте развития полиорганной аутоиммунной патологии после COVID-19 и требует дальнейшего изучения.

Список источников

1. Баранов Д. З., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином // Клиническая патофизиология. 2015. № 4. С. 34–41.
2. Строев Ю.И., Цинзерлинг В.А., Чурилов Л.П., Яковлев Д.С. Щитовидная железа и COVID-19 // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 378-388
3. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яковлев Д.С. COVID-19 и щитовидная железа / Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сб. матер. XVI междунар. научн. конгресса. Санкт-Петербург 14-16 октября 2021г. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2021. – С. 134-140.
4. Яковлев Д. С., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Аутоиммунный тиреоидит и кровяная система // Здоровье – основа человек. потенциала: пробл. и пути их решения. – 2020. – Т. 15. №. 1. – С. 663–674.
5. Aemaz Ur Rehman M. et al. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review // SN comprehensive clinical medicine. – 2021. – Т. 3. – №. 7. – С. 1515-1527.
6. Ahmadi E, Bagherpour Z, Zarei E, Omidkhoda A. Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. *Pathol Res Pract.* 2022; 231: 153782. doi: 10.1016/j.prp.2022.153782.

7. Berzuini A. et al. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia // *Blood Transfusion*. – 2021. – Т. 19. – №. 1. – С. 34.
8. Charcot M. Мyxоedeme, cachexie pachydermique ou etat cretinoide // *Gaz. d. hop.* – 1881. – Т. 1. – С. 73-75.
9. Chen T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *Bmj*. – 2020. – Т. 368. – С. m1091.
10. Clarke S. A., Abbara A., Dhillo W. S. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review // *Endocrinology*. – 2022. – Т. 163. – №. 1. – С. 203.
11. Colafrancesco S. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – Т. 19. – №. 7. – С. 102573.
12. Dufort E. M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Т. 383. – №. 4. – С. 347–358.
13. Duntas L. H., Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact // *Journal of the Endocrine Society*. – 2021. – Т. 5. – №. 8. – С. bvab076.
14. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New England journal of medicine*. – 2020. – Т. 382. – №. 18. – С. 1708-1720.
15. Inaba H., Aizawa T. Coronavirus disease 2019 and the thyroid-progress and perspectives // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Т. 12. – С. 761.
16. Kotla N. K. et al. The Role of Ferritin in Health and Disease: Recent Advances and Understandings // *Metabolites*. – 2022. – Т. 12. – №. 7. – С. 609.
17. Qu R. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 // *Journal of medical virology*. – 2020. – Т. 92. – №. 9. – С. 1533-1541.
18. Rahman A. et al. Hematological abnormalities in COVID-19: a narrative review // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 2021. – Т. 104. – №. 4. – С. 1188.
19. Ryabkova V. A., Churilov L. P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm–The common denominator and the lessons to be learned // *Clinical Immunology*. – 2021. – Т. 223. – С. 108652.
20. Sahu K. K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Т. 93. – №. 2. – С. 1164-1170.
21. Shimada Y, Nagaba Y, Okawa H, Ehara K, Okada S, Yokomori H. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after BNT162b2 COVID-19 (Comirnaty®) vaccination. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(43):e31304. doi: 10.1097/MD.00000000000031304.
22. Trimboli P. et al. COVID-19-associated subacute thyroiditis: evidence-based data from a systematic review // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Т. 12. – С. 707-726.
23. Wang W. et al. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome // *J Chin Antituberculous Assoc*. – 2003. – Т. 25. – С. 232-234.
24. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1054-1062.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

Сведения об авторах:

Тамбовцев Артём Вячеславович, Санкт-Петербургский государственный университет; студент медицинского факультета; e-mail: st055752@student.spbu.ru

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elpach@mail.ru .

Яковлев Дмитрий Сергеевич, Санкт-Петербургский государственный университет, клинический ординатор; e-mail: iakovlev986@mail.ru

УДК 616.127-005.8-053.8-055.1:616.61-002.1

К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 лет ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Тасыбаев Б.Б., Гордиенко А.В., Барсуков А.В., Сотников А.В.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Актуальность. Острое повреждение почек отрицательно влияет на прогноз, сроки и стоимость лечения инфаркта миокарда. **Цель.** Изучить особенности факторов риска развития острого повреждения почек у мужчин моложе 60 лет при инфаркте миокарда для улучшения профилактики и исходов. **Материал и методы.** В исследование включены мужчины 32-60 лет с инфарктом миокарда I типа. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: I – исследуемую, с острым повреждением почек – 25 пациентов; II – контрольную, без острого повреждения почек – 486 пациентов. Методом Хи-квадрат Пирсона оценены абсолютный и относительный риски развития острого повреждения почек от воздействия факторов кардиоваскулярного риска и показателей течения заболевания. **Результаты.** Наиболее значимыми для риска развития острого повреждения почек оказались: операций шунтирования коронарных артерий в анамнезе (абсолютный риск: 46,2%; относительный: 4,4; $p=0,0002$), ожирение (24,0%; 2,6; $p=0,007$), верифицированные периферические ангиопатии (18,9%; 3,2; $p=0,008$), курение (16,4%; 4,4; $p=0,02$), артериальная гипертензия (21,4%; 2,3; $p=0,03$), среднее тяжелое, тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента в первые часы ИМ (15,0%; $p=0,04$), соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка $\leq 0,88$ (21,6%; 3,5; $p=0,02$), индексы его диастолического $\geq 72,2$ мл/м² (21,3%; 3,0; $p=0,007$) и систолического ($\geq 38,8$ мл/м²) объемов (20,0%; 2,4; $p=0,02$), толщина межжелудочковой перегородки ≥ 12 мм (18,4%; 5,9; $p=0,004$), правое предсердие ≥ 47 мм (25,0%; 8,0; $p=0,02$) среднее артериальное давление $\geq 106,7$ (22,6%; 5,5; $p=0,0002$),

систолическое ≥ 140 (18,6%; 3,6; $p=0,007$) и диастолическое ≥ 90 и более (мм рт.ст.) (20,4%; 4,5; $p=0,001$). **Заключение.** Сочетания перечисленных факторов риска должны использоваться для прогностического моделирования и формирования групп риска развития острого повреждения почек в начальные периоды инфаркта миокарда с целью мониторингового наблюдения и своевременного проведения комплекса превентивных мероприятий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, мужчины молодого и среднего возраста, острое повреждение почек, факторы риска, осложнения, обмен веществ, клиническое течение, сердечная недостаточность, профилактика.

ON THE QUESTION ABOUT RISK FACTORS FOR THE ACUTE RENAL INJURY DEVELOPMENT IN MALE PATIENTS UNDER 60 YEARS OLD WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Tassybayev B.B., Gordienko A.V., Barsukov A.V., Sotnikov A.V.

Federal state budgetary military educational institution of high education "Military medical academy named after S.M. Kirov" of Russian ministry of defense St. Petersburg, Russia

Abstract. Relevance. Acute kidney injury (AKI) adversely affects the prognosis, timing, and cost of myocardial infarction (MI) treatment. **Aim.** To evaluate AKI predictors in MI in males under 60 years old to improve prevention and outcomes. **Material and methods.** The study included males 32-60 years old (y.o.) with type I MI. Patients were divided into two age-comparable groups: I – study group, with AKI – 25 patients; II – control, without it – 486 patients. Pearson's chi-square method was used to assess the absolute (AR) and relative (RR) risks of developing AKI under the influence of the clinical course factors. **Results.** The most significant for the risk of acute kidney injury development were: history of coronary artery bypass surgery (AR: 46.2%; OR: 4.4; $p=0.0002$), obesity (24.0%; 2.6 ; $p=0.007$), verified peripheral angiopathy (18.9%; 3.2; $p=0.008$), smoking (16.4%; 4.4; $p=0.02$), arterial hypertension (21.4%; 2.3; $p=0.03$), moderately severe, severe and extremely severe condition of the patient's state in the first hours of MI (15.0%; $p=0.04$), the ratio of the rates of early and late diastolic left ventricular filling ≤ 0.88 (21.6%; 3.5; $p=0.02$), its diastolic indices ≥ 72.2 ml/m² (21.3%; 3.0; $p=0.007$) and systolic (≥ 38.8 ml/m²) volumes (20.0%; 2.4; $p=0.02$), interventricular septal thickness ≥ 12 mm (18.4%; 5.9; $p=0.004$), right atrium ≥ 47 mm (25.0%; 8.0; $p=0.02$), mean arterial pressure ≥ 106.7 (22.6%; 5.5; $p=0.0002$), systolic ≥ 140 (18.6%; 3.6; $p=0.007$) and diastolic ≥ 90 and more (mm Hg) (20.4%; 4.5; $p=0.001$). **Conclusions.** Combinations of the listed risk factors should be used for prognostic modeling and formation of risk groups for the AKI development in the initial MI periods for monitoring surveillance and timely implementation of preventive measures.

Keywords: myocardial infarction, young and middle-aged males, acute kidney injury, risk factors, complications, metabolism, clinical course, heart failure, prevention.

Введение. Острое повреждение почек при инфаркте миокарда (ИМ) отрицательно влияет на внутригоспитальную и отдалённую смертность, кратко- и долгосрочные прогнозы и исходы, а также – качество жизни пациентов [1]. ОПП значительно увеличивает затраты на лечение [1, 2]. Распространенность этого осложнения ИМ, по данным различных авторов, изменяется в диапазоне 10-60% [1, 2]. При этом большая часть сведений получена от пациентов старше 60 лет [1, 2]. В то же время проблема ИМ и связанной с ним хронической сердечной недостаточности (СН)

особенно актуальна для мужчин молодого и среднего возраста из-за преобладания их среди причин инвалидизации и смерти у этой категории пациентов [3].

Цель исследования. Определить наиболее значимые факторы риска развития ОПП при ИМ у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики этого осложнения и исходов.

Материал и методы исследования. Изучены результаты стационарного лечения 511 мужчин 32-60 лет с верифицированным ИМ I типа (по IV универсальному определению этого заболевания) [4] и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ, 2011) 30 и более мл/мин/1,73 м² [1]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 27.04.2021 г., протокол № 249. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в нем. Диагностический и лечебный алгоритмы соответствовали стандартам на момент госпитализации. ОПП верифицировали при увеличении уровня креатинина на 26,5 мкмоль/л на протяжении не менее двух суток (и/или в 1,5 раза в течение семи суток) по сравнению с его исходным уровнем в первые 48 часов ИМ [1]. Исследуемую (I) группу сформировали 25 пациентов (средний возраст 50,6 ± 5,3 лет) с ИМ и ОПП. Контрольную (II) группу составили 486 больных без ОПП (средний возраст 51,0 ± 6,7 лет, p=0,4). У пациентов эхокардиографически определяли индексы конечных систолического (КСО/S) и диастолического (КДО/S) объема левого желудочка (ЛЖ), ударный (УИ) (по J.S. Simpson), соотношение скоростей раннего и позднего (Ve/Va) диастолического наполнения ЛЖ, его массу (МЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), поперечный размер правого предсердия (ПП), среднее давление в легочной артерии (по А. Kitabatake) [5]. Общее периферическое (ОПС) и легочное сопротивление (ОЛС) рассчитывали по Ю.Н. Шишмареву [5]. Исследование всех параметров проводили в первые 48 часов (1) и в завершении третьей недели (2) заболевания. Прогноз ранней летальности оценивали с помощью индексов GRACE, R. Norris [6, 7]. С помощью критерия Хи-квадрат Пирсона выполнена оценка воздействия различных клиническо-лабораторных (более 250 показателей) параметров на абсолютный (AP) и относительный риски (OP) развития ОПП за период наблюдения (56 недель от начала заболевания). Уровень значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05.

Результаты исследования. Среди факторов риска кардиоваскулярных заболеваний наиболее значимыми для риска развития ОПП оказались: операций шунтирования коронарных артерий в анамнезе (AP: 46,2%; OP: 4,4; p=0,0002), умеренная степень ожирения (24,0%; 2,6; p=0,007) при массе тела 81,8 кг и выше (18,8%; 3,8; p=0,005) с индексом массы тела (Кетле) 27,4 кг/м² и более (18,5%; 2,3; p=0,03) длительностью менее 10 лет (23,1; 3,8; p=0,0006), ИМ в зимний период (21,8%; 3,1; p=0,003), верифицированные периферические ангиопатии (18,9%; 3,2; p=0,008), возраст менее 53 лет (18,6%; 2,5; p=0,02), наличие в анамнезе: цереброваскулярной болезни (19,8%; 2,8; p=0,009), психо-эмоционального стресса (15,9%; p=0,01), нестабильной стенокардии (19,8%; 2,5; p=0,02), курения (16,4%; 4,4; p=0,02), язвенной болезни (25,8%; 2,5; p=0,02), артериальной гипертензии (АГ) давностью семь и более лет (21,4%; 2,3; p=0,03), моче-, желчнокаменной болезни и/или подагры (50,0%; 4,1; p=0,03), ИМ более одного года назад (15,2%; p=0,03), хронической СН (20,7%; 2,8; p=0,008). Из особенностей клинической картины ИМ

имели значения уровни индексов GRACE менее 144 (18,3%; 4,1; $p=0,008$), Norris 4,9 и более (16,4%; 3,2; $p=0,03$), средне тяжелое, тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента в первые часы ИМ (15,0%; $p=0,04$), сердечная астма (23,3%; 2,3; $p=0,02$), психические нарушения среди осложнений ИМ (35,7%; 3,2; $p=0,009$). Из показателей внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда в первые часы заболевания наиболее значимыми маркерами риска развития ОПП оказались уровни V_e/V_{a_1} 0,88 и менее (21,6%; 3,5; $p=0,02$), КДО₁/S 72,2 мл/м² и более (21,3%; 3,0; $p=0,007$) и КСО₁/S 38,8 мл/м² и более (20,0%; 2,4; $p=0,02$), УИ₁ 30,9 мл/м² и более (19,2%; 2,9; $p=0,01$), МЖП 12 мм и более (18,4%; 5,9; $p=0,004$), ПП 47 мм и выше (25,0%; 8,0; $p=0,02$), МЛЖ₁ 328,8 г и более (20,3%; 2,2; $p=0,04$). Также существенными оказались гемодинамические показатели малого круга кровообращения: СДЛА₁ менее 30,4 мм рт.ст. (19,3%; 4,0; $p=0,004$) и ОЛС₁ менее 622,8 дин×с×см-5 (16,8%; 7,6; $p=0,01$). Из показателей периферической гемодинамики – оказались значимыми: среднее₁ артериальное давление (АД) 106,7 и более (22,6%; 5,5; $p=0,0002$), АД систолическое₁ 140 и более (18,6%; 3,6; $p=0,007$), АД диастолическое₁ 90 и более (мм рт.ст.) (20,4%; 4,5; $p=0,001$) и частота сердечных сокращений₁ менее 66 в мин (25%; 4,1; $p=0,0002$), ОПС₁ 1780,7 дин×с×см⁻⁵ (17,5%; 2,5; $p=0,047$). Из параметров электролитного и липидного обмена значимое влияние на риск развития ОПП получено для: уровней калия₁ менее 4,75 ммоль/л (17,2%; $p=0,003$), натрия₁ 140 ммоль/л и более (18,2%; 3,6; $p=0,01$), хлоридов 104,2 ммоль/л и более (22,6%; 3,7; $p=0,02$), триглицеридов₁ $\geq 1,88$ ммоль/л (23,0%; $p=0,007$).

Заключение. Наиболее значимыми для риска развития ОПП при ИМ у мужчин моложе 60 лет оказались: операции шунтирования коронарных артерий в анамнезе, АГ в анамнезе и в первые часы ИМ, ожирение, периферические ангиопатии, гипертрофия ЛЖ и его дилатация с диастолической дисфункцией, дилатация ПП. Сочетание перечисленных факторов целесообразно использовать при разработке моделей прогнозирования развития ОПП и планировании мероприятий профилактики.

Список источников

1. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть 1 (Проект 2019) // Нефрология. 2020. Т.24, №1. С. 67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
2. El-Ahmadi A., Abassi M.S., Andersson H.B., Engström T., Clemmensen P., Helqvist S., Jørgensen E., Kelbæk H., Pedersen F., Saunamäki K., Lønborg J., Holmvang L. Acute kidney injury – A frequent and serious complication after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // PLoS One. 2019. Vol.14, №12. e0226625. doi: 10.1371/journal.pone.0226625
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т.23, №6. С. 7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Eur. Heart J. 2019. Vol.40, №3. P.237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В., Епифанов С.Ю. Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. №3(67). С. 30-33.

6. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С. 251-310. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103

7. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алесян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №4. С. 4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449

Сведения об авторах

Тасыбаев Болат Баязылданович, адъюнкт при кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Гордиенко Александр Волеславович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Барсуков Антон Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сотников Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК: 571.27+616.9:616.13.002.2-004.6

АУТОИММУННОЕ И ИНФЕКЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ЗВЕНО АТЕРОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Чурилов Л.П.^{1,2}, Федоткина Т.В.^{1,3}, Шенфельд И.^{1,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет;

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии;

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия. <l.churilov@spbu.ru>

⁴ Университет Ариэля, Ариэль, Израиль, <yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il>

Аннотация. В статье рассмотрена эволюция и современное состояние концепций атерогенеза, отводящих значимую роль иммунопатологическим факторам этого процесса. Приведены сведения об истории изучения аутоиммунитета при атеросклерозе, первых и современных экспериментах по иммунизации липопротеинами. Рассматриваются

соотношение и коморбидность атеросклероза и аутоиммунных заболеваний, включая васкулиты. Даны сведения об иммунологических и инфекционных моделях атерогенеза. Рассматриваются роль инфекционных агентов как триггеров аутоиммунных процессов при атеросклерозе и механизмы подобных эффектов. Охарактеризованы вазоиммунные взаимодействия на разных стадиях атерогенеза, начиная с долипидных. Отдельно рассматриваются роль факторов палеоиммунитета и неоиммунитета, спектр аутоантител при атеросклерозе и их саногенное, либо патогенное значение в атерогенезе, роль В-клеток и Т-клеток различных, представленных в атеромах субпопуляций, динамика субпопуляционного состава лимфоцитов в атеросклеротических поражениях и ее патогенетическое значение. Уделено внимание иммунопатологическим механизмам осложнений атеросклероза и перспективам его иммунотерапии [библиография: 65 источников].

Ключевые слова: атерогенез, атеросклероз, аутоиммунитет, аневризма, липопротеины, воспаление, инфекции, холестерин.

AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS INFLAMMATION AS A LINK OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL ATHEROGENESIS

Churilov L.P.^{1,2}, Fedotkina T.V.^{1,3}, Shoenfeld Y.^{1,4}.

¹Saint Petersburg State University;

²St. Petersburg Research Institute of Phthiopolunology;

³National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia
<l.churilov@spbu.ru>

⁴Ariel University, Ariel, Israel; <yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il>

Abstract. The article considers the evolution and current state of those concepts of atherogenesis, which assign a significant role to the immunopathological factors of this process. Information is given about the history of the research of autoimmunity in atherosclerosis, the first and modern experiments on immunization with lipoproteins. The overlap and comorbidity of atherosclerosis and autoimmune diseases, including vasculitides, are considered. The data about immunological and infectious models of atherogenesis included. The role of infectious agents as triggers of autoimmune processes in atherosclerosis and the mechanisms of such effects are reviewed. Vasoimmune interactions are characterized at different stages of atherogenesis, starting with pre-lipid ones. The article covers: the roles of paleoimmunity and neoimmunity factors, the spectrum of autoantibodies in atherosclerosis and their sanogenic or pathogenic significance in atherogenesis, the role of B-cells and T-cells of various subpopulations represented in atheromas, the dynamics of the subpopulation composition of lymphocytes in atherosclerotic lesions and its mechanistic significance. Attention is paid to the immunopathological mechanisms of complications of atherosclerosis and the prospects for its immunotherapy [bibliography: 65 references].

Keywords: atherogenesis, atherosclerosis, autoimmunity, aneurysm, lipoproteins, inflammation, infections, cholesterol.

Введение

Атерогенез, еще со времен Р. Вирхова и Ю. Конхайма трактуется как хроническое воспаление артерий [1, 2], провоцируемое рядом факторов, согласно доминирующей на сегодня концепции – в первую очередь, патологическими липопротеинами [3]. Ввиду того, что он имеет много общего с гранулематозными хроническими воспалительными процессами, управляемыми медиаторами клеточного иммунитета,

в частности, вызванными инородными телами, естественной кажется идея об участии в патогенезе атеросклероза иммунной системы. Поэтому ряд авторов разрабатывал модели атеросклероза, основанные на парентеральном введении таких антигенов как атерогенные липопротеиды. Эти модели важны как свидетельство определенной роли иммунологических процессов и повреждения липопротеидных частиц в развитии атеросклероза, трактуемого как адаптивный ответ сосудистой стенки на накопление патологического липидного материала.

Иммунизация липопротеинами и атерогенез

Оказалось, что атеросклероз возникает при ежедневном парентеральном введении в течение 6 месяцев ЛПНП и ЛПОНП больных кроликов, получавших пищевую холестериновую нагрузку, – здоровым животным [4]. По данным Дж. Холландера (1976), после введения обезьяне меченых ЛПНП большая часть недеградировавших частиц в течение часа соединяется в стенке артерий с коллагеном (20 %), эластином (15 %), сульфатированными гликозаминогликанами (10 %), причем последствия такой фиксации зависят от свойств комплексов и могут быть неоднозначными [5]. Большую роль здесь могут играть модификации липопротеинов. Так, только при взаимодействии липопротеинов больных ИБС людей, но не здоровых лиц, с компонентами артериальной сосудистой стенки венесуэльским исследователям удалось получить стойкие комплексы [6]. Но вводимые парентерально липопротеины, тем более модифицированные, это антигены! И такие эксперименты проложили дорогу к изучению иммунологии атерогенеза. Первые идеи об аутоиммунной природе атеросклероза и гиперлипидемий и первые эксперименты в этой области не случайно принадлежат ученым Франции и России, где работал и оставил школу учеников и последователей автор концепции физиологического регуляторного аутоиммунитета И.И. Мечников. Французский липидолог Ж.Л. Бомон обнаружил, что аутоантитела из сыворотки крови больных некоторыми формами волчаночного нефрита блокируют липопротеиновую липазу и вызывают гиперлипидемии [7], а советские ученые, с самого начала 1970-х годов, систематически исследовали аутоиммунные феномены при экспериментальном и клиническом атеросклерозе [8-10]. Лишь значительно позже этот аспект атерогенеза привлек всеобщее внимание медико-биологического сообщества, может быть, в силу того, что большинство национальных школ в медицине развивалось в духе парадигмы П. Эрлиха о невозможности регуляторного физиологического аутоиммунитета. Существование антител к холестерину и липопротеинам в сыворотках крови людей (и свиней), в том числе – у клинически здоровых лиц, было обнаружено еще в 1980-е годы [11]. Но значение таких антител могло расцениваться в контексте атерогенеза и как саногенное (предупреждение проникновения антигена в сосудистую стенку), и как патогенное (запуск иммунокомплексного васкулита). Еще в 1959 г. венгерские авторы во главе с выдающимся врачом и ученым Шандором Герё (1904-1992) первыми в мире попытались вакцинировать β -липопротеинами против атеросклероза кроликов и получили некоторое торможение экспериментального холестеринового атерогенеза [12]. Далее накапливались противоречивые данные. Оказалось, что иммунизация липосомами, индуцирующая такие антитела, вместе с адьювантом, содержащим липид А, стимулирует атерогенез у кроликов на холестериновой диете, но сама липосомная иммунизация его не вызывала [13]. Однако, затем обнаружили иммунные комплексы с участием липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и,

реже, высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови и в атеросклеротических поражениях больных ишемической болезнью сердца (ИБС) лиц, а также усиление клеточно-опосредованного аутоиммунитета против ЛПНП у больных ИБС, но не здоровых доноров [14]. Были получены данные об ускорении атерогенеза путем иммунизации липопротеинами, об индукции образования типичных для атером пенистых клеток иммунными комплексами с участием ЛПНП при их нерегулируемом захвате макрофагами, и показана таким образом принципиальная возможность участия антилипопротеинового аутоиммунитета в атерогенезе [15]. Кажущиеся противоречивыми, данные о саногенности или, напротив, патогенности антилипопротеинового иммунитета стали приобретать стройность, когда было выяснено, что проатерогенными потенциями обладают антитела, направленные против неоантигенов – модифицированных, прежде всего, окисленных и гликированных ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [16].

Аутоиммунная концепция атерогенеза и роль инфекционных триггеров

В 1991 г. французский ученый Ж. Клерк выступил с гипотезой об аутоиммунной природе атеросклероза [17]. Во 2-й половине 1990-х годов австрийский ученый Георг Вик и его китайский коллега Цинбо Сю развили обобщающую концепцию атеросклероза как аутоиммунного заболевания, причем, не исключая и его ранних стадий [18]. Одна из предпосылок этого, на которую они указали – широко распространенная антигенная мимикрия между белками часто поражающих людей патогенных или представленных в микробиоте человека условно патогенных микроорганизмов (например, *Helicobacter pylori*) и антигенами клеток сосудистой стенки, в частности, эволюционно консервативными белками теплового шока, экспрессируемыми при повреждении клеток. Вскоре были получены решающие доказательства участия иммунной системы в атерогенезе: у бестимусных мышей с тотальным Т-клеточным иммунодефицитом, несмотря на экспериментально вызванную выраженную гиперлипидемию, атеросклероз не развивался [19]. Подобные подходы, помимо прочего, сближали иммунопатологические и инфекционные концепции атерогенеза, которые рано сдавать в архив.

Ведь, согласно известному принципу презумпции, провозглашенному И. Шенфельдом и Н.Р. Роузом «Все является аутоиммунным и инфекционным, пока не доказано обратное» [20].

В сохранившейся в семейном архиве В.А. Цинзерлинга переписке создателя холестериновой модели атеросклероза Н.Н. Аничкова и В.Д. Цинзерлинга, относящейся к первым месяцам существования холестериновой модели атеросклероза по Н.Н. Аничкову-С.С. Халатову, уже содержится замечание Н.Н. Аничкова, что эксперименты по изучению роли холестерина при атеросклерозе не должны затуманивать того обстоятельства, что инфекция может играть роль в атерогенезе [21]. В начале 1920-х годов В.Д. Цинзерлинг провел в Петрограде на матерале аутопсий погибавших, в основном, от инфекций беспризорных детей и подростков, знаковое исследование до сих пор цитируемое в мировой литературе. Он установил наличие ранних проявлений атеросклероза у этих детей и подростков, рацион которых, очевидно, не мог породить перегрузки животными жирами, и документировал волнообразное течение процесса, а также его распределение в артериях, соотносимое с распределением *vasa vasorum*, связав атерогенез с инфекциями [22]. Долгое

время эти данные не привлекали внимания, оставаясь в тени холестериновой концепции атерогенеза. Но через полвека К. Уотсон и Э.Дж. Керр вернулись к идее, что некоторые инфекции, особенно – микроорганизмами, располагающими холестеринэстеразой (стафилококки, синегнойная палочка) или токсинами, связывающими липопротеины (стрептолизин О), могут способствовать атерогенезу, облегчая отложение в сосудах иммунных комплексов с участием аутоантител и липопротеинов [23]. Из пенистых клеток человеческих атером выделялась м-РНК вирусов группы герпеса. Были получены модели атеросклероза у птиц (что не так просто, ввиду хорошо развитого у них коллатерального коронарного кровообращения) – с применением вируса болезни Марекка и других вирусов группы герпеса [24]. Определенное перmissive значение для прогрессирования атеросклероза имеют и другие распространенные вирусные инфекции, возбудители которых характеризуются антигенным перекрестом с сосудистыми аутоантигенами или обладают свойствами поликлональных иммуностимуляторов (вирусы гепатита С, папилломавирусной инфекции, цитомегаловирусы и ретровирусы). В США в 1975 г. Дж. Э. Барч описал энтеровирусные поражения крупных артерий у подопытных мышей, инфицированных вирусами Coxsackie B4 (известными сегодня как провокаторы ряда аутоиммунопатий, включая инсулинозависимый сахарный диабет) и обнаружил начальные стадии атеросклероза в аорте и коронарных артериях умершего от энтеровирусной инфекции 19-летнего пациента без нарушений липидного обмена [25]. Закономерную связь между энтеровирусной инфекцией и осложнениями атеросклероза позже выявил профессор СПбГУ В.Я. Плоткин [25а]. Помимо подозрений о роли вирусной инфекции в генезе атеросклероза, накоплены эпидемиологические и иммунологические данные, позволяющие предполагать, что известную роль в провоцировании атерогенеза могут играть некоторые формы хламидийной и микоплазменной инфекций и их поздние иммунопатологические осложнения, поражающие эндотелий, макрофаги и гладкие миоциты. Насколько можно судить, впервые на роль хламидий при атерогенезе указал финский ученый В.В. Валтонен [26]. На сегодня установлено, что *Chlamydia pneumoniae* (особенно, штамма TWAR) может быть этиологическим агентом хронических васкулитов, причем хламидийная инфекция сама по себе способна усиливать пролиферативно-гипертрофические процессы в гладких миоцитах, а также опосредованно нарушает эндотелиновую регуляцию сосудистой стенки, запускает в сосудистой стенке через Toll-подобные рецепторы синтез провоспалительных и ростовых цитокинов. Эти процессы усиливают адгезивные свойства макрофагов и повышают клейкость эндотелия, активируют рецепторы ЛПОНП и потенцируют атерогенное действие гиперлипидемий [27]. Их провоцирующую роль, основанную на молекулярной мимикрии, признают в настоящее время и в развитии аневризмы абдоминальной аорты, ранее трактовавшейся, исключительно, как осложнение атеросклероза, а ныне переведенной в разряд аутоиммунных заболеваний с аддитивно-полигенной генетической основой [28]. Статистически значимая связь между инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* и атеросклерозом также документирована в недавнем мета-анализе литературы [29]. Некоторые иммунопатологические васкулиты с возможной экзогенной инфекционной или комплексной провокацией, поражающие, в том числе, крупные артерии, по современным данным, повышают у реконвалесцентов риск атеросклероза. В первую очередь, это болезнь Кавасаки,

с ее острым коронаритом [30]. Изучение опыта пандемии новой коронавирусной инфекции показывает, что вирус SARS-CoV-2, признанный «вирусом аутоиммунитета» [31], как и вызываемая им системная гиперцитокинемия, закономерно поражают эндотелий сосудов, провоцируют тромботические осложнения, а также Кавасаки-подобные артерииты [32], взаимодействуют с некоторыми белками-участниками атерогенеза и, предположительно, могут ускорять атерогенез и способствовать развитию осложнений атеросклероза [33], причем именно *vasa vasorum* крупных артерий могут быть при этом ключевой мишенью поражения, как это показано при изучении случая аневризмы аорты на фоне COVID-19 [34].

Иммунопатогенез атеросклероза

Практически все ревматологические заболевания с неорганоспецифическими аутоантителами, сопровождающиеся иммунокомплексными васкулитами (даже в отсутствие прямого повреждения сосудов цитотоксической, либо клеточной аутоиммунной реакцией) также ускоряют развитие атеросклероза и отягощают его течение. Особенно в этом отношении выделяются системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шёгрена, склеродермия и антифосфолипидный синдром [35], и даже такое классическое аутоиммунное заболевание как, казалось бы, лежащее вне поля кардиологии витилиго этот риск увеличивает [36].

Системные аутоиммунные васкулиты, особенно – поражающие крупные артерии болезнь Такаясу и гигантоклеточный артериит Хортона – имеют частично перекрывающиеся с атеросклерозом звенья патогенеза, взаимно отягощая друг друга [37]. Аутоиммунные аспекты атерогенеза, по-видимому, включают как гуморальное, так и клеточное звенья иммунной системы, играет роль и врожденный (палео) иммунитет. Последнее связано с установленным фактом, что атерогенные липопротеины, в особенности – модифицированные, например – окисленные, служат лигандами Toll-подобных рецепторов эндотелиоцитов и других клеток сосудистой стенки (в частности, TLR-4). Следовательно, они могут запускать локальные изменения клейкости эндотелия за счет экспрессии молекул клеточной адгезии и быть стартерами для синтеза хемокинов, привлекающих к месту первичных изменений клетки макрофагального ряда и лимфоциты, проникающие в интиму, а также заставляющие гладкие миоциты менять свой фенотип на макрофагоподобный, мигрировать в интиму, пролиферировать и загружаться липидами. При этом значительную роль играет рецептор NLRP3, через который окисленные липопротеины и другие атерогенные лиганды и повреждающие факторы, а на продвинутых стадиях атерогенеза – и кристаллы холестерина, могут запускать работу временного самособирающегося органоида инфламмосомы, которая активирует из пептидных предшественников цитокины, запускающие самоподдерживающееся воспаление. Таким образом, события в очаге атерогенеза управляются не центральными нервными, либо эндокринными механизмами (хотя нейроэндокринные системные влияния могут накладывать свой отпечаток на атерогенез, например, модулируя липидный обмен), а местными аутокоидами, в частности, производимыми мигрирующими клетками крови и клетками сосудистой стенки цитокинами, как это типично происходит в очагах воспаления. В этом смысле можно говорить о том, что атерогенез (подобно воспалению, тромбозу, неоплазии) – это кибернетически местный процесс, самоуправляемый паракринными, юкстакринными и аутокрин-

ными биорегуляторами короткодистантного действия: цитокинами и другими медиаторами воспаления [3], хотя его и могут запускать системные метаболические и иные нарушения. В первую очередь драйверами атерогенеза служат вырабатываемые реагирующими на липопротеиды инфламмосомами интерлейкины (ИЛ) – 1 β и -18, а затем и зависящие от этих биорегуляторов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , а также хемокин макрофагов MCP-1 и матриксные металлопротеиназы [38]. Далее каскад вовлекает по сигналу ИЛ-1 β продукцию тромбоцитарного фактора роста, который служит мощным хемоаттрактантом миоцитов меди, стимулируя их приток в интиму и трансформацию в миоинтимациты. Данный цитокин выделяют не только кровяные пластинки, но также активированные эндотелиоциты и макрофаги. Поэтому на последующих, липидных стадиях процесса атерогенеза (см. ниже) его прогрессия может проходить как с потерей эндотелиального слоя и значительным тромбообразованием, так и под сохраненным эндотелием, при минимальном участии тромбоцитов. Более того, ген данного цитокина экспрессируется самими гладкими миоцитами и пенистыми клетками, то есть нарастающий процесс образования этих элементов может аутокринно самоподдерживаться [3, 5, 39]. Долипидные же стадии процесса неспецифичны. Они запускаются и гиперлипидемиями, и другими факторами риска атеросклероза как полиэтиологического заболевания: артериальной гипертензией, колебаниями гемодинамических характеристик потока крови в местах бифуркации, изгибов, сужений и ветвления сосудов, около полулунных клапанов (что известно как «shear stress»), курением и провоцируемой никотином гипервазопрессинемией с выделением из эндотелиоцитов фактора фон Виллебранда, иммунопатологическими и инфекционными васкулитами, гипоксией (например, от нарушения функций *vasa vasorum*, затронутых васкулитом (ваза-вазоритом) или окклюзией), гипергликемией и гликированием белков, бактериальными эндотоксинами, гипервитаминозом D, другими ядами, например, свинцом и кадмием. Вот почему в списке ВОЗ так много факторов риска атеросклероза, взаимоотношения которых порой нелегко увязать в непротиворечивый континуум [3, 40]. Большое значение придают, например, прямой эндотелиотоксичности гомоцистеина, поскольку при гипергомоцистеинемии и гиповитаминозе по фолатину и другим незаменимым факторам питания, участвующим в утилизации этого метаболита, атерогенез существенно ускоряется [3]. Но гомоцистеин – плейотропный регулятор, и его эндотелиотропные, тромбогенные и нейротропные эффекты связывают гипергомоцистеинемию не только с сердечно-сосудистой патологией, но и с аутоиммунопатиями, в частности, рассеянным склерозом [41]. Так или иначе, существенно то, что для запуска атерогенеза не нужно явной десквамации эндотелия. Достаточно его активации и экспрессии на его поверхности, под воздействием многих вышеперечисленных агентов, в частности, лизофосфатидилхолина патологических липопротеиновых частиц, инфекций, антител и иммунных комплексов – молекул клеточной адгезии. Обратимых некробиотических изменений эндотелиоцитов достаточно, чтобы они стали источниками медиаторов воспаления.

Патоморфогенез атеросклероза и иммунная система

Рассмотрение всей последовательности патоморфогенеза атеросклероза не входит в задачи данной статьи, и читатель найдет его в другом источнике [3]. Но здесь следует кратко отметить ряд функционально важных для понимания вазоиммун-

ных взаимодействий аспектов. Морфогенез атеросклероза был детально изучен В.Д. Цинзерлингом, А.М. Вихертом и другими авторами, в результате чего сложилось применявшееся много лет классическое деление атеросклеротических поражений на последовательно сменяющие друг друга стадии: долипидную, включающую изменения эндотелия, липидные пятна, атеросклеротические бляшки (липидные и фиброзные) и осложненные поражения, включая атерокальциноз и изъязвление бляшек [42-43]. Расширение возможностей прижизненного исследования структуры и функции артерий у человека и практики торакальной и сосудистой хирургии позволило в конце прошлого века создать более детализированную классификацию атеросклеротических поражений, разработанную в 1995 г. группой экспертов Американской кардиологической ассоциации и принятую в настоящее время кардиологическими сообществами многих стран [44]:

- Тип I – начальные поражения (см. выше), характеризуются изменениями в эндотелии и наличием отдельных пенистых клеток исключительно макрофагального происхождения;

- Тип II – липидные полосы («прожилки»), характеризуются, преимущественно, внутриклеточным депонированием липидов в скоплениях пенистых клеток макрофагального и гладкомышечного генеза;

- Тип III – переходные поражения, сходные с II, но имеющие некоторое количество *внеклеточных* липидных депозитов с преобладанием эфиров холестерина;

- Тип IV – атеромы, располагают значительным ядром внеклеточных липидов, где присутствуют и эфиры, и сам холестерин ;

- Тип V – фиброатеромы, отличаются наличием фиброзной «крышки» над липидным ядром, могут кальцифицироваться или бывают, преимущественно, фиброзными. Фиброатеромы растут за счет пролиферации гладкомышечных элементов и синтеза ими коллагена, эластина и гликозаминогликанов.

- Тип VI – осложненные поражения, имеют поверхностные дефекты, вторичное тромбообразование, растут при участии механизмов кровоизлияний и интрамурального тромбоза, часто проникают в медию. Возникают не только из поражений типа V, но и напрямую из типа IV.

С клинко-патофизиологической точки зрения важно, что явные симптомы осложнений атеросклероза характерны для V–VI типов. Отметим, что атеросклеротическая бляшка мешает кровотоку не только (а иногда не столько!) геометрически, за счет своих размеров и выступания в просвет сосуда, сколько функционально, *сигнально-информационным путем*, влияя на сосуд продуцируемыми ею вазоконстрикторными и тромбогенными аутокоидами, выходящими за ее пределы. По сути, это атеросклеротическая версия проблемы барьерности воспалительных очагов [3]. Такие вазоспастические сигналы, в основном – эндотелиновой и эйкозаноидной природы, в избытке вырабатывают богатые липидами и активными макрофагами атеросклеротические поражения. Они геометрически могут не быть большими или сильно выступающими в просвет, а по вышеприведенной классификации могут принадлежать даже к типу IV – и, тем не менее, дают симптоматическую картину нестабильной стенокардии. Но I–III типы поражений, как правило, протекают субклинически.

Реакция гладких миоцитов при атерогенезе истолковывается, как защитная. Они, будучи перегружены холестеринодержущим материалом, по исчерпанию возможностей этерификации холестерина и производительности дренажного механизма, связанного с формированием ЛПВП (или же при невозможности пользоваться этими механизмами защиты из-за генетических и эпигенетических причин, вызывающих их недостаточность), вынуждены пролиферировать, дабы разделить холестериновый пул между мембранами дочерних клеток и избежать перегрузки мембран холестерином, что привело бы к понижению их жидкости. Продукция миоинтимацитами и пенстыми клетками, в которые они превращаются под действием местных аутокоидов, гликозаминогликанов и волокнистых белков межклеточного вещества с формированием фиброзной «крышки» атером тоже имеет черты несовершенной защиты, так как формирование комплексов липопротеинов с гликозаминогликанами и эластином снижает поступление избытка холестерина в клетки. Для макрофагальных же клеток липиды служат флогогенными раздражителями и провоцируют выработку ими провоспалительных аутокоидов. В связи с этим, атеромы, где преобладают пенстые клетки гладкомышечного происхождения и где меньше внеклеточных липидов и больше фиброзных изменений, отличаются меньшей продукцией вазоспастических и тромбогенных медиаторов и служат основой стабильного течения ишемических поражений. Напротив, богатые макрофагальными пенстыми клетками и липидами бляшки – являются основой нестабильных форм ишемии и частых осложнений, а по-видимому, и самоподдерживающегося аутоиммунного процесса [45-46]. Точно так же и при прогнозировании последствий и осложнений аневризм аорты далеко не все определяется размером и геометрией аневризмы, но зависит, во многом, от функций клеток аортальной стенки, в том числе, находящихся в ней мононуклеаров, и вырабатываемых ими биорегуляторов, причем как для атером, так и для аневризм это предполагает регуляторные (дисрегуляторные) взаимодействия сосудистой стенки с клетками иммунной системы.

Адаптивный иммунитет, как гуморальный, так и клеточный – важный участник атерогенеза с первых и до последних его стадий. В силу продукции медиаторов воспаления, еще на ранней стадии очаг атерогенеза становится зоной, где антиген-представляющие клетки и лимфоциты, привлеченные сюда хемокинами, экспрессируют повышенные количества костимуляторных молекул при своих взаимодействиях, а это, в соответствии с гипотезой опасности П. Матцингер, продлевает существование иммуносинапсов и этим усиливает ответ на собственные антигены и неоантигены, находящиеся в очаге, до патологического уровня [47]. В отличие от многих классических монотаргетных аутоиммунных заболеваний, в атерогенезе, по современным данным, участвуют аутоантитела и аутореактивные лимфоциты, нацеленные на несколько аутоантигенов. Это антигены, мимикрирующие с микробными и/или принадлежащие белкам-участникам липидного обмена и гемостаза. Доказаны роль аутоантител к белкам теплового шока HSP65 и HSP60, к окисленным ЛПНП (oxLDL), к минорному липопротеину Lp(a), протромбину (PT) и, особенно убедительно – подтверждено участие в атерогенезе аутоантител к β 2-гликопротеину I (β 2GPI) [48-51]. Наконец, получена модель атеросклероза на основе пассивной иммунизации путем адоптивного переноса Т-лимфоцитов,

специфичных по отношению к β 2GPI, с ускорением атерогенеза у мышей, дефектных по рецептору ЛПНП [52]. Известно, что аутоантиген β 2GPI служит центральной мишенью в патогенезе антифосфолипидного синдрома, с его нарушением гемостаза. Поэтому, можно полагать, что эти проявления атеросклеротического аутоиммунитета особенно важны для формирования тромботических осложнений атером. Имеются также эпидемиологические данные о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний при наличии аутоантител к таким аутоантигенам тканевого дебриса как митохондриальный фосфолипид кардиолипин и модифицированный белок цитоскелета, цитруллин-содержащий виментин [53]. Ввиду того, что атеромы имеют черты, сливающие их с гранулемами инородных тел, интересно, что аутоантитела к последнему антигену, участнику морфогенеза гранулём, обнаруживаются и при легочных гранулематозах (туберкулезе, саркоидозе), но не при негранулематозных заболеваниях легких [54]. Различные компоненты системы адаптивного иммунитета по-разному вовлечены в иммунопатогенез атеросклероза. В-лимфоциты обитают в адвентиции и на периферии атером, в начальных стадиях в бляшках их очень немного, но они широко представлены в формируемых по ходу атерогенеза в адвентиции третичных лимфоидных фолликулах, типичном патоморфологическом проявлении аутоиммунных хронических заболеваний. В1-лимфоциты синтезируют низкоаффинные естественные аутоантитела класса IgM к наиболее распространенным аутоантигенам, в том числе – окисленным неозепитомам апо-В-зависимых атерогенных липопротеинов и компонентам апоптотического дебриса, причем не зависят от Т-хелперов. В то же время, лимфоциты В2-субпопуляции – продуцируют при помощи фолликулярных Т-хелперов высокоаффинные IgG против апо-В-зависимых липопротеинов. Первые считаются носителями саногенного антиатеросклеротического, а вторые – патогенного проатеросклеротического потенциала аутоиммунитета [55-57]. Параллельно идет пролиферация Т-лимфоцитов, специфичных по отношению к антигенам атеросклеротической бляшки, что зарегистрировано как в сосудистой стенке, так и в дренирующих ее региональных лимфоузлах на модели мышей (apoE^{-/-}) [58]. Часть таких Т-клонов – естественные аутореактивные Т-регуляторы, распознающие пептиды из состава апопротеина В и сдерживающие аутоиммунитет и атерогенез [59]. Более трети лейкоцитов в очагах атерогенеза и вокруг них – это лимфоциты, среди них не менее 10% Т-хелперов, причем считается, что роль их субпопуляций в атерогенезе кардинально отличается. Th1 – источники γ -интерферона и других провоспалительных цитокинов, промоторы атеросклероза, локального воспаления и аутоиммунитета к компонентам бляшек. У мышей «атеросклеротических» линий, нокаутных по основным генам, регулирующим интерфероновозависимые эффекты Th1, атерогенез тормозится, несмотря на гиперлипидемию [60]. В то же время, Th2 через ИЛ-4 и ИЛ-10 способствуют затуханию активности воспаления и фибротическим изменениям, стабилизирующим течение болезни. Впрочем, при этом, как ни парадоксально, именно их количество прямо коррелирует с риском образования аневризм пораженных сосудов [61]. Th17, продуцируя ИЛ-17, способствуют ранним стадиям атерогенеза в интиме, но в целом связаны с индукцией фиброза и стабилизацией бляшек, поэтому в контексте перmissive влияний других регуляторов их роль в атерогенезе на

разных стадиях может варьировать. Treg через свои TGF β , ИЛ-10 и ИЛ-35 подавляют аутоиммунитет и воспаление, способствуя антиатерогенным механизмам [57; 62]. Присутствуют среди лимфоцитов и фолликулярные Т-хелперы. Последние, поскольку имеют отношение к костимуляции В-лимфоцитов и переключению классов иммуноглобулинов, вероятно, тоже способны оказывать амбивалентные эффекты на атерогенез [57].

Интересной и патогенетически важной особенностью вазоиммунных взаимодействий при атерогенезе является недавно обнаруженная тенденция к сдвигу дифференцировки по ходу развития бляшки от Treg (которых становится все меньше и которые при этом все менее активны) – к Th1/Th17, служащих проатерогенными и провоспалительными агентами. Подобное явление «выхолащивания» защитного потенциала Treg с нестабильной экспрессией их мастер-гена FoxP3 описано и при других аутоиммунных болезнях (рассеянном склерозе и ревматоидном артрите). Неясно, с чем оно связано при атеросклерозе, но не исключено, что это влияние дислипотеинемии [63].

На основе представлений о роли инфекции и аутоиммунитета в атерогенезе продолжают попытки иммуномодулировать его развитие или даже предотвращать его путём вакцинации. Со времен пионерских опытов Шандора Герё (см. выше) [12], прошло около 65 лет. Опробовано несколько подходов, начиная с вышеописанных ранних опытов по иммунизации липопротеинами и холестерином, включая в недавнее время – истощение пула CD3⁺ лимфоцитов, применение анти-CD40 моноклональных антител, модуляцию уровня цитокинов и хемокинов, а также применение мощного средства терапии многих аутоиммунных болезней – поликлональных донорских человеческих иммуноглобулинов G (IVIG). Для вакцинации против атеросклероза в последнее время использовали различные мишени: пептиды из состава аполипоропротеина В100, белка-переносчика эфиров холестерина CETP, белков теплового шока бактерий, например, *Helicobacter pylori*, перекрестно реагирующих с человеческими, белков межклеточного вещества соединительной ткани, варибельного региона 31 β -цепи Т-клеточного рецептора, мембранных белков МOMP и Pomp5 *Chlamydia pneumoniae* и пр., причем, в ряде случаев, с относительным успехом [64].

Вполне возможно, что в ближайшем будущем подобные иммунотерапевтические подходы будут включены в рутинное лечение пациентов с атеросклерозом или его профилактику.

Таким образом, постепенно произошла трансформация отношения к этиологии и патогенезу атеросклероза. В дополнение к обычным факторам риска и моделям, основанным на доминирующей липопротеиновой теории атерогенеза, было убедительно и многосторонне показано, что инфекции, воспалительные и иммунопатологические, в том числе – аутоиммунные процессы, служат элементами механизмов атерогенеза и осложнений этой самой распространенной болезни человечества.

Список источников

1. Virchow R. L. K. Thrombose und Embolie. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, Gefässentzündung und septische Infektion, 1856; 219–732.

2. Конгейм Ю. Общая патология., 1-2 тт., СПб., 1880.
3. Чурилов Л.П. Атеросклероз. В кн.: Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 175 – 197.
4. Klimov A.N., Rodionova L.P., Petrova-Maslakova L.G. Experimental atherosclerosis induced by repeated intravenous administration of hypercholesterolaemic serum. *Cor et Vasa*. 1966; 8: 225.
5. McPhee S.J. et al. *Pathophysiology of Disease. An Introduction into Clinical Medicine*. 2nd Ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997, 604 pp.
6. Camejo G, Waich S, Quintero G, Berrizbeitia ML, Lalaguna F. The affinity of low density lipoproteins for an arterial macromolecular complex. A study in ischemic heart disease and controls. *Atherosclerosis*. 1976; 24(3):341-54. doi: 10.1016/0021-9150(76)90126-x.
7. Beaumont JL, Jacotot B, Beaumont V. L'hyperlipidémie par auto-anticorps. Une cause d'athérosclérose. *Presse Med* (1893). 1967; 75(46):2315-20.
8. Ходжаев А.Х., Мирошник Л.М. Аутоиммунные процессы при атеросклерозе. *Клин. мед.* 1971; 49(9): 22-25.
9. Голод И.С., Понизовская Е.В. Аутоиммунные реакции и морфологические изменения при экспериментальном атеросклерозе. *Патол. физиол. эксперим. терап.* 1972; 16(3):27-31.
10. Климов А.Н., Денисенко А.Д. О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе. *Усп. соврем. биол.* 1988; 106(2): 279-289.
11. Alving CR, Swartz GM Jr. Antibodies to cholesterol, cholesterol conjugates and liposomes: implications for atherosclerosis and autoimmunity. *Crit Rev Immunol*. 1991;10(5):441-53.
12. Gerő S., Gergely J., Jakab L., Szekely J., Virag S., Farkas K., Czuppon A. Inhibition of cholesterol atherosclerosis by immunisation with beta-lipoprotein. *Lancet*. 1959; 2(7088): 6-7. doi: 10.1016/s0140-6736(59)92108-7.
13. Horvath I., Szende B., Horvath Anna, Kocsis I., Horvath A. Influence of cholesterol liposome immunisation and immunostimulation on rabbit atherosclerosis induced by a high cholesterol diet. *Med. Sci. Monit*. 1998; 4(3): 403-407.
14. Szondy E, Horváth M, Mezey Z, Székely J, Lengyel E, Füst G, Gerő S. Free and complexed anti-lipoprotein antibodies in vascular diseases. *Atherosclerosis*. 1983; 49(1):69-77. doi: 10.1016/0021-9150(83)90008-4.
15. Klimov AN, Denisenko AD, Popov AV, Nagornev VA, Pleskov VM, Vinogradov AG, Denisenko TV, Magracheva EYa, Kheifis GM, Kuznetsov AS. Lipoprotein-antibody immune complexes. Their catabolism and role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 1985; 58(1-3):1-15. Doi: 10.1016/0021-9150(85)90051-6.
16. Virella G, Lopes-Virella MF. Lipoprotein autoantibodies: measurement and significance. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003; 10(4):499-505. doi: 10.1128/cdli.10.4.499-505.2003.
17. Clerc G. Atherosclerosis as an immune disease? *Med. Hypotheses*. 1991; 36(1): 24–26.
18. Wick G, Xu Q. Atherosclerosis – an autoimmune disease! *Exp Gerontol*. 1999; 34(4):559-66.
19. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol*. 1996; 149:675–685.
20. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N., Rose N.R. (Eds). *Infection and Autoimmunity*. 2nd edition. Acad. Press : N.Y. a.e., 2015: 1040 P.
21. Цинзерлинг В.А. Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг. К 130-летию со дня рождения. *Арх. патол.* 2021; 83(6): 71-74. DOI 10.17116/patol20218306171

22. Zinslerling W. D. Untersuchungen über Atherosklerose. Über die Aortenverfettung bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* 1925; 255: 677–705.
23. Watson KC, Kerr EJ. Functional role of cholesterol in infection and autoimmunity. *Lancet.* 1975; 1(7902):308-10. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91211-8.
24. Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM. Herpes virus induced atherosclerosis in chickens. *Fed Proc* 1983; 42:2476-2479.
25. Burch GE. The coronary arteries in active viral cardiomyopathies. *Postgrad Med J.* 1975; 51(595):311-24. doi: 10.1136/pgmj.51.595.311.
- 25а. Плоткин В.Я., Воронель В.Л., Зарипова З.А., Мурина Е.А., Хромов-Борисов Н.Н., Тимошина М.А. Энтеровирусная инфекция как фактор риска острого коронарного синдрома и его осложнений. *Клин. мед.* 2011; 89(2): 25-29.
26. Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med.* 1991;23(5):539-43. doi: 10.3109/07853899109150515.
27. Khoshbayan A, Taheri F, Moghadam MT, Chegini Z, Shariati A. The association of Chlamydia pneumoniae infection with atherosclerosis: Review and update of in vitro and animal studies. *Microb Pathog.* 2021; 154:104803. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104803.
28. Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson MD 3rd. Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component. *Circulation.* 2008; 117(2):242-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690982.
29. Jalili M, Nourmohammadi H, Sayehmiri K. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as Two Emerging Risk Factors in Atherosclerosis: Meta-Analysis Study and Systematic Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2022;22(1):e210921196697. Doi: 10.2174/1871526521666210921121423.
30. Zeng YY, Chen F, Zhang Y, Ji X. Are patients recovering from Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? A meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021; 17(5):476-483. doi: 10.1007/s12519-021-00452-x.
31. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, Goldman M, Landegren N, Bastard P, Shoenfeld Y, Conrad K. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.
32. Sarzaeim M, Rezaei N. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2096-2101. doi: 10.1007/s42399-020-00558-9.
33. Grzegorzowska, O., Lorkowski J. Possible correlations between atherosclerosis, acute coronary syndromes and COVID-19. *J Clin. Med.* 2020; 9(1): 1–16. doi.org/10.3390/jcm9113746
34. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Barcellona D, Cerrone G, Orrù G, Scano A, Marongiu F, Suri JS, Demontis R, Nioi M, D'Aloja E, La Nasa G, Saba L. Aortic vulnerability to COVID-19: is the microvasculature of vasa vasorum a key factor? A case report and a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(20):6439-6442. doi: 10.26355/eurrev_202110_27018.
35. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, Wasko MC. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013.
36. Namazi N, Amani M, Haghghatkah HR, Noori E, Abdollahimajd F. Increased risk of subclinical atherosclerosis and metabolic syndrome in patients with vitiligo: a real association or a coincidence? *Dermatol Ther.* 2021; 34(2):e14803. doi: 10.1111/dth.14803.

37. Clifford AH, Cohen Tervaert JW. Cardiovascular events and the role of accelerated atherosclerosis in systemic vasculitis. *Atherosclerosis*. 2021; 325:8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.032.
38. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26(6):673–685. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.04.003
39. Biermann E.L. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th Ed., Vv 1–2.–N.Y. a.e.: McGraw–Hill, 1994. Pp. 1106–1116.
40. Хаверих А., Бойл Э.К. Патогенез атеросклероза и нарушение функций микрососудов. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2022: 168 С.
41. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Косакова*. 2019; 119(11):133-138. doi: 10.17116/jnevro2019119111133.
42. Аничков Н.Н., Цинзерлинг В.Д. Современное состояние проблемы атеросклероза. В кн.: *Атеросклероз*. Под ред. Н.Н. Аничкова и А.Л. Мясникова. М.: Изд-во АН СССР, 1953: 7–18.
43. Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. *Медицина*, М.: 1970, 152 с.
44. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.
45. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992; 326(4):242-50. doi: 10.1056/NEJM199201233260406.
46. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992; 326(5):310-8. doi: 10.1056/NEJM199201303260506.
47. Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2001; 13(1):114-9. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00191-6.
48. Shoenfeld Y, Haratz D, Jacob G. Heat shock protein 60/50, beta2-glycoprotein I and Oxidized LDL as players in murine atherosclerosis. *J Autoimmunity* 2000; 15: 199-202.
49. Shoenfeld Y. Atherosclerosis and the immune system: is atherosclerosis an autoimmune disease? *Sem Clin Immunol* 2000; 1 : 5-6.
50. Shoenfeld Y, Sherer Y, George Y, Harats D. Mexico-Israel Symposium: beta2-glycoprotein I in human and murine atherosclerosis. *IMAJ* 2001; 3: 85-87.
51. Shoenfeld Y, Sherer Y, Haratz D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends in Immunol* 2001; 22: 293-295.
52. George J., Harats D., Gilburd B., Afek A., Shaish A., Kopolovic J., Shoenfeld Y. Adoptive transfer of β 2-glycoprotein I – reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000; 102: 1822-1827.
53. Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Handley T, Oldmeadow C, Attia J, Boyle M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.

54. Starshinova A, Malkova A, Zinchenko U, Lapin S, Mazing A, Kudlay D, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. Detection of Anti-Vimentin Antibodies in Patients with Sarcoidosis. *Diagnostics* (Basel). 2022; 12(8):1939. doi: 10.3390/diagnostics12081939.
55. Srikakulapu P, Hu D, Yin C, Mohanta SK, Bontha SV, Peng L, Beer M, Weber C, McNamara CA, Grassia G, Maffia P, Manz RA, Habenicht AJ. Artery tertiary lymphoid organs control multilayered territorialized atherosclerosis B-cell responses in aged ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1174–1185. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306983
56. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The role of B cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(3):180-196. doi: 10.1038/s41569-018-0106-9.
57. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019; 124(2):315-327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
58. Centa M, Prokopec KE, Garimella MG, et al. Acute loss of apolipoprotein E triggers an autoimmune response that accelerates atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:e145–e158. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310802
59. Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, Tse K, Miller J, Vassallo M, Wolf D, Ryden C, Orecchioni M, Dileepan T, Jenkins MK, James EA, Kwok WW, Hanna DB, Kaplan RC, Strickler HD, Durkin HG, Kassaye SG, Karim R, Tien PC, Landay AL, Gange SJ, Sidney J, Sette A, Ley K. Regulatory CD4⁺ T Cells Recognize Major Histocompatibility Complex Class II Molecule-Restricted Peptide Epitopes of Apolipoprotein B. *Circulation.* 2018; 138(11):1130-1143. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031420.
60. Buono C, Come CE, Stavrakis G, Maguire GF, Connelly PW, Lichtman AH. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:454–460. doi: 10.1161/01.ATV.0000059419.11002.6E
61. Shimizu K, Shichiri M, Libby P, Lee RT, Mitchell RN. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest.* 2004;114:300–308. doi: 10.1172/JCI19855
62. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc.* 2020; 13:621-633. doi: 10.2147/JMDH.S254016.
63. Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, Michel NA, Pramod AB, Ghosheh Y, Brunel S, Buscher K, Miller J, McArdle S, Baas L, Kobiyama K, Vassallo M, Ehinger E, Dileepan T, Ali A, Schell M, Mikulski Z, Sidler D, Kimura T, Sheng X, Horstmann H, Hansen S, Mitre LS, Stachon P, Hilgendorf I, Gaddis DE, Hedrick C, Benedict CA, Peters B, Zirlik A, Sette A, Ley K. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves From Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4⁺ T-Regulatory Cells. *Circulation.* 2020; 142(13):1279-1293. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042863.
64. Govea-Alonso DO, Beltrán-López J, Salazar-González JA, Vargas-Morales J, Rosales-Mendoza S. Progress and future opportunities in the development of vaccines against atherosclerosis. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(4):337-350. doi: 10.1080/14760584.2017.1258309.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах:

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), зам. руководителя лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет. Ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: l.churilov@spbu.ru.

Федоткина Тамара Викторовна, к.б.н., доцент, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Ведущий научный сотрудник лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ. Эл. почта: <t.v.fedotkina@gmail.com>.

Шенфельд Йегуда, академик Национальной академии наук и искусств Израиля, профессор, доктор медицины, ведущий ученый–руководитель лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, Президент университета Ариэля; Ариэль, Израиль. email: <yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il>.

УДК: 616-092.11:616-091.5

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Строев Ю.И., Цинзерлинг В.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,
svetlanastroeva@mail.ru

Аннотация. Приводятся результаты 50-летних клинико-лабораторных, гистоморфологических и инструментальных исследований (капилляроскопия, механокардиография реовазография, тахоосциллография, термография) у 2275 больных сахарным диабетом. Впервые изучены эпидемиология артериальной гипертензии в диабетической популяции Санкт-Петербурга, а также топография диабетических микроангиопатий в организме больных сахарным диабетом, приводятся собственные данные, свидетельствующие о важной роли микроциркуляторных расстройств в патогенезе атеросклероза и артериальной гипертензии при сахарном диабете [Рис. 13; табл. 1; библ. 41].

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, артериальная гипертензия атеросклероз, гангрена нижних конечностей, диабетические микроангиопатии, механокардиография, микроциркуляция, сахарный диабет, телевизионная капилляроскопия, термография.

**DIABETIC MICROANGIOPATHY IN THE PATHOGENESIS OF
ATHEROSCLEROSIS AND ARTERIAL HYPERTENSION (CLINICAL
AND MORPHOLOGICAL STUDY)**

Yu.I. Stroeve, V.A. Zinserling

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; svetlanastroeva@mail.ru

Annotation. The results of 50 years of clinical and laboratory, histomorphological and instrumental studies (capillaroscopy, mechanocardiography, rheovasography, tachooscillography, thermography) in 2275 patients with diabetes mellitus are presented. The epidemiology of arterial hypertension in the diabetic population of St. Petersburg was studied for the first time, as well as the topography of diabetic microangiopathies in the body of patients with diabetes mellitus, original data indicating the important role of microcirculatory disorders in the pathogenesis of atherosclerosis and arterial hypertension in diabetes mellitus are presented [Fig. 13; Table 1; bibl. 41 refs].

Keywords: arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, diabetic microangiopathies, gangrene of the lower extremities, mechanocardiography, microcirculation, platelet aggregation, television capillaroscopy, thermography.

*Посвящается светлой памяти блестящего патоморфолога,
члена-корр. АМН СССР, д. м. н.,
профессора Всеволода Дмитриевича Цинзерлинга*



Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг (1891–1960). Советский патоморфолог. Член-корр. АМН СССР, д.м.н., профессор. Уже в 1914 г. опубликовал студенческую научную работу об изменениях аорты у лошадей. Он был одним ведущих сотрудников Н.Н. Аничкова, который всегда подчеркивал колоссальный вклад В.Д. Цинзерлинга в изучение атеросклероза. В.Д. Цинзерлинг обосновал важную роль нервно-сосудистых расстройств как фактора, способствующего развитию атеросклероза отдельных сосудистых областей. Он впервые в мире изучил начальные фазы атеросклеротического процесса, а также связь фиброзных бляшек с первичным ожирением промежуточного вещества стенки аорты.

Впервые показал, что в основе атеросклеротических поражений артерий лежит инфильтрация (проникновение) липидов, главным образом холестерина, в стенку сосуда академик Н.Н. Аничков (1885–1964). Его теория патогенеза атеросклероза и поныне не утратила своего значения. Атерогенез – длительный процесс, при котором сосудистая стенка реагирует на количественно и качественно изменённые атерогенные липопротеиды (ЛП) по типу хронического воспаления. Он начинается в детстве и манифестирует уже во втором десятилетии жизни [9].

Ганс Селье на примере такого нейроэндокринного явления, как стресс, доказал, что ни одна болезнь не может быть обособленной от сферы эндокринологии (Рис.1).

С этой точки зрения не является исключением и атеросклероз. Эндокринные расстройства обмена веществ, не будучи причинными факторами атеросклероза, довольно часто определяют скорость его развития, тяжесть течения и исход. Особенно это проявляется при таком массовом эндокринном заболевании, как сахарный диабет (СД).



Рис.1. Ганс Гуго Бруно Селье (1907–1986). Выдающийся канадский патолог и эндокринолог. Ганс Селье сформулировал концепцию стресса как состояние организма, находящегося под угрозой нарушения гомеостаза и не считал стресс вредным [13]. Он рассматривал стресс как реакцию, помогающую организму выжить. Ганс Селье ввёл понятие болезней адаптации. Он назвал отрицательный стресс дистрессом и положительный стресс – эустрессом.

Существует мнение, что важнейшим моментом, усиливающим развитие атеросклероза в определенной локализации, является не только системная, но и регионарная артериальная гипертензия (АГ). При этом сужение просвета артерий вследствие атеросклероза приводит к снижению артериального давления (АД) по длине пораженного сосуда, которое тем более снижается, чем больше степень сужения артерии.

Процесс проникновения липидов в стенки артерий при атеросклерозе до сих пор является спорным. А. Haverich считает, что атеросклероз не является генерализованным заболеванием, поскольку определенные части артериальной системы у человека почти никогда не поражаются атеросклерозом, и что заболевание не зарождается в эндотелии пораженного сосуда, а начинается в адвентиции и распространяется внутрь, в направлении интимы [36, 38], чему способствуют микрососуды, питающие крупные артерии – *vasa vasorum*. К сожалению, роль *vasa vasorum* в патогенезе сердечно-сосудистых болезней, на что впервые в мире обратил внимание В.Д. Цинзерлинг [41], оказалась на многие годы незаслуженно забытой. По справедливому мнению Д. М. Аронова с соавт., дальнейшие исследования генеза атеросклероза должны представить «новые важные результаты и отворить двери перед читателями малоизвестной саги под названием «микрососуды сердца» [2].

С введением в практику инсулинотерапии структура смертности при СД стала существенно меняться. Пациенты, прежде обреченные умереть вскоре от диабетической комы, стали долго жить, что привело у них к явному нарастанию заболеваний сердца и сосудов.

Первые личные впечатления о патологии сердечно-сосудистой системы при СД, в частности, об атеросклерозе и микроциркуляторных расстройствах, были получены нами 50 лет назад совместно со студентом А.П. Кучинским, с которым мы стали исследовать у больных СД гликопротеиды и липиды крови с типированием по Фредриксону с помощью электрофореза на бумаге и в полиакриамидном геле (Рис. 2) [22, 25].

Проведенный нами в прозекторской санкт-петербургской Мариинской больницы анализ протоколов вскрытий лиц, погибших от СД в качестве основного или сопутствующего заболевания, показал, что несмотря на достигнутые успехи

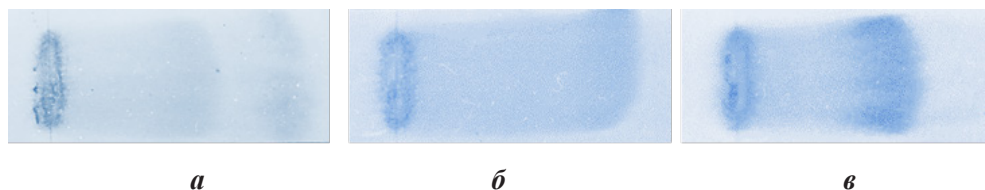


Рис. 2. Электрофорез липидов сыворотки крови на бумаге (собственные наблюдения).

- а) Липидограмма здорового человека контрольной группы (С-ев Ю.И., 28 лет).
- б) Липидограмма больного СД средней тяжести (Пациент А-кин, 26 лет).
- в) Липидограмма больной тяжелым СД, осложнённого синдромом Киммельстиля–Вильсона (Пациентка Э-ц, 64 года).

в лечении СД, основной причиной летальности при нём по-прежнему был атеросклероз различной локализации (34,3%) или сочетание его с артериальной гипертензией – АГ (25,7%). Частота такой патологии год от года нарастала. Так, если в 1972 году атеросклероз диагностирован посмертно у 56,0 % больных СД, то в 1995 году – у 91, 9 % больных! Одновременно у них стремительно нарастала и частота АГ. Так, в 1972 году АГ была констатирована посмертно у 23,3 %, в 1985 году – у 43,1 %, в 1990 году – у 56,08 %, а в 1995 году – уже у 60,6 % больных СД [27].

В конце XX в. мы предприняли эпидемиологическое исследование частоты АГ в диабетической популяции Центрального (бывшего Куйбышевского) района Санкт-Петербурга. В этом районе среди 126823 человек в возрасте старше 15 лет (мужчин – 50094, женщин – 76729) насчитывалось 1009 лиц с явным СД различного типа. СД 1-го типа был у 14,34% больных, СД 2-го типа – у 85,66%. Артериальное давление (АД) по методу Короткова удалось измерить у 781 пациента (77,4%), что позволяло считать полученные результаты репрезентативными. Анализ амбулаторных историй болезней этих пациентов показал, что 77,34% больных СД имели в анамнезе повышенные цифры АД, а 48,4% страдали гипертонической болезнью. Измерения АД выявили повышение систолического, диастолического или обоих видов кровяного давления у 56,34% больных. Частота АГ нарастала по мере увеличения возраста больных и колебалась от 25% в возрасте 20–25 лет до 66,6% в возрасте 80 лет и старше. По мере увеличения стажа СД отмечался равномерный рост систолического АД, однако вместе с продолжительностью СД увеличивался и возраст пациентов. АГ наблюдалась чаще у женщин (58,9%), чем у мужчин (48,73%). В целом АГ была выявлена у 58,3% больных СД 1-го типа и у 44,64% больных СД 2-го типа ($p < 0,01$) [17].

Таким образом, нами было показано, что АГ является частым спутником СД. Это явилось поводом к анализу причин ее возникновения при СД.

Исследования были проведены с помощью анализа историй болезни 2275 больных СД, проходивших лечение в эндокринологическом отделении Мариинской больницы [15]. АГ удалось при этом выявить у 1274 из 2275 больных, что составило 56% и практически совпало с нашими эпидемиологическими данными. При этом

АГ чаще выявлялась при СД 1-го типа (63,5 %), чем при СД 2-го типа (53,5%); ($p < 0,01$). В большинстве случаев (54,71 %) АГ у пациентов возникла на фоне СД, в 12,87 % случаев она была выявлена одновременно с ним, и лишь у трети пациентов (32,43 %) она СД предшествовала. В результате средний возраст манифестации СД у больных с АГ составил $45,32 \pm 1,11$ года, а АГ – $49,52 \pm 0,87$ года ($p < 0,001$).

Принято считать, что ведущим фактором риска атеросклероза является гипер- и дислиппротеидемии, что лишь частично объясняет ускоренное его развитие при СД (Рис. 3).

Полагают, что при продолжительности явного СД 10 лет и более все больные приобретают достаточно выраженный атеросклероз, при этом особенно атерогенен СД 2-го типа. Не менее $\frac{3}{4}$ таких больных умирает от ускоренного тяжелого атеросклероза крупных и средних артерий, который принято называть **диабетической макроангиопатией**.

Так, вероятность развития атеросклероза артерий нижних конечностей (НК) у пациентов с СД почти в 160 раз выше, чем у лиц без диабета! [34]. Не более 5% лиц без СД и целых 75% больных СД страдают от ранних проявлений атеросклероза, начинающегося в возрасте до 40 лет. Анализ камамнезов 2275 больных СД показал, что среди них ИБС была диагностирована у 43,08 %, инфаркт миокарда был у 6,24 %, инсульт – у 2,99 %, атеросклероз артерий НК – у 24,44 %, из них у 7,03 % были расстройства их кровоснабжения вплоть до развития гангрены.

Вообще атеросклероз артерий НК по частоте поражения занимает в популяции третье место после коронарных артерий и артерий головного мозга, встречается преимущественно у людей старше 50 лет, но может наблюдаться и у лиц моложе 40 лет. Известно, что, кроме возраста, прямое влияние на развитие атеросклероза артерий НК оказывает СД, при этом он поражает больных СД в 11 раз чаще и начинает развиваться на 10–20 лет раньше, чем у лиц, СД не страдающих [8].

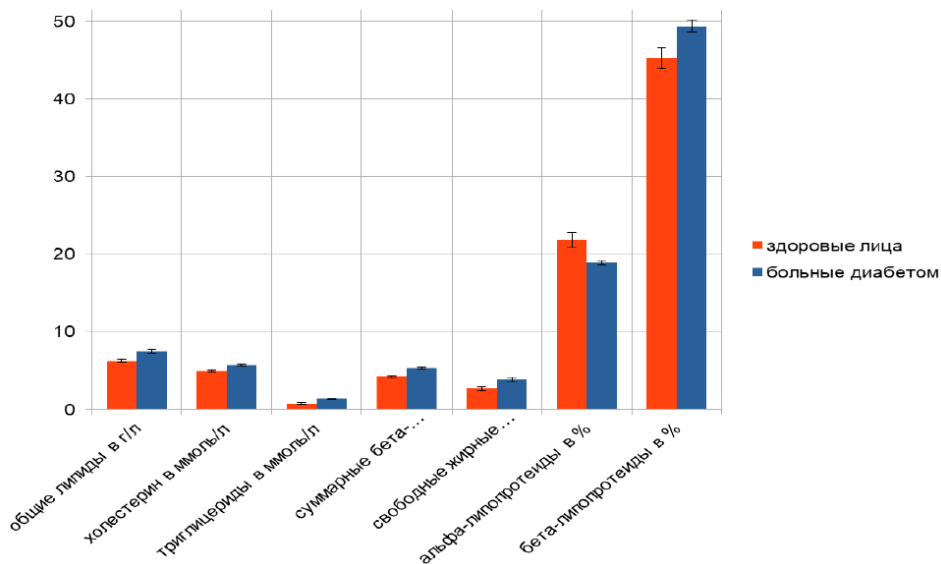


Рис. 3. Липидный спектр крови у здоровых лиц контроля и при сахарном диабетом. (Собственные наблюдения).

Жалобы больных СД при нарушениях кровоснабжения НК сводились к ощущениям их похолодания, особенно в холодное время года. Нередко отмечалось чувство онемения пальцев стоп, реже – боли и судороги в икроножных мышцах. Эти ощущения возникали чаще во время ходьбы и достигали у отдельных больных симптома перемежающейся хромоты. Следует отметить, что далеко не у всех больных существовал параллелизм между объективными изменениями в НК и их субъективными ощущениями. По-видимому, это можно объяснить свойственной СД периферической нейропатией, когда больные СД могут получить травму конечностей, не ощущая или почти не ощущая при этом боли. Вообще стенозирующий атеросклероз артерий НК наблюдался нами у 95,2 % больных СД, но при этом частота гангрены от тяжести СД не зависела [3].

Среди 2015 больных СД пульсация артерий тыла стопы у 27,6% была ослаблена вплоть до полного исчезновения, как правило, *только на одной конечности*.

Было отмечено, что при сохраненном пульсе на артериях тыла стоп системное артериальное давление составило $148,5 \pm 0,83 / 87,8 \pm 0,47$ мм. Нг, при ослабленном пульсе – $153,6 \pm 0,6 / 92 \pm 0,72$ мм. Нг, а при отсутствии пульса на одной или обеих стопах – $171 \pm 2,7 / 96,1 \pm 1,33$ мм. Нг ($p < 0,001$) (Рис. 4). Следовательно, при СД АГ является важным фактором риска развития атеросклероза артерий НК [21, 30, 31, 37].

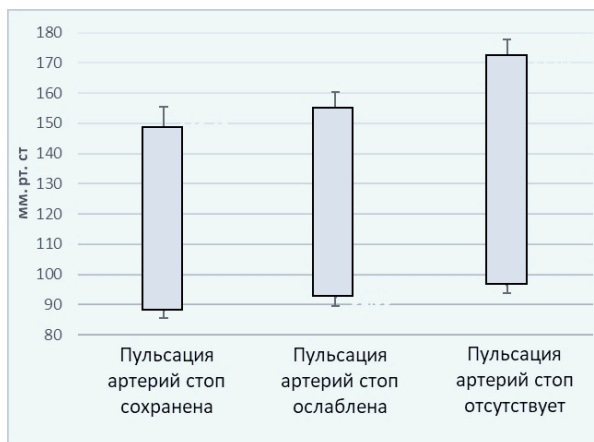


Рис. 4. Величина артериального давления и состояние периферического кровообращения у больных сахарным диабетом (собственные наблюдения).

Вся обнаруженная нами патология сердечно-сосудистой системы у обследованных больных СД представлена в таблице 1.

Нами проанализированы истории болезни и гистоморфологические заключения 114 пациентов (женщин – 64, мужчин – 50; ср. возраст – $64 \pm 5,2$ г.) Мариинской больницы, подвергшихся оперативному лечению гангрены нижних конечностей. У 51 пациента (43,8%) СД не было. У 113 пациентов причиной гангрены был атеросклероз с локализацией бляшек в подколенной или бедренной артериях, лишь 1 мужчина, 55 лет, страдал облитерирующим эндартериитом. У 63 пациентов (55,3%) гангрена развилась на фоне СД, при этом локализация бляшек была аналогична таковой и у пациентов без СД. У большинства подвергнувшихся операции больных в просвете артерии пораженной гангреной конечности обнаруживался тромб в области ее сужения.

Таблица 1 – Частота сосудистых симптомов и осложнений при разных типах СД

Показатель	Сахарный диабет				Всего	
	ИЗСД (1-й тип)		ИНСД (2-й тип)		n	В % к числу б-ных
	n	В % к группе	n	В % к группе		
Всего больных	1580	100,0	695	100,0	2275	100,0
Пульсация на стопах сохранена	1214	73,17	504	72,5	1718	75,5
Пульсация на стопах ослаблена	266	19,50	130	19,97	396*	19,65
Пульсация на стопах отсутствует	100	7,33	61	9,21	161*	7,99
Артериальная гипертензия	827	52,28	448	64,46	1274	56,00
Ишемическая болезнь сердца	75	4,74	67	9,64	142	6,24
Церебральный инсульт	34	2,15	34	4,89	678	2,99
Диабетический гломерулосклероз	181	11,46	30	4,32	211	9,27
Диабетическая ретинопатия	176	17,41	61	13,40	237*	16,17
Средний возраст в годах	44,77±0,26		55,90±0,41		48,17±0,36	
Возраст манифестации СД в годах	36,20±0,27		50,70±0,43		40,630,35	
Продолжительность СД в годах	8,68±0,17		5,12±0,21		7,64±0,15	

*) Среди специально обследованных больных

При выявлении сосудистой патологии при СД существенно расширяет диагностические возможности и коррелирует с такими объективными методами исследования периферического кровообращения, как количественная реорграфия, телевизионная капилляроскопия и гистоморфологическое исследование сосудов термография (тепловидение) конечностей. Сопоставляя результаты прижизненных исследований сосудов нижних конечностей с патологоанатомическими находками в конечностях, ампутированных по поводу гангрены, мы пришли к заключению, что исследованием пациентов с помощью тепловидения можно задолго до развития гангрены обнаружить и даже дифференцировать нарушения периферического кровообращения при разной сосудистой патологии [4, 10, 19].

Как уже указывалось выше, особенностью поражения артерий НК при атеросклерозе является их асимметричное, т.е. одностороннее поражение [33]. Такую асимметрию хорошо демонстрируют тепловизионные (термографические) изображения НК (Рис. 5).

С целью выяснения причины такой асимметрии атеросклеротического поражения сосудов НК у 60 больных СД (26 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 16 до 77 лет со стажем сахарного диабета до 33 лет были сопоставлены показатели АД на голенях с данными термографического исследования. Из 60 у 27 больных была АГ. АД на голенях пациентов исследовалось тахоосциллографически с помощью механокардиографа Н.Н. Савицкого.

В соответствии с жалобами больных и объективными данными, преимущественное поражение атеросклерозом артерий правой НК было у 19, левой – у 41

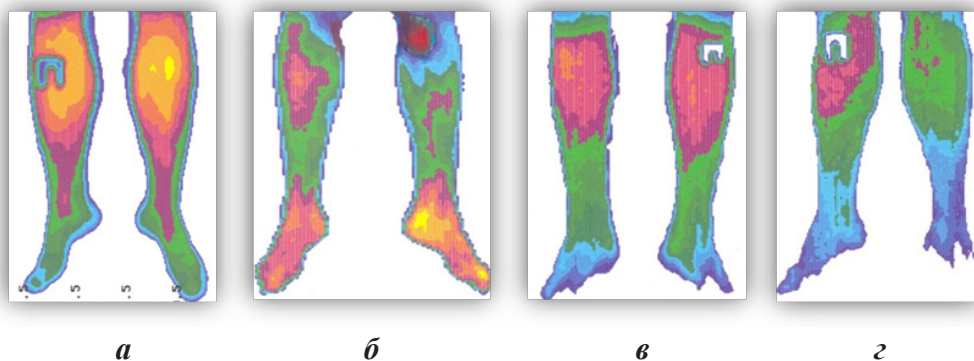


Рис. 5. Тепловизионная картина нижних конечностей в норме (а), при венозной недостаточности (б), при диабетической микроангиопатии (в) и при периферическом атеросклерозе (г). Собственные наблюдения.

из 60 человек. Асимметричная термографическая НК наблюдалась у 26 из 40 больных, при этом на преимущественно пораженной конечности была выявлена отчетливая тенденция к повышению всех видов АД: систолического, диастолического, бокового и среднего гемодинамического. Следовательно, атеросклеротической термографической картине пораженной НК соответствовало не только повышение системного кровяного давления, но и местного артериального давления. Причем на стороне поражения это не сопровождалось, как принято считать, снижением цифр АД – напротив, они даже нарастали [20].

По нашему мнению, одной из причин асимметрии атеросклеротического процесса в артериях НК, в частности, при СД может быть возникающая регионарная АГ, которая, вероятнее всего, и потенцирует быстрое развитие в них тяжелого атеросклероза. Не исключено, что определенную роль в патогенезе такой регионарной АГ играют расстройства нервной регуляции сосудистого тонуса, обусловленные одновременным параллельным развитием диабетической нейропатии, развивающейся при диабетическом поражении *vasa nervorum*. Именно диабетическую полинейропатию считают ведущим фактором риска **диабетической стопы** [30].

И все-таки до сих пор важнейшую проблему диабетологии составляют специфические расстройства микроциркуляции, которые обозначаются общепринятым термином – **диабетическая микроангиопатия (МАП)**.

Это – генерализованный процесс, обнаруживаемый в мелких и мельчайших сосудах – артериолах, каплярах и венулах – практически всех органов больных СД, выраженный в весьма различной степени. Особенность таких сосудов при СД заключается в утолщении их базальной мембраны, пролиферации эндотелия и его гипертрофии и в отложении в сосудистых стенках PAS-положительного материала (гликоген, гликолипиды, но в основном гликопротеиды и мукополисахариды). В основе утолщения базальной мембраны лежат процессы плазморреи и инсудации, а пролиферация эндотелия, мукоидное набухание и тучно-клеточная реакция периваскулярной ткапки – адаптивная реакция на эти процессы. Закономерным финалом этого процесса является не только диабетический артериолосклероз, но и диабетический артериологиалиноз [14].

По сути МАП – специфический гистоморфологический симптом СД, который может формироваться даже при скрытых формах болезни, когда уровень гликемии еще нормальный. МАП возникает вне зависимости от возраста и продолжительности СД, но она непрерывно прогрессирует. Обычно МАП преобладает преимущественно у молодых больных с СД 1-го типа, но она может наблюдаться и при СД 2-го типа в более старших возрастах. Так, при МАП может полностью сохраняться периферический пульс, отсутствовать перемежающаяся хромота, но могут развиваться и трофические язвы, и асептический некроз ногтевых фаланг стопы, и даже гангрена (Рис. 6). Важную роль в развитии МАП играет наследственность. Любопытно, что семьи больных поздним СД 2-го типа и семьи больных выраженным атеросклерозом без СД характеризуются однотипными метаболическими нарушениями [7, 12, 26, 28]. Поэтому весьма важно диагностировать МАП в доклинической стадии СД.



Рис. 6. Пациент Р-цев А.А., 60 лет. Тяжелый СД 1-го типа с юности. Специфический для диабетической нейроангиопатии нижних конечностей феномен – асептический некроз пальца стопы, остеомиелит. Ампутация ногтевой фаланги понадобилась только через 40 лет с момента манифестации СД (собственное наблюдение).

Важная роль в развитии диабетических ангиопатий принадлежит расстройствам реологии крови. У больных СД существует постоянная внутрисосудистая микроагуляция крови, при этом особая роль отводится агрегационной активности не только тромбоцитов, но и эритроцитов. Так, нами было обследовано 545 больных СД в возрасте от 16 до 90 лет (мужчин – 241, женщин – 304). СД 1-го типа 332 больных, СД 2-го типа – 213. У всех 545 больных СД исследовалось число тромбоцитов, а у 92 – их агрегационная их активность под влиянием АДФ и адреналина. Результаты исследования сопоставлялись с типом СД, продолжительностью заболевания, степенью его тяжести, с МАП, с наличием или отсутствием атеросклероза и АГ. При этом было обнаружено резкое повышение агрегационной активности тромбоцитов, особенно в молодом возрасте [29, 30, 32].

В ранней диагностике диабетических МАП уже давно используется биопсия различных органов и тканей, в частности, почек. Интерес представляет биопсия кожи, что является более доступным и безопасным для пациентов. Было показано, что при СД изменения в сосудах кожи и почек имеют много идентичного. Полагают, что МАП – это «расплата» микроциркуляторного русла больного СД за попытку вывести недоокисленные продукты обмена за сосудистую стенку.

Нами в 1977–1978 гг. было изучено микроциркуляторное русло кожи у 43 больных СД 1-го типа (мужчин – 22, женщин – 21) в возрасте от 15 до 40 лет. СД средней тяжести был у 28, тяжелый – у 15. Впервые выявленным СД страдали 10 пациентов, от 1 года до 5 лет – 12, от 6 до 10 лет – 13, свыше 10 лет – 8. Контрольную группу составили лица молодого возраста без СД. Больные СД с клиническими проявлениями атеросклероза различной локализации и с АГ были в исследование не включались. Биопсия кожи проводилась в малой операционной под местным обезболиванием новокаином. Фрагмент кожи размером 2×10 мм изымался на уровне головки правой малоберцовой кости, рана зашивалась шёлком наглухо. Шов снимался через 8–10 дней. Осложнений не было ни в одном случае. Препарат фиксировался в забуференном формалине по Лилли. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, азурэозином, гематоксилин-пикрофуксином по Ван-Гизону, альциановым синим по Стивдмену, Шифф-йодной кислотой по Мак-Манусу. Заключение по препаратам верифицировалось профессором Александром Всеволодовичем Цинзерлингом. МАП кожи была обнаружена у всех больных СД. Убедительной зависимости проявлений МАП кожи от тяжести СД и возраста больных не выявлено, однако бóльшая выраженность структурных изменений в сосудах имела место при более длительном стаже СД (Рис. 7).

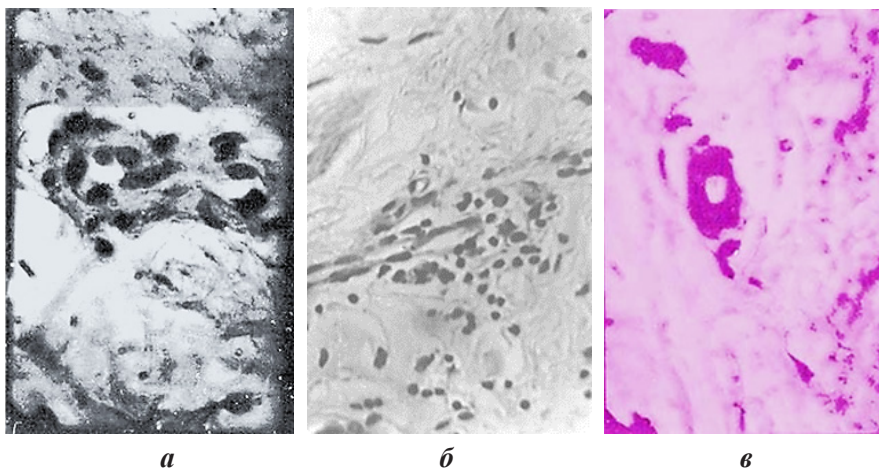


Рис. 7. Микрофотографии срезов биоптата кожи голени при сахарном диабете.

а) Окраска по Ван-Гизону. Ув. × 400. (б-ная О-ва, 27 лет, и/б № 4653).

Набухание и пролиферация клеток эндотелия. Плазматическое пропитывание с почти полной обтурацией сосуда.

б) Окраска по Ван-Гизону. Ув. × 120. (Б-ная О-ва, 27 лет, и/б № 4653). Скопление лимфоидно-гистиоцитарных элементов в окружности сосуда.

в) Окраска Шифф-йодной кислотой по Мак-Манусу. Ув. × 400. (Б-ной К-в, 20 лет, и/б № 109931). Накопление нейтральных мукополисахаридов в стенке сосуда.

Гистоморфологические изменения в коже практически соответствовали картине микроциркуляторного русла при исследовании у больных СД капилляров ногтевого ложа с помощью оригинального телевизионного капилляроскопа ТМ-1 (СССР). Капилляры матрикса ногтя большого пальца стопы были исследованы у 102 пациентов, страдающих СД. Изменения капилляров были выявлены у 85,3% паци-

ентов, из них у 65,7% наблюдались специфические для больных СД расширения их стенок в виде клубочков – микроаневризмы (Рис. 8). Выраженность и частота патологии капилляров при СД нарастали с возрастом, обострением заболевания, при сопутствующей ишемической болезни сердца, а также при СД с АГ [23]. Любопытно, что подобные изменения капилляров ногтевого ложа наблюдались и у некоторых родственников больных СД, им ещё не страдающих [7,12, 26].

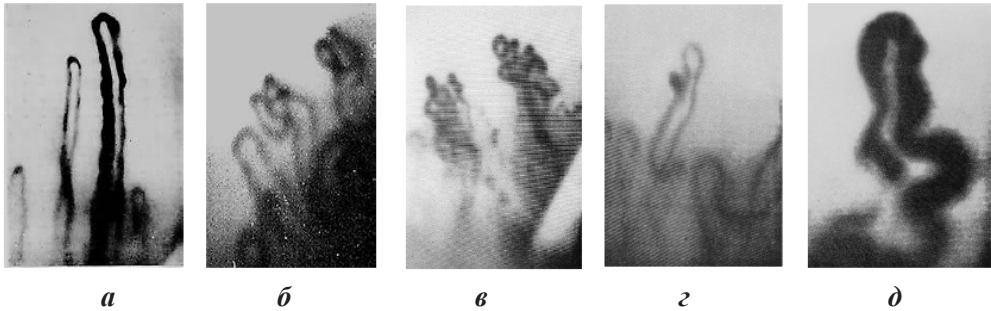


Рис. 8. Телевизионная капилляроскопия ногтевого ложа большого пальца стопы в норме (а), при диабетической микроангиопатии (б, в, г) и при венозной недостаточности (д). Собственные наблюдения.

Топография МАП во внутренних органах больных СД была изучена при аутопсии 7 лиц (женщин – 6, мужчина – 1), погибших в возрасте от 29 до 64 лет от СД 1-го типа и его непосредственных осложнений. Продолжительность страдания СД составила от впервые выявленного заболевания – до 22 лет. В 5 случаях еще при жизни пациентов был диагностирован диабетического гломерулосклероз (синдром Киммельстиля–Вильсона) с массивной протеинурией, тяжелой ретинопатией, АГ и азотемией. В 1 случае он был подтвержден еще до госпитализации с помощью прижизненной биопсией почки. У 6 из 7 пациентов на аутопсии были обнаружены признаки атеросклероза аорты и сосудов другой локализации, более выраженные у пожилых умерших.

Для исследования изымались небольшие фрагменты следующих органов и тканей: внутренняя капсула головного мозга, язык, щитовидная железа, восходящая аорта, левая коронарная артерия, миокард, легкие, печень, поджелудочная железа, селезенка, надпочечник, почка, тонкий кишечник и левая подвздошно-поясничная мышца.

Выбор материала для исследования не был случайным. Мы решили выяснить наличие диабетического артериолосклероза в большинстве тех же органов и тканей, в которых наш предшественник известный патоморфолог А.М. Fishberg в начале XX в. (1925) исследовал топографию гипертонического артериолосклероза [35], который, в своей работе не представил данных о состоянии микроциркуляторного русла аорты и коронарных артерий. Возможно, это было обусловлено тем, что *vasa vasorum* начал исследовать Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг, публикации которого по этой проблеме впервые появились тоже в 1925 году [41], возможно, еще не были известны А.М. Fishberg.

Аутопсийный материал обрабатывался таким же образом, как и биоптаты кожи (см. выше). Заключение по всем препаратам верифицировались А.В. Цинзерлингом.

Диабетическая МАП была обнаружена практически во всех исследованных тканях и органах, но степень ее выраженности в них оказалась различной. Морфологически она проявлялась набуханием клеток эндотелия (94,8%), накоплением в сосудах нейтральных (93,3%) и кислых (87,8%) мукополисахаридов, пролиферацией стенок эндотелия (65,2) артериологиалинозом (47,4%), склерозом сосудов (55,2%), периваскулярной лимфоидно-клеточной инфильтрацией (20,7%), периваскулярным отеком (4,4%), периваскулярным склерозом (2,2%). Обнаружено явное топографическое сходство диабетического артериолосклероза с гипертоническим артериолосклерозом по А.М. Fishberg (Рис. 9).

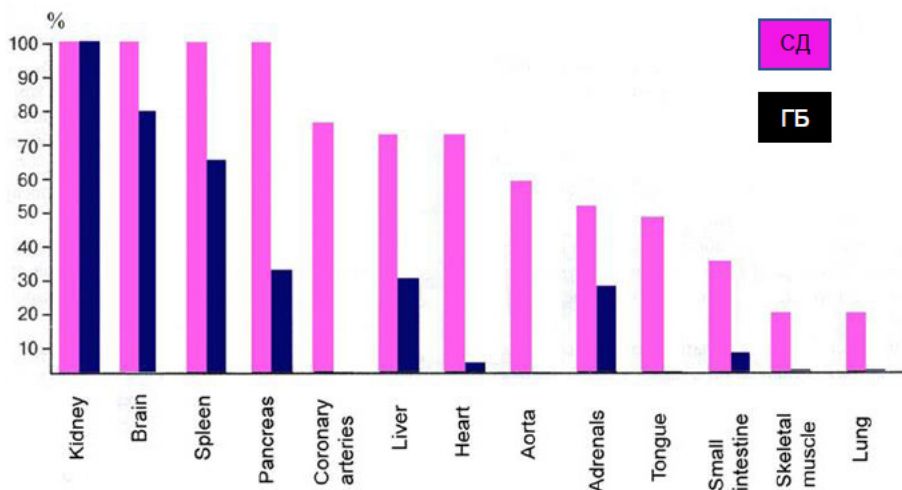


Рис. 9. Топография артериолосклероза при сахарном диабете (собственные наблюдения) и при гипертонической болезни (по А.М. Fishberg, 1925).

Так, артериолосклероз при СД во всех случаях наблюдался в почке, поджелудочной железе, селезенке; в печени, сердце, левой коронарной артерии – с частотой 0,7; питающих сосудов восходящей аорты – с частотой 0,6; надпочечнике и языке – с частотой 0,5; тонком кишечнике – с частотой 0,3; скелетной мышце и легком – с частотой 0,16 [18].

Кстати, препарат среза коронарной артерии с яркими признаками выраженной пролиферации эндотелия (Рис. 11 б) впечатлил профессора А.В. Цинзерлинга, который сообщил нам, что за всю свою богатейшую практику патоморфолога он ничего подобного в коронарных артериях не наблюдал.

На рисунке 10 приведена патоморфологическая картина МАП некоторых, исследованных нами органов.

Наглядно демонстрирует гистоморфологическую картину диабетической микроангиопатии восходящей части аорты и левой коронарной артерии рисунок 7.

Следовательно, при СД и гипертонической болезни имеется не только морфологическое, но и топографическое сходство артериолосклероза с той лишь разницей, что при СД морфологические и органические изменения в сосудах – *первичны* по отношению к АГ.

Полученный нами данные о состоянии микроциркуляторного русла у больных СД еще не дают права говорить о специфической диабетической АГ, но они демон-

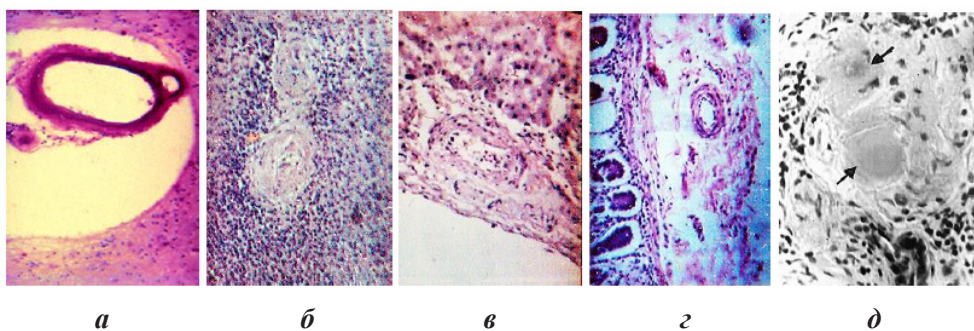


Рис. 10. Микрофотографии диабетических микроангиопатий внутренних органов.

- а) Срез головного мозга. Окраска Шифф-йодной кислотой по Мак-Манусу. Ув. $\times 120$. (Б-ная Ф-ва, 36 лет, и/б № 2234). Отложение резко положительных PAS-положительных веществ в сосудах мозга, сужение их просвета до полной обтурации, периваскулярный отёк.
- б) Срез селезенки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$. (Б-ная Э-ц, 64 лет, и/б № 5647). Резко выраженный гиалиноз сосудов, периваскулярный склероз, значительное сужение просвета сосудов.
- в) Срез печени. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$. (Б-ная Э-ц, 64 лет, и/б № 5647). Гиалиноз и склероз стенки сосуда печени со значительным сужением его просвета.
- г) Срез тонкого кишечника. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$. (Б-ной Ш-в, 41 год, и/б № 26533). Гиалиноз, периваскулярный склероз, пролиферация и набухание эндотелия сосудов.
- д) Срез почки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$. (Б-ная Ф-ва, 36 лет, и/б № 2284). Накопление гиалиновых масс (указано стрелками) в клубочке почки (узелковая форма диабетического гломерулосклероза).

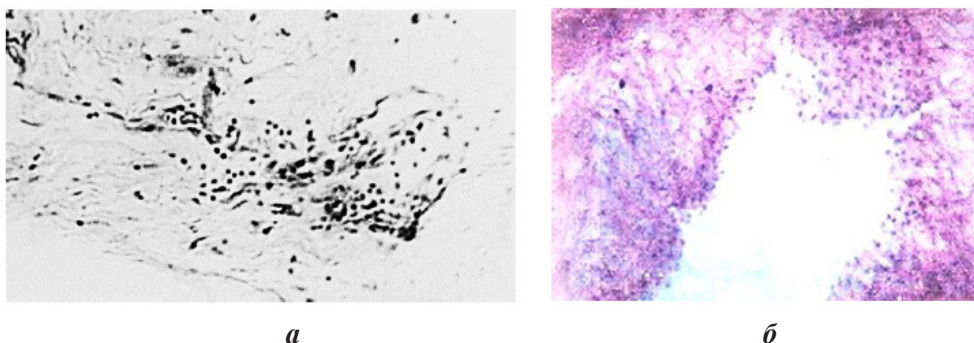


Рис. 11. Микрофотографии срезов аорты и левой коронарной артерии при сахарном диабете.

- а) Срез стенки восходящей части аорты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$. (Б-ная С-ва, 29 лет, и/б № 12456). Периваскулярные лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты вокруг *vasa vasorum*.
- б) Поперечный срез левой коронарной артерии. Ув. $\times 120$. (Б-ная С-ва, 29 лет, и/б № 12456). Конгломерат пролиферирующего эндотелия в просвете артерии.

стрируют, что резистивные артериолы, поврежденные дистрофическим процессом, создают более высокое сопротивление току крови. Однако такие изменения присущи артериям более крупного калибра, о чем свидетельствуют полученные нами результаты исследований упруго-вязких свойств артерий эластического и мышечного типов по Н.Н. Савицкому, которые при СД слабо реагировали даже на нитроглицериновую пробу. Это, по-видимому, тоже может способствовать росту периферического сосудистого сопротивления и АД при СД [22].

Если принять во внимание широту распространения МАП в организме больного СД, близость их к гипертоническому артериосклерозу, то может возникнуть вопрос, так ли уж велико значение артериосклероза для становления устойчивой фазы гипертонической болезни. И не был ли прав Г.Ф. Ланг, который для становления начальной гипертонии выделял значение нейрогенного фактора, а затем переходил прямо к фактору нефрогенному, опуская роль диффузного артериосклероза или отводя ему в переходном периоде гипертонической болезни роль незначительную. Наблюдение за больными СД подтверждает это положение: генерализованная МАП еще не создаёт яркой клиники АГ по крайней мере до тех пор, пока в процесс не вовлекаются почки. При развитии диабетического гломерулосклероза (Рис. 10 д) и синдрома Киммельстиля–Вильсона в подавляющем большинстве случаев возникает стойкая АГ с высокими показателями диастолического АД [10].

Однако это не умаляет роли системных МАП в поддержании АГ при дальнейшем прогрессировании диабетического гломерулосклероза. Наши исследования ренина плазмы крови, которая оказалась сниженной при сочетании СД с АГ и достоверно падала по мере увеличения стажа СД, позволяют предположить, что ренин-ангиотензиновая система играет роль в генезе АГ при СД только в определенный период, когда в почках падает уровень плазматока вследствие прогрессирования МАП. По мере дистрофии и гиалинового перерождения юкта-гломерулярного аппарата почек падает и значимость ренинового механизма, а на передний план выходят окончательно сформировавшиеся системные МАП. Уменьшение емкости артериолярного русла вследствие артериологиалиноза и артериосклероза создают относительное повышение объема циркуляции, что приводит к дальнейшему снижению продукции ренина, и АГ становится постепенно альдостеронозависимой. Очевидно, в результате этого в исходе многолетнего тяжелого СД развивается уремическая кома, которая только при СД протекает с отеками типа анасарки.

Наиболее яркие клинические формы специфической МАП имеют место у молодых больных СД 1-го типа, в то время как при СД 2-го типа у лиц старшего возраста преобладают клинические проявления диабетической макроангиопатии, т.е. атеросклероза. Это четко прослеживается при тепловизионном исследовании нижних конечностей у 1151 пациента с различными типами СД (Рис. 12) [24, 30].

С.С. Халатов (1946) считал атеросклероз нейроэндокринным заболеванием с нарушением регуляции обмена эндогенного холестерина. Эндокринные нарушения, не являясь причинными факторами атеросклероза, служат важными условиями, нередко определяющими скорость развития, тяжесть течения и исход этой системной метаболической патологии. Убедительных доказательств существования специфического диабетического атеросклероза до сих пор не получено, хотя

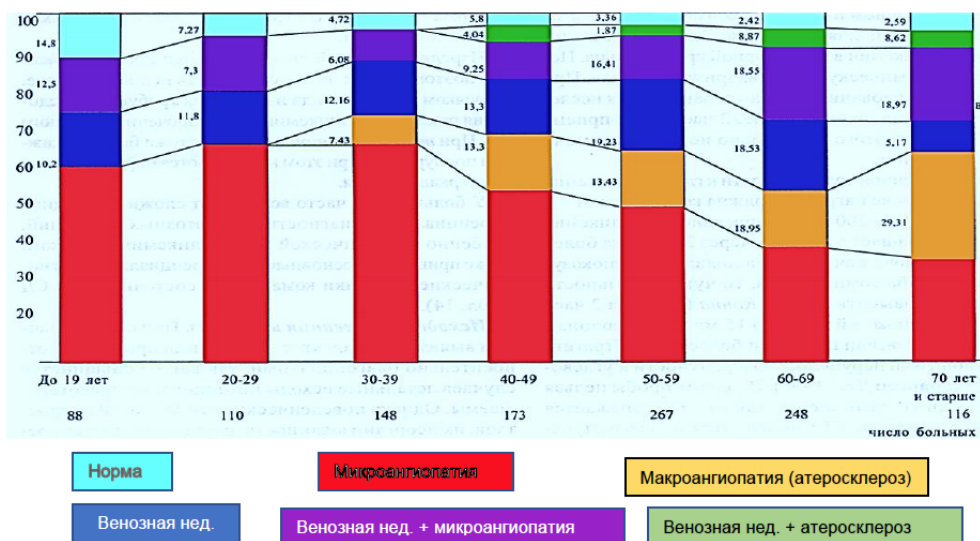


Рис. 12. Частота (%) термографических признаков диабетических ангиопатий нижних конечностей в зависимости от возраста пациентов.

отмечен ряд его особенностей. Так, при СД наблюдается бóльшая распространенность атеросклероза с поражением сразу нескольких сосудистых бассейнов [34]. Атеросклероз при СД чаще встречается, раньше и тяжелее протекает. Патология липидного обмена при СД и при атеросклерозе без СД имеет большое сходство, что свидетельствует о близости этих заболеваний. Даже скрытая стадия СД нередко является причиной нарушений обмена липидов и липопротеидов, характерных для прогрессирующего атеросклероза. Большое значение имеет обнаруженное при СД 2-го типа повышение концентрации особо атерогенного липопротеида (а), стимулирующего тромбогенез и коагуляцию.

Состояние сосудистой стенки при СД может оказать существенное влияние на проникновение липидов внутрь сосуда. Установлено, что весьма атерогенные гликированные липопротеины могут проникать в стенку сосуда целой частицей, особенно высоко проницаема для них атеросклеротическая аорта [11]. При накоплении образуется депо липидов, которые подвергаются кальцинозу и разрушению. Уже при малых процессах инфильтрации стенки сосуда липидами и белками возникают существенные изменения ферментных систем сосудов, которые при даже умеренных сдвигах в обмене липидов могут вызывать пассивные их отложения в артериях с развитием дистрофических и некробиотических процессов [1].

Однако наши сопоставления показателей липидного обмена с клиническими проявлениями атеросклероза различной локализации при СД (без АГ и ожирения!) не обнаружили убедительной связи его расстройств с проявлениями атеросклероза. Незначительно коррелировал с частотой периферического атеросклероза лишь уровень триглицеридов. И лишь при продолжительности СД свыше 10 лет показатели обмена липидов становились уже явно патологическими [16].

Фенотипирование гиперлиппротеидемий по Фредриксону, проведенное нами у лиц с СД показало, что почти у 25% из них типы гиперлиппротеидемий

не обусловлены СД, а относятся скорее к семейной эссенциальной гиперхолестеринемии, наследуемой по неполнодоминантному типу с ранним и выраженным развитием атеросклероза [7]. В отсутствие АГ и ожирения в частоте атеросклероза при СД у молодых лиц были такие же половые различия, как и в общей популяции, т.е. у мужчин с СД атеросклероз диагностировался чаще [16].

Картина взаимоотношений атеросклероза и СД существенно менялась при сопутствующей АГ, которая, как было показано выше, наблюдалась нами в диабетической популяции в 56,34% случаев СД (Рис. 13) [15, 21].

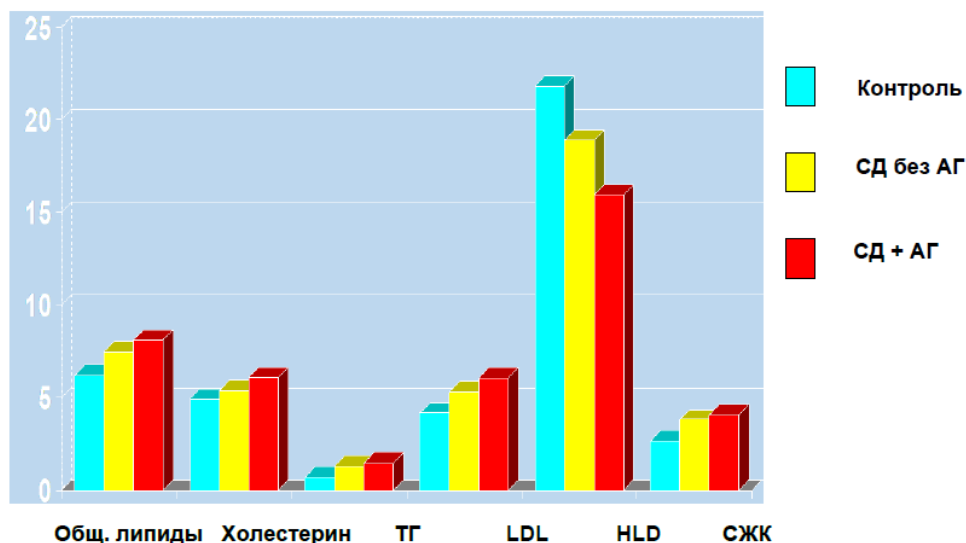


Рис. 13. Липидный спектр крови у больных сахарным диабетом с нормальным давлением крови и с артериальной гипертензией (собственные наблюдения).

По-видимому, в основе сердечно-сосудистой патологии при СД все-таки лежит хроническая гипергликемия. В условиях такой гипергликемии липопротеиды плазмы крови и белки сосудистой стенки легко подвергаются гликированию и становятся особенно атерогенными. Гликирование липопротеидов высокой плотности укорачивает время их жизни и снижает их концентрацию. Даже атеросклеротические бляшки при СД содержат отчетливые скопления различных мукополисахаридов.

Сочетание диабетической микроангиопати с атеросклерозом и АГ формирует при СД своеобразный, опасный **«бермудский треугольник»** [39], который для подавляющего большинства больных СД прогностически становится поистине фатальным.

По-видимому, благодаря хронической гипергликемии и уникальным диабетическим микроангиопатиям СД и сопровождается тяжело протекающим и богатым смертельными исходами **«сладким атеросклерозом»**, который почему-то напоминает бессмертный образ помещика Манилова из «Мертвых душ» Н.В. Гоголя. Приводим его описание (курсив наш):

«На взгляд он был человек видный; черты лица его были не лишены приятности, но в эту приятность, казалось, **было передано сахару** <...> В первую минуту разгово-

ра с ним не можешь не сказать: «какой приятный и добрый человек!» В следующую затем минуту ничего не скажешь, а в третью скажешь: *«черт знает что такое!»* – и отойдешь подальше; если ж не отойдешь, почувствуешь скуку смертельную <...> глаза его делались *чрезвычайно сладкими* <...> И знаете <...> сказал Манилов, явя в лице своём выражение *не только сладкое, но даже приторное*, подобное той микстуре, которую ловкий светский доктор *засластил немилосердно*, воображая ею обрадовать пациента <...>» [6].

Список источников

1. Аненстиади В., Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. 1982; Кишинев: «Штиинца».
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):133–142.
3. Волгин Е.Г., Строев Ю.И., Нисимов И.Я. Анализ случаев оперативного лечения гангрены нижних конечностей / Патология сердечно-сосудистой системы при нарушениях нейрогормональной регуляции. Л.; 1978: 59–62.
4. Волгин Е.Г., Строев Ю.И., Печенкин Е.Ю. Состояние микроциркуляции у больных сахарным диабетом по данным тепловидения, биопсии кожи и телевизионной капилляроскопии. Тепловидение в клинической ангиологии. Краснодар; 1985: 45–52.
5. Волгин Е.Г., Строев Ю.И., Томская Л.И., Печенкин Е.Ю. Телевизионная капилляроскопия в диагностике диабетических ангиопатий. Проблемы эндокринологии. 1986; 3: 27–30.
6. Гоголь Н.В. Мертвые души. Поэма. М.–Л.; Детгиз: 1953.
7. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С., Строев Ю.И., Виноградова Т.В., Брюнелли Е.Б., Иванов С.Н. Дифференциальная диагностика периферических ангиопатий у больных сахарным диабетом и их родственников по данным тепловидения и телевизионной капилляроскопии. Актуальные вопросы эндокринологии. СПб.;1993: 54–55.
8. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. 1973. Киев; «Здоровья».
9. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. Изд. 2-е. 2001. СПб.; ЭлБи.
10. Кедров А.А., Строев Ю.И. О взаимодействии болезней и о механизмах влияния их друг на друга. Терапевтический архив. 1983; 1: 65–70.
11. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. 1995; СПб.: Питер-пресс.
12. Либерман И.С., Строев Ю.И., Закалинский И.А. Микроангиопатия диабетического типа как возможный маркер наследственного предрасположения к сахарному диабету. Труды V Всес. съезда генетиков и селекционеров. М.; 1987: 68.
13. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. 1960. М.; Медгиз.
14. Серов В.В. Смоленский В.С., Каминская Л.И. и др. Диабетическая микроангиопатия по данным клиники и биопсии (почки и кожа). Архив патологии. 1972; 2: 15–26.
15. Строев Ю.И. Характеристика артериальной гипертензии при сахарном диабете по данным эндокринологического стационара. Современные аспекты артериальных гипертензий.: Матер. Всерос. научн. конф. СПб.; 1995: 180–181.
16. Строев Ю.И. О взаимоотношениях сахарного диабета и атеросклероза.

Наследственность и другие факторы в патогенезе атеросклероза и профилактике некоторых его осложнений. Л.; 1985: 64–69.

17. Строев Ю.И. Эпидемиология артериальной гипертензии среди взрослой диабетической популяции центрального района города Санкт-Петербурга. Тр. 1-ой Российско-Французской кардиолог. конф. под эгидой ассоциации Intercardio. СПб.; 1994: 19.

18. Строев Ю.И. Топографическая анатомия диабетической микроангиопатии. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы научно-практич. конф. (в рамках «Недели здорового сердца»). СПб.; 1998: 40–41.

19. Строев Ю.И. 25-летний опыт использования тепловидения в диагностике болезней сердца и сосудов на кафедре госпитальной терапии. Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития. СПб.; СПбГПМА; 2000; ч. 1: 319–334.

20. Строев Ю.И., Бельгов А.Ю., Горячков А.Ю. Патогенез термоасимметрии как тепловизионного признака периферического атеросклероза у больных сахарным диабетом. Тезисы докладов IV Всесоюз. конф. «Тепловизионная медицинская аппаратура и практика ее применения-ТеМП-88». Л.; 1988; ч. I: 177–178.

21. Строев Ю.И., Волгин Е.Г. Артериальная гипертензия как фактор риска заболевания атеросклерозом у больных сахарным диабетом (по данным тепловидения, реографии и механокардиографии). Тепловидение в медицине. Тр. Всес. конф. «Тепловизионная аппаратура и практика ее применения в медицине – ТеМП-82». Л.; 1984: 280–284.

22. Строев Ю.И., Волгин Е.Г., Бодров В.Е., Чучман А.Д. Изменения упруго-вязких свойств сосудов у больных сахарным диабетом и их связь с нарушением обмена гликопротеидов и жиров. Кардиология, 1976; 9:130–132.

23. Строев Ю.И., Вольфберг Е.Д., Попова А.Е., Самойлова Т.С. К ранней диагностике диабетических микроангиопатий методом биопсии кожи. Патология сердечно-сосудистой системы при нарушениях нейрогормональной регуляции. Л.; 1978: 45–47.

24. Строев Ю.И., Иванов С.Н., Миган Теотим. Особенности диабетической ангиопатии нижних конечностей у подростков. Избранные вопросы внутренней патологии подростков. СПб.: 1993: 89–93.

25. Строев Ю.И., Кучинский А.П. Протеины и гликопротеиды в сыворотке крови при сахарном диабете. Тезисы докл. научн. конф. сотр. объединенной б-цы № 16 им. Куйбышева гор. Ленинграда и клиник ЛПМИ. Л.; 1970: 18.

26. Строев Ю.И., Либерман И.С., Мельникова В.П., Горячков А.Ю., Клинико-генетическая характеристика диабетических ангиопатий. Семейно-наследственная предрасположенность и другие факторы риска при атеросклерозе, ИБС и гипертонической болезни. Л.; 1990: 109–117.

27. Строев Ю.И., Матвеев Ю.В., Азимов А.Г. Динамика частоты артериальной гипертензии и атеросклероза различной локализации при манифестирующем сахарном диабете (по данным аутопсии). Артериальная гипертензия. 1997; 3: 12–13.

28. Строев Ю.И., Мельникова В.П., Лернер Э.Я., Либерман И.С. Поражение сосудов нижних конечностей у родственников больных атеросклерозом по данным тепловизионного исследования. Роль наследственности и других факторов риска в развитии сердечно-сосудистой патологии. СПб.; 1993: 63–70.

29. Строев Ю.И., Файтельсон В.И. Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом. Кардиология. 1976; 6:138.

30. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. От диабетической нейроангиопатии – к диабетической стопе: клиническая патофизиология грозного синдрома. Клиническая патофизиология. 2016; 2: 74–94.
31. Строев Ю., Чурилов Л., Скрипник В., Федаш В., Скрипник К. Сахарный диабет и артериальная гипертензия (клинические и морфофункциональные аспекты). *Medicina Tradițională și Sanocreatologia*. 2008; 13: 64–67.
32. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И., Файтельсон В.И. Тромбоцитарное звено гемостаза при сахарном диабете. Клиническая патофизиология. 2015; 4: 41–49.
33. Цинзерлинг В.Д. Морфологические изменения артерий нижних конечностей при общем атеросклерозе, гипертонической болезни и ангионеврозе. В кн.: Труды XIV Всес. съезда терапевтов. 1958; Москва: 49–58.
34. Bell E.T. A clinical and pathological study of 2529 cases of diabetes. 1960. Illinois; «Springfield Thomas».
35. Fishberg A.M. Anatomical findings in essential hypertension. *Archiv intern. Med.* 1925; 35 (5): 650–668.
36. Haverich A., Boyle E. *Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction*. Springer, 2020.
37. Stroev Y.I., Churilov L.P. Diabetes mellitus: age dynamics of cardiovascular pathology. Proceedings of the International Conference on Ageing, Beijing, China. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009; 121 (7–8), [Suppl. 1]:72–73.
38. Rahlf G. Microscopic Pathology of Intramural Coronary Arteries and Arterioles of the Left Ventricle in Arterial Hypertension. In: *International Boehringer Mannheim Symposia. The Heart in Hypertension*. Editor B.E. Strauer. 2022; Berlin Heidelberg New York:
39. Stroev Y.I., Churilov L.P., Fedash V.V., Scripnic V.V., Mikhailov V.I. «Triunghiul Bermudelor» in diabetul zaharat: microangiopatia, ateroscleroza, hipertensiunea arteriala (comparatii clinice si patologice). A IV-a Conferinta Nationala de studii interdisciplinare in medicina interna (cu participare internationala). *Rezumate*. Bucuresti; 2006:19–20.
40. Stroev Yu. I., Churilov L.P., Vasilev I.G., Kononova Yu. A., Sadov S.A. Diabetes mellitus Type II as Equivalent of Accelerated Metabolic Aging: Markers and Role of Thyroid Hormones in Therapy. International Conference “Prevention of age-related diseases”. Abstract book. Shanghai; 2009:10–11.
41. Zinslerling W. D. Untersuchungen über Atherosklerose. Über die Aortenverfettung bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* 1925; 255: 677–705.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>.

Сведения об авторах

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович, заведующий НИО патоморфологии, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: zinslerling@yandex.ru

УДК 616.13.002.2-004.6 :612.018+616.434.9

ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ АТЕРОГЕНЕЗА И ЮВЕНИЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СИМПСОНА–ПЕЙДЖА

Чурилов Л.П., Строев Ю.И.

Санкт-Петербургский государственный университет

E-mail: elpach@mail.ru .

Аннотация. В обзорной статье представлено влияние эндокринных биорегуляторов на атерогенез и факторы риска атеросклероза. Рассматриваются про- и антиатерогенные влияния гормонов щитовидной железы, околощитовидных желез, надпочечников, гонад, гипоталамуса, гипофиза, а также органокинов. Подытожены результаты собственных многолетних исследований клинической патофизиологии синдрома Симпсона-Пейджа. Показано, что при данном нарушении еще в юности и в молодые годы складывается уникальное сочетание проатерогенных влияний гормонов и цитокинов. Опровергается традиционная трактовка этого синдрома как подросткового функционального нарушения и обосновывается точка зрения на него как органическое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы с аутоиммунным компонентом и повышенным риском пролактином гипофиза. Заболевание рассматривается как ранний метаболический синдром. [Библ. – 108 ист.]

Ключевые слова: атеросклероз, гипоталамус, гипофиз, гонады, метаболический синдром, надпочечники, ожирение с розовыми стриями, околощитовидные железы, органокины, синдром Симпсона-Пейджа, щитовидная железа.

ENDOCRINE FACTORS OF ATHEROGENESIS AND SIMPSON–PAGE JUVENILE METABOLIC SYNDROME

L.P. Churilov, Y.I. Stroeв

Санкт-Петербургский государственный университет

E-mail: l.churilov@spbu.ru .

Abstract. The article reviews the effects of endocrine bioregulators on atherogenesis and on atherosclerosis risk factors. The pro- and anti-atherogenic effects of hormones of the thyroid gland, parathyroid glands, adrenal glands, gonads, hypothalamus, pituitary gland, as well as organokines are considered. The results of original authors' long-term studies of the Simpson-Page syndrome clinical pathophysiology are summarized. It has been shown that patients with this disorder develop unique combination of proatherogenic effects mediated by hormones and cytokines, as early as in adolescence and in young years. The traditional interpretation of this syndrome as a functional disorder of teenagers is refuted. The article substantiates the point of view on it as an organic disease of the hypothalamic-pituitary system with an autoimmune component and increased risk of pituitary prolactinomas. The disease is interpreted as early metabolic syndrome [bibliography: 108 refs].

Keywords: atherosclerosis, hypothalamus, pituitary gland, gonads, metabolic syndrome, adrenal glands, obesity with pink striae, parathyroid glands, organokines, Simpson-Page syndrome, thyroid gland.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, зачисленные Гансом Селье в разряд болезней нарушенной адаптации, воспринимались им как проблема с эндокринологическим подтекстом: известны его результативные работы по поиску гормонов,

способствующих и препятствующих атерогенезу, артериальной гипертензии и некрозам миокарда [1].

Проблема взаимосвязи ряда эндокринопатий и атеросклероза не нова и восходит к концепции одного из создателей его прототипной модели – С.С. Халатова, который считал важнейшим звеном атерогенеза именно нейроэндокринные нарушения, определяющие судьбу эндогенного холестерина, а отнюдь не количество холестерина в рационе [2]. Генетическая регуляция обмена веществ опосредуется, в основном, через гормональные сигналы. Вполне понятно, что особенности функционирования эндокринной системы, свойственные тем или иным индивидам, могут решающим образом влиять на результат взаимодействия факторов риска атеросклероза с организмом конкретного пациента. То есть *эндокринный контекст определяет вероятность тех или иных патогенных событий в сердечно-сосудистом континууме.*

Атерогенная роль сахарного диабета, ожирения, гипотироза, гиперкортицизма, гипозэстрогенизма, гиперпролактинемии твердо доказана. К тому же стремительно эволюционировали в XXI веке представления о жировой ткани, в которой теперь видят не инертный складской отсек организма, а активный эндокринный регулятор, что ставит во главу угла про- или антиатерогенное действие липокинов, в частности, лептина, адипонектина, резистина, а также других липоцитарных цитокинов, влияющих на ответ острой фазы, воспаление и неоваскуляризацию [3-5].

Данное сообщение мы посвятили взаимосвязи эндокринной патологии и атеросклероза. Самые распространенные и посему социально значимые эндокринно-обменные заболевания (ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, в частности, хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото) всегда сопровождаются нарушениями липидного обмена, а нередко и протекают с повышенным артериальным давлением. Таким образом, самые распространенные в популяции эндокринопатии сопряжены с главнейшими факторами риска атеросклероза. Оставляя в стороне вопросы, связанные с ролью в атерогенезе сахарного диабета и нарушений инсулиновой регуляции, что в рамках сателлитного симпозиума XVII Конгресса рассматривается в отдельном докладе, а также было предметом недавних специальных обзоров [6, 7], мы уделим внимание прочим эндокринологическим аспектам атерогенеза.

Щитовидная железа и атерогенез

В данном издании в специальном обзоре, посвященном моделям атеросклероза, подробно описаны усилия по моделированию атеросклероза у плотоядных животных, бесплодных до тех пор, пока холестериную диету у них не стали комбинировать с подавлением тиреоидной функции или тиреоидэктомией, а также приведены первые ранние наблюдения о защитном действии вытяжки щитовидной железы при индукции атеросклероза по модели Н.Н. Аничкова–С.С. Халатова и, напротив, о гиперхолестеринемии как обязательном признаке в картине гипотироза [8].

Гормоны щитовидной железы, имея рецепторы во всех клетках, вовлеченных в атерогенез и липидный метаболизм, активно влияют и на сосудистую стенку, и на липидный обмен. Экспрессия апопротеин-В-чувствительных рецепторов стимулируется тироксином и трийодтиронином. Поэтому при гипотирозе, в том числе – в его начальной, не всегда распознаваемой стадии, в крови повышается содержание

ЛПНП. Более того, гормоны щитовидной железы стимулируют активность начальных ферментов деградации холестерина, замедляя всасывание его в кишечнике. При тиреоидной недостаточности из-за уменьшения активности тиреоид-зависимых печеночной липазы и белка-переносчика эфиров холестерина, а также аполипопротеина А1 развивается также гипертриглицеридемия, тормозятся дренажные механизмы, связанные с ЛПВП, и замедляется катаболизм последних. Уровень высоко атерогенной минорной фракции липопротеинов Lp (a) при гипотирозе возрастает, а при гипертирозе – понижается. Гипертироз и, особенно – тиротоксикоз любого происхождения приводят к антиатерогенным сдвигам показателей липидного обмена [4, 9, 10]. Антиатерогенные сдвиги показателей липидного обмена особенно выражены при левотироксинотерапии у лиц с глубоким и явным гипотирозом, в то же время лишь некоторые из когортных исследований и метаанализов показали значимые антиатерогенные эффекты на параметры липидного метаболизма при субклиническом гипотирозе и в эутиреоидном состоянии, а в ряде таких выборок статистически значимого эффекта левотироксинотерапии вообще зарегистрировано не было [4, 9]

Но тиреоидная функция значима для сосудов не только за счет её влияния на обмен липидов. Дефицит тиреоидных гормонов замедляет фибринолиз и сдвигает равновесие в системе гемостаза в сторону тромбофилических состояний, способствующих атерогенезу и осложнениям атеросклероза [11]. Гормоны щитовидной железы участвуют в торможении атерогенеза как антиоксиданты: так, тироксин снижает опосредованное макрофагами перекисное окисление липидов в составе ЛПНП сосудистой стенки и замедляет ход атерогенеза [12]. Гипотироз способствует гипергомоцистеинемии и гиперурикемии, которые, в свою очередь, служат факторами риска атеросклероза [13, 14]. Известно активирующее влияние тиреоидных гормонов на адипоциты: при гипотирозе снижается уровень адипонектина, а соотношение лептин/адипонектин растет, а при левотироксинотерапии и болезни фон Базедова–Грейвса, особенно в случаях с офтальмопатией, происходят обратные сдвиги [15, 16], и уровень резистина прямо коррелирует с активностью тиреоидных гормонов [17]. Следовательно, щитовидная железа может оказывать как антиатерогенное действие, так и контринсулярный эффект – через спектр липокинов жировой ткани. Влияние гипертироза на развитие атеросклероза и его осложнений может, таким образом, быть неоднозначным. И действительно, в 20–26 % случаев у больных тиротоксикозом наблюдаются приступы стенокардии, нередки у них и случаи развития инфаркта миокарда. Большинство авторов склонны считать, что гипертироз, развившись на фоне уже имеющегося коронарного атеросклероза, вспять его не обращает, а вот стенокардия при тиротоксикозе может на фоне имеющегося атеросклероза, даже не слишком выраженного, быть обусловлена несоответствием между резко повышенной под влиянием избытка тиреоидных гормонов потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки [18].

Нарушения функций щитовидной железы могут затрагивать атерогенез и развитие осложнений атеросклероза и опосредованно: через такой важный параметр кардиоваскулярной регуляции как артериальное давление.

Артериальная гипертензия – один из важнейших факторов риска атеросклероза [3]. Около 25% пациентов с явным гипотирозом имеют артериальную

гипертензию, преимущественно – диастолическую, причем уровень ТТГ в крови прямо коррелирует с артериальным давлением даже у эутироидных лиц, а ещё отчётливее – при гипотирозе [19]. При гипотирозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%, при этом характерно реактивное повышение общего периферического сосудистого сопротивления (+ 30% и более к нормальному уровню), что приводит к повышению диастолического артериального давления. Сказывается и наступающая при гипотирозе эндотелиальная дисфункция с понижением продукции вазодилаторных биорегуляторов эндотелиоцитами, а также утолщением интимы-медии сосудов [14, 20]. Последнее мы считаем частным проявлением тотальной тенденции к гипотироидным отекам, затрагивающей все органы и связанной с накоплением повсюду в межклеточном веществе микседематозного избытка гликозаминогликанов. Помимо того, что последние способны связывать в комплексы и фиксировать в стенке артерий атерогенные липопротеиды [3], это создает, с нашей точки зрения, чреватую гипертензией ситуацию своего рода «теснокровия» («стеногемии»; термин предложен нами и опубликован в 2016 г.), когда при гипотирозе объему циркулирующей крови в отечных сосудах с их уменьшенной способностью расширяться становится тесно [21].

Особенности же регуляции артериального давления при тиротоксикозе заслуживают ещё большего внимания. Известно, что гормоны щитовидной железы, особенно – трийодтиронин – снижают за счет индукции вазодилаторных функций эндотелиоцитов общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиоцитами происходит снижение среднего артериального и диастолического давлений. Это, в свою очередь, приводит к компенсаторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению объема циркулирующей крови и уровня преднагрузки на левый желудочек. К тому же трийодтиронин увеличивает чувствительность мишеней к ангиотензину. Таким образом, тироидные гормоны, за счет значимого снижения периферического сопротивления сосудов (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышают сердечный выброс, что способствует росту систолического артериального давления [9, 21].

Укоренившееся в клинической литературе мнение, что больным тиротоксикозом присуще некоторое повышение систолического давления, с обязательным снижением диастолического и нарастанием пульсового, разделяется не всеми авторами. Так, в эксперименте показано, что у кроликов, получавших препараты щитовидной железы, повышалось не только систолическое, так и диастолическое артериальное давление [22]. А при измерении артериального давления не по Н.С.Короткову, а с помощью тахоосциллографического метода Н.Н. Савицкого «низких» показателей артериального давления (в том числе и диастолического) у больных тиротоксикозом мы вообще не регистрировали, а наоборот, у 64, 6% из них обнаруживалась артериальная гипертензия явная, или выявляемая с помощью холодной пробы Хайнса-Брауна [23]. Не случайно среди больных тиротоксикозом в существенно большем проценте случаев, чем в общей популяции, формируется

хроническая артериальная гипертензия. По-видимому, сказывается то, что тиротоксикоз возбуждает симпатическую нервную систему на всех ее уровнях [24]. Высокая частота артериальной гипертензии при тиротоксикозе, несмотря на кажущийся «благоприятным» профиль липидологических показателей, вероятно, при этой форме эндокринной патологии оказывает ускоряющее влияние на атерогенез. Известное значение в повышении риска осложнений атеросклероза при тиротоксикозе может иметь и увеличение возбудимости и проводимости миокарда, что способствует у таких больных развитию сердечных аритмий [9].

Атерогенез и околощитовидные железы

Первичный гиперпаратироз протекает в большинстве случаев с гипертриглицеридемией, с примерно двукратным учащением гиперлипотеинемий на фоне этого заболевания, по сравнению со среднепопуляционными показателями. При этом удаление аденом околощитовидных желез ведет в первые же недели к снижению уровня триглицеридов в крови, так что дело при первичном гиперпаратирозе далеко не только в высокой частоте гиподинамии или сопутствующего сахарного диабета [4, 25]. Первичный гиперпаратироз определенно ускоряет развитие атеросклероза. Этот эффект связан, возможно, не только с гипертриглицеридемией или гиперкальциемией, но и с типичной для таких пациентов артериальной гипертензией [26]. Интересно, что белок, родственник парат-гормону – паратирокрину (биорегулятор местного и системного действия, вырабатываемый мезенхимальными стволовыми клетками и участвующий в органогенезе, в частности – в регуляции эпителиально-мезенхимальных соотношений) оказался не только причиной паранеопластической гиперкальциемии, вазодилататором и стимулятором ангиогенеза и прорезывания зубов, но и проатерогенным провоспалительным регулятором, гиперэкспрессированным в гладких миоцитах атером и способствующим развитию нестабильных атеросклеротических поражений [27, 28].

Атерогенез и половые гормоны

Атеросклероз повсеместно быстрее развивается у мужчин. Принадлежность к сильному полу считается значительным фактором риска во всех возрастных группах до 65 лет. В США, например, в последней трети XX века между 35 и 55 годами мужчины умирали от ишемической болезни сердца (ИБС) в 5 раз чаще, чем женщины. Риск несколько выравнивался в группах, соответствующих климактерическому периоду, а после 65 лет он был одинаков, причем частота неинфарктных форм ИБС у женщин становится в этой возрастной группе даже чуть выше, чем у их сверстников-мужчин [3]. Несмотря на известный вклад, который вносится в эту «половую асимметрию» атеросклероза большим распространением курения, артериальной гипертензии, соревновательно-стрессующего образа жизни среди мужчин, нежели среди женщин, решающее значение имеет различие в концентрациях и спектре половых стероидов.

Многokратное превышение частоты тяжелого атеросклероза у мужчин среднего возраста над таковой у их ровесниц побудило американских авторов провести классическое исследование, выявившее, что эстрогены повышают содержание ЛПВП в крови и снижают скорость развития атеросклероза [29]. Под влиянием

экзогенных эстрогенов количество липопротеиновых рецепторов в печени растет, а содержание атерогенных липопротеинов в крови понижается [30]. Андрогены же увеличивают уровень ЛПНП. Кастрация у мужчин и у самцов подопытных животных приводит к снижению коэффициента атерогенности плазменных липопротеинов. Эстрогены способствуют ускорению окисления холестерина печенью, а андрогены тормозят эти процессы [31]. Эстрогены способны на мышинной модели $\text{apoE}(-/-)$ тормозить образование пенных клеток в атеросклеротических поражениях [32], как и пролиферацию гладких миоцитов, которую тормозит и прогестерон [33]. Эстрогеновый антиатерогенный эффект слабо связан с их влиянием на уровень липидемии, но очевидно опосредован восстановлением сосудорасширяющей сигнализации эндотелия и его регенерацией, а также факторами иммунной системы, так как он не воспроизводится при иммунодефицитах [34]. Эстрогены этерифицируются остатками жирных кислот в составе ЛПВП и переносятся тироксин-зависимым белком-транспортёром эфиров холестерина в состав ЛПНП, синэргично участвуя с тироидными гормонами (см. выше) в их антиокислительной защите [35]. Подобно тироидным гормонам, эстрогены понижают и уровень атерогенного гомоцистеина, а у самцов крыс защищают эндотелий от повреждения при гипергомоцистеинемии [36].

Впрочем, влияние мужских и женских половых стероидов на развитие и течение атеросклероза многообразно и не совсем зеркально.

Так, эстрогены используются для заместительной терапии с целью уменьшения риска ИБС у женщин в постменопаузе. Однако в ранний период такого лечения не исключены тромботические осложнения, особенно на фоне имеющегося атеросклероза. Известно стимулирующее действие эстрогенов на иммунитет, включая аутоиммунные процессы, а также иммуносупрессорный эффект андрогенов [37]. Ввиду сведений об аутоиммунных аспектах атерогенеза возникает вопрос, почему же атеросклероз, в отличие от подавляющего большинства аутоиммунных болезней («женских» по своей эпидемиологии), у женщин, напротив, менее выражен, чем у мужчин? Не имеет ли атерогенез, который сродни гранулематозному процессу, своей специфики: по крайней мере, единственное аутоиммунное заболевание, чаще поражающее мужчин, чем женщин – это как раз гранулематозный артериит – то есть узелковый периартериит/панартериит, болезнь Куссмауля–Майера [38]. В этой связи отметим, что в лечебных дозах эстрогены повышают уровень аутоантител против окисленных липопротеинов и белка теплового шока Hsp65, что может атерогенез как усиливать [39], так и оказывать на него протекторный эффект (см. в данном издании [40]).

Большую проблему здравоохранения представляет массовое применение стероидных контрацептивов, повышающих риск атеросклероза у женщин. Это влияние приписывается, в основном, их прогестиновому и андрогенизирующему компонентам. Прогестины способствуют развитию такого атерогенного явления как инсулинорезистентность и служат антагонистами некоторых антиатерогенных эффектов эстрогенов [41, 42].

Несмотря на доказанную способность андрогенов уменьшать уровень ЛПВП [43] и сильно понижать продукцию одного из главных антиатеросклеротических и противодиабетических цитокинов жировой ткани – адипонектина [44], а также

прогипертензивный эффект злоупотребления андрогенами [45] и атерогенные изменения липидограммы у женщин с синдромом поликистозных яичников, которому присущ гиперандрогенизм [46], мужские половые гормоны однозначно нельзя считать проатерогенными. Известны клинические данные об обратной корреляции между уровнем тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфата у пожилых и старых мужчин и степенью атеросклеротического поражения артерий в европеоидных [47] и китайских [48] популяциях, равно как и экспериментальные данные на карликовых свиньях, у которых дефицит тестостерона при перегрузке холестерином как раз способствовал более раннему развитию атеросклероза [49]. Следует учитывать и антиоксидантные, а также противовоспалительные потенции андрогенов, которые могут обуславливать у некоторых групп пациентов (диализных и диабетических больных) проатерогенный эффект их дефицита [50, 51].

Атерогенез и кора надпочечников

Корковое вещество надпочечников – один из главных потребителей холестерина и липопротеидов в организме [3]. Гиперкортицизм – признанный фактор риска атеросклероза, что подтверждено и на экспериментальных стрессорных моделях последнего [8], и в клинических наблюдениях за населением с различным кумулятивным действием стрессоров, оцененным по шкале жизнеизменяющих единиц Рахе-Флостада [52]. Особенно многочисленны свидетельства проатерогенной роли надфизиологических концентраций глюкокортикоидов, полученные из наблюдений за больными с болезнью и синдромом Иценко-Кушинга, включая ятрогенный гиперкортицизм. Гиперкортицизм угнетает экспрессию апо-В-чувствительных рецепторов и нарушает физиологический регулируемый эндоцитоз атерогенных липопротеинов [53]. Но проатерогенное действие гиперкортицизма связано не только с присущими ему сдвигами в липидограмме, но и с хорошо известными диабетогенным и гипертензивным эффектами глюкокортикоидов, а также их прокоагулянтным действием [4, 54, 55].

Кажется парадоксальным, но хроническая аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) тоже сопряжена с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний [54, 55, 56]. Вероятно, здесь имеют значение нередкое сочетание этого заболевания с аутоиммунным сахарным диабетом I типа и полиорганные аутоиммунные процессы, затрагивающие, возможно, у таких больных липопротеины, ферменты их метаболизма и сосудистую стенку [40]. Не исключено, что наиболее значимо здесь – побочное влияние пожизненной глюкокортикоидной заместительной терапии [55]. Но нельзя игнорировать и факты, свидетельствующие о том, что физиологические уровни глюкокортикоидов оказывают тормозящий эффект на атерогенез [54], что демонстрировалось и на классической кроличьей [57], и на генно-инженерной мышшиной [58] моделях экспериментального атеросклероза. В этом случае, вероятно, сказывается противовоспалительное действие глюкокортикоидов на атеромы как очаги продуктивного воспаления.

Гипоталамус и атерогенез

Не отрицая важности нейрорефлекторных влияний со стороны подбугорья как коркового конца ретикулярной формации, регулятора балансовых констант организма, элемента лимбической системы и высшего нейроэндокринного

интерфейса для формирования таких факторов атерогенного риска, как ожирение, артериальная гипертензия, стрессорно-соревновательный тип поведения (тип А по Фридману–Розенману) [59], в данной статье мы сосредоточимся на гуморальных биорегуляторах гипоталамического и гипофизарного происхождения с точки зрения их воздействия на атерогенез.

Вазопрессин, продуцируемый в гипоталамусе и секретируемый через нейрогипофиз – пептид тревоги и один из инициирующих сигналов стресса, входит в число факторов, повышающих кровяное давление [60] – и во всех этих качествах, безусловно, связан с факторами риска атеросклероза. Более того, это биорегулятор, обладающий сильным коронаростаспастическим действием, причем даже на интактный, а тем более – затронутый атерогенезом сосуд. На основе введения больших доз вазопрессина была даже предложена модель инфаркта миокарда на собаках [61]. Поэтому, вазопрессин в надфизиологических концентрациях, вне всякого сомнения, способствует осложнениям и клиническим проявлениям атеросклероза, а если учесть, что сильнейшим стимулятором вазопрессиногенеза служит никотин, то эффектами вазопрессина частично объясняется и роль этого фактора риска атеросклероза [62]. Установлено, что вазопрессин – стимулятор продукции мощных вазоспастических и прогемостатических факторов сосудистого происхождения – эндотелинов, с которыми частично связано его атерогенное действие [63]. Еще одно проатерогенное событие, которому вазопрессин способствует, – это экзоцитоз из эндотелиоцитов телец Вейбеля-Паладе с их прокоагулянтным (фактор фон Виллебранда) и провоспалительным содержимым. При этом выделяются эндотелиальные факторы роста и хемокины, в том числе – для гладких миоцитов [64].

В последние декады японскими авторами открыты гипоталамические пептиды α - и β -салусины, оказавшиеся важнейшими факторами в эндокринологии атерогенеза [65]. Они секретируются через нейрогипофиз вазопрессиnergическими нейронами и тесно связаны с вазопрессиновой регуляцией как важнейшие центральные антидипсогенные регуляторы и стимуляторы продукции вазопрессина и окситоцина [65-66]. Но кроме центрального эффекта и экспрессии, они действуют и экспрессируются и вне гипоталамо-гипофизарной системы, в частности, – макрофагальными клетками и элементами дисперсной нейроэндокринной системы практически во всех органах, в частности, их производят ЖКТ, тимус, лимфоузлы, гонады, мозговое вещество надпочечников, головной мозг, печень, сердце, легкие а также эндотелий и гладкие миоциты, включая как здоровые артерии, так и атеромы. Салусины (главным образом, β -салусин) значительно ускоряют экспериментальный атерогенез, способствуя адгезии моноцитов, провоспалительным изменениям в стенке сосуда, пролиферации гладких миоцитов и формированию из них пенистых клеток и макрофагов. Так, β -салусин на самых разных моделях оказывает проатерогенное и центральное гипертензивное воздействие. По некоторым данным, α -салусин (28 аминокислот) может быть частичным антагонистом проатерогенных эффектов своего более короткого (20 аминокислот) «собрата» β -салуцина [65–67]. Более того, пангипопитуитаризм (см. ниже), латентный и явный гипотироз (см. выше), сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, ИБС, артериальная гипертензия, метаболический синдром и другие нарушения,

связанные с атеросклерозом, сопровождаются гипер- β -салуцинемией, а многие из них – также гипо- α -салуцинемией. При этом уровень β -салуцина коррелирует с проатерогенными, а α -салуцина, напротив, с антиатерогенными сдвигами в спектре липопротеинов [65–71].

Считавшийся поначалу гепатокином, пептидный гормон *адропин*, открытый в 2010 г., оказался также универсально распространенным в организме продуктом гена – регулятора энергетического гомеостаза, причем его основным местом продукции считается головной мозг (в том числе – подбугорье), хотя он, как и салусины, экспрессирован во многих органах и тканях, включая сердечно-сосудистую систему. Адропин обладает широким спектром эффектов на углеводный и липидный обмен, препятствуя развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета, ожирения и атеросклероза. В недавних обзорах [71–72] адропиновая регуляция рассмотрена более подробно.

Аденогипофиз и атерогенез

О подтвержденной стрессорными моделями атерогенеза и клинко-эпидемиологическими наблюдениями проатерогенной роли хронического стресса с исходом в дистресс (а стало быть, ускорении атерогенеза при повышенной продукции таких биорегуляторов, как кортиколиберин, вазопрессин и АКТГ, а равно и при недостаточности эндогенных стресс-регулирующих ГАМК-эргических, опиат-зависимых и каннабиноид-зависимых механизмов) уже говорилось выше и в этой статье, и в других источниках [40, 59, 73].

Соматотропиномы как причина акромегалии-гигантизма часто сопровождаются атерогенными дислипидемиями, особенно – гипертриглицеридемией, в частности, – гиперлипопротеинемией V типа, и характеризуются некоторым ускорением атерогенеза. Частично, как и при любой макроаденоме гипофиза, это порой может быть связано с угнетением функций остальных аденогипофизарных клеток или/и с растормаживанием секреции пролактина из-за нарушения аденомами гипоталамо-гипофизарных связей, но имеет место и прямое действие избытка СТГ на липогенез [4, 74].

СТГ сам оказывает острые контринсулярные эффекты на метаболизм – снижает синтез липидов в адипоцитах и поглощение глюкозы печенью и жировой тканью, усиливает высвобождение жирных кислот и ЛПОНП в кровь. В то же время он способствует синтезу инсулина и инсулиноподобных факторов роста, что позволяет, в несколько отсроченном и пролонгированном режиме, запустить через последние более широкий круг пролиферативных процессов и, главное, осуществить продлённое инсулиноподобное действие. Например, СТГ и инсулин оба стимулируют поглощение аминокислот рядом тканей. Вышеописанное замечательное двухфазное приспособление позволяет усиливать рост и анаболизм и в то же время не расплавляться за это гипогликемией и снижением катаболизма [75].

Из-за своеобразия взаимоотношений СТГ и инсулиновой регуляции нарушения продукции СТГ небезразличны для углеводного метаболизма. При гигантизме и акромегалии развивается инсулинорезистентность, что вносит вклад в атерогенез, так как реактивная гиперинсулинемия способствует пролиферации гладких миоцитов в артериях [3]. Известно, что при дефиците СТГ дети и подростки получают гормон роста до достижения приемлемого антропометрического

результата, а затем зачастую продолжают соматотропинотерапию для коррекции неростовых метаболических нарушений, связанных с соматотропиновой недостаточностью. Установлено, что при дефиците собственного гормона роста риск развития метаболического синдрома (а значит – атерогенный риск) примерно удваивается, по сравнению со среднепопуляционным, причем терапия экзогенным гормоном не предотвращает этой тенденции. Имеют место проатерогенные сдвиги липидограммы, в том числе – снижение уровня ЛПВП [4, 76]. Возможно, какую-то роль в опосредовании метаболического синдрома при СТГ-дефиците играет булимия, к которой склонны лица с гипофизарным нанизмом из-за тенденции к гипогликемии между приемами пищи, которая для них достаточно характерна.

Пангипопитуитаризм и мозаичный гипопитуитаризм протекают с атерогенными изменениями липопротеинового обмена, как правило, – гиперхолестеринемией [77], а такая форма гипопитуитаризма как синдром Шиена (Шихана) характеризуется снижением активности липопротеиновой и печеночной липаз и гипертриглицеридемией [78]. Вероятно, при данном синдроме имеет место аутоиммунное поражение не только гипофиза, но и липаз, что описано при некоторых дислипидемиях [40]. Основным же механизмом атерогенных изменений липидограммы при гипопитуитаризме, является, вероятно, вторичный гипотироз [4].

Пролактин – единственный гормон аденогипофиза, регуляция выработки которого основана не на стимулирующих, а на сдерживающих влияниях со стороны гипоталамуса, опосредованных дофамином. Поэтому широкий круг заболеваний и травм, поражающих гипоталамус, либо нарушающих кровообращение в ножке гипофиза (а это может произойти при любом, даже неспецифическом воспалении и отеке гипофиза, находящегося в костном турецком седле) сопровождаются высвобождением пролактиногенеза из-под гипоталамического ингибирования и гиперпролактинемиями [75]. Гиперпролактинемии бывают даже на фоне мозаичного гипопитуитаризма по остальным аденогипофизарным гормонам с нехваткой ряда тропных гипофизарных стимуляторов периферических эндокринных желез (так называемая «молочная сухотка»).

Вместе с тем, помимо пролактолиберина, выраженным пролактогенным действием обладает и тиролиберин гипоталамуса [79]. Все это делает гиперпролактинемические состояния очень распространенными, особенно – на фоне гипотироза и на фоне гипофизитов. Тем более, что сам пролактин – вырабатываемый, помимо гипофиза, и клетками иммунной системы, – паракринный, юкстакринный и эндокринный стимулятор аутоиммунных процессов [80]. Так что, начавшись с аутоиммунного тиреоидита или лимфоцитарного гипофизита, процесс может самоусиливаться по типу порочного круга: больше аутоиммунитета – больше поражения эндокриноцитов – больше тяжесть гипотироза (или воспаления в районе турецкого седла) – больше пролактина и... все по второму кругу! В этой связи очень существенно, что избыток пролактина атерогенен. Гиперпролактинемия снижает активность липопротеиновой липазы, вызывает гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию, уменьшает долю холестерина в составе ЛПВП [4, 81]. Более того, гиперпролактинемия тормозит продукцию антиатерогенного липокина адипонектина, оказывает контринсулярный продиабетический эффект и снижает чувствительность к лептину, провоцируя гиперлептинемию (а, следовательно, полифагию вплоть до булимии), а также способствуя стеатозу печени. К тому же,

подавляя продукцию гипоталамического ксипептина, пролактин снижает выработку гонадотропных гормонов [82], что способствует гипогонадизму, об атерогенной роли которого речь уже шла выше. Гиперпролактинемия, таким образом, это – важное звено, облегчающее развитие метаболического синдрома в целом, а не только атерогенез.

Органокины в атерогенезе

В организме нет монополии на регуляцию: все клетки регулируются и регулируют жизнедеятельность других. Гуморальные биорегуляторы ближнего (паракринного и юкстакринного), а равно и дальнего (эндокринного) действия производятся не только в эндокринных железах и даже не только в диффузных нейроэндокриноцитах. Известна гормональная функция сердца, печени, почек. Не исключение – и жировая, и мышечная ткани, о чем уже упоминалось выше. Гуморальные биорегуляторы «неканонических» эндокринных органов и тканей получили название «органокины».

Ожирение повышает риск развития атеросклероза, особенно у молодых людей в возрастных группах до 50 лет. Его действие связывают с сопутствующими гиперлиппротеинемиями, гиподинамией, артериальной гипертензией, гиперкоагуляцией и инсулинорезистентностью, которые сопряжены с тучностью. Но имеют место и собственные эндокринные влияния адипоцитов на атерогенез – через адипокины (липокины).

В начале 1990-х годов стало ясно, что адипоциты – важный источник цитокинов, ряд из которых действует системно как гормоны. В частности, было обнаружено, что в «сытом» состоянии адипоциты выделяют цитокин контринсулярного действия – фактор некроза опухолей- α (ФНО $_{\alpha}$), который понижает ответ тирозиновых протеинкиназ жировой и мышечной ткани на инсулин и таким образом сильно тормозит липогенез. Тормозятся и другие эффекты инсулина, что делает данный биорегулятор важным фактором в развитии инсулинорезистентности у тучных [83]. В последующем выяснилось, что увеличение размера адипоцитов и изменения их цитоскелета и эндоплазматического ретикулума при ожирении могут запускать процессы продукции данного и некоторых других провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6). Их системные концентрации при этом настолько растут, что они вмешиваются в системную регуляцию метаболизма и одновременно могут вводить в «программное поле» воспаления клетки на удалении от места своей продукции. ФНО $_{\alpha}$, в частности, способствует провоспалительным изменениям стенок сосудов, в том числе – благоприятствующим атерогенезу. По сути, это хронический вариант избыточного системного действия медиаторов воспаления или конфликта регуляторных программ ближнего/местного и дальнего/системного действия, который мы считаем высокопатогенным типовым дизрегуляторным процессом [84]. Подобно тому, как острое системное избыточное действие этих воспалительных медиаторов при нарушении барьерности воспаления как местного типового патологического процесса порождает шокоподобные состояния и шок, хроническое их действие ведет к метаболическому синдрому [85, 86]. Зарубежные авторы именуют этот системный провоспалительный сдвиг на почве первичных метаболических нарушений в жировой ткани «metainflammation» от «metabolically induced inflammation». Атерогенез при нем ускоряется [87].

Адипоциты – это еще и источник лептина, который служит главным сигналом в гипоталамической системе регуляции массы тела, активизирует грелин-зависимые и тормозит нейропептид Y-опосредованные звенья массостата, препятствуя в норме через пищевые центры гипоталамуса переяданию и тучности. При первичном ожирении снижена эффективность лептиновой регуляции массы тела. Происходит компенсаторное развитие гиперлептинемии. Это ведет к избирательной лептинорезистентности, при которой действие лептина на системный регулятор – гипоталамус – ослаблено, а его влияние на клетки сосудистой стенки резко усилено, так как там начинает экспрессироваться особая «длинная» форма лептинового рецептора, связанная с ангиогенезом. В результате гиперлептинемия становится мощным проатерогенным фактором, оказывая действие на разные клеточные элементы стенки сосудов, включая макрофаги, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, то есть основные участники атерогенеза. «Длинная» форма рецептора лептина обильно экспрессируется именно в атеросклеротических бляшках [88]. Адипоциты выделяют и другие биорегуляторы с потенциальным системным действием на механизмы атерогенеза (см. выше).

В недавней обобщающей работе на эту тему китайские авторы условно разделили всю совокупность адипокинов по направлению действия на атерогенез и формирование метаболического синдрома на три группы. Защитными адипокинами, представленными в спектре паракриной и гормональной активности жировых клеток, являются адипонектин, фактор роста фибробластов 21 (ФРФ-21), С1q-белок 9, родственник фактору некроза опухолей (СТРР9), а также програнулин. Об антиатерогенной и инсулин-сенсibiliзирующей роли адипонектина уже говорилось выше. На противоположной чаше весов – проатерогенные эффекты лептина, хемерина, резистина и интерлейкина-6. Роль многих других адипокинов пока не выяснена и кажется противоречивой, в связи с чем они зачислены по отношению к атерогенезу в «группу неопределенных» [89].

В контексте роли *vasa vasorum* в возникновении атером и их эволюции, включая их неоваскуляризацию, дестабилизацию и связанные с ними осложнения, важно, что два главных (наиболее экспрессированных) липокина – адипонектин и лептин – антагонистичны не только по многим другим параметрам действия на атерогенез, но и по своему отношению к неоангиогенезу. Лептин – сильный проангиогенный, а адипонектин – умеренный антиангиогенный фактор [90].

Кроме того, напомним, что не только пептидные биорегуляторы исходят из жировой ткани. В адипоцитах происходит превращение андрогенов в эстрогены, что, учитывая неоднозначное воздействие секс-стероидов на атерогенез (см. выше), тоже может сказываться на развитии сердечно-сосудистой патологии у тучных лиц, причем вариативно.

Что касается биорегуляторов пара- и эндокринного действия, производимых скелетными мышцами: то есть миокинов, то их роль особенно тесно связана с таким фактором риска атеросклероза как гиподинамия и с действием физической активности как антириск-фактора. Мы ранее посвятили специальный обзор миокинам, которых на сегодня описано около 20 [91]. Больше половины миокинов являются и адипокинами (то есть, образуются и в жировой ткани – как, например, вышеупомянутый интерлейкин-6). Антиатерогенными среди миокинов считаются

призин, способствующий превращению белого жира в бурый и интерлейкин-15, которые антагонистичны по отношению к некоторым проатерогенным липокинам. Однако метаболические эффекты большинства миокинов не позволяют однозначно положить их на ту, или иную чашу весов атерогенеза [91].

Синдром Симпсона-Пейджа: сплетение атерогенных эндокринных факторов и ювенильный дебют метаболического синдрома

Патогенез ожирения состоит в нарушениях гормональной связи между гипоталамусом и жировой тканью. Эти нарушения становятся особенно яркими у подростков, когда устанавливаются поведенческие и метаболические стереотипы и протекает последний сенситивно-критический постнатальный период развития эндокринной системы. Подросток нередко переедает и подвержен гиподинамией. Этот образ жизни для него наиболее комфортен, но так он ведет себя не по собственной злой воле, а потому, что нормальная физиологическая коммуникация его гипоталамуса и адипоцитов – нарушена [92].

Самая распространенная форма ожирения среди подростков – это гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) или ожирение с розовыми стриями (синдром Симпсона-Пейджа). По данным, изложенным в деталях в нашей монографии, посвященной этой форме патологии и основанной на изучении нескольких сотен случаев [93], примерно у 2/3 подростков с данным заболеванием выявляются различные варианты атерогенных нарушений липидного обмена: гиперхолестеринемия у 46%, гипертриглицеридемия – также у 46 %, гипоальфа-липопротеинемия – у 11 % обследованных. Наиболее атерогенный IIa тип дислипопротеинемии был диагностирован у 18 %, IIb тип – у 25 %, IV тип – у 18 %. Только у 29 % юношей с данным синдромом наблюдалась нормальная липидограмма крови.

У тех юношей с ГСПП, которые имели ещё и повышенное артериальное давление, атерогенные нарушения липидного обмена были значительно более выраженными, чем при нормальном артериальном давлении.

В данной когорте выявлена положительная корреляционная связь величин систолического и диастолического давления крови с уровнями триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. У обследованных подростков нарастали упруго-вязкие свойства артерий эластического типа, особенно при наличии артериальной гипертензии и отмечались признаки гиперфункции ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма.

Более того, практически все рассмотренные в предыдущих разделах данной статьи эндокринные факторы, способствующие атерогенезу, у подростков с синдромом Симпсона-Пейджа присутствовали в комплексе: гиперкортицизм, гиперпролактинемия, базальная и стимулированная гиперинсулинемия, тенденция к гиперальдостеронизму, а в 85,3% случаев, по критериям Японской тироидологической ассоциации, обнаруживался аутоиммунный тиреоидит с начальной субкомпенсированной или даже явной стадией гипотироза.

Позже мы установили, что для основной массы таких лиц уже в подростковом или чуть позже – в молодом возрасте были характерны гиперлептинемия и, ввиду наличия практически у всех из них признаков дисплазии соединительной ткани марфаноидного фенотипа, – повышенное сывороточное содержание трансформирующих факторов роста- $\beta 1$ и – $\beta 2$ (что характеризует и классиче-

ский синдром Марфана) [94, 95]. В связи с этим отметим, что лептин относится к стимуляторам антитироидного аутоиммунитета [96], а трансформирующий фактор роста- β , как сейчас стало известно, служит паракринным понижающим регулятором пролиферации и функции тироцитов и, таким образом, хотя в ранние стадии аутоиммунного тироидита, индуцируя Т-регуляторы, он и может препятствовать развитию аутоиммунитета, компенсируя в какой-то степени проаутоиммунное действие лептина, но при выраженном развитии тироидита способствует гибели тироцитов и развитию гипотироза [97]. То есть, при ГСПП сочетанное действие этих двух биорегуляторов, в конечном итоге, способствует проатеросклеротическим гипотироидным сдвигам. При синдроме Симпсона-Пейджа мы отмечали также признаки дизавтономии по симпатическому типу, а ведь отягощающее влияние симпатoadреналовых воздействий (например, при феохромоцитоме) на течение атеросклероза и формирование компонентов метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию, хорошо известно [98]. Уже в подростковом периоде частота артериальной гипертензии среди лиц с синдромом Симпсона-Пейджа, по нашим данным, составила 70%! У 32% подростков с данным синдромом выявлялась гипертоническая ангиопатия сетчатки глаз [93]. Наконец, изучив контрастные магнитно-резонансные томограммы (МРТ) области турецкого седла у 107 пациентов с этим синдромом, мы обнаружили у них необычайно высокую частоту аденом (46,7%) и неоднородной структуры гипофиза (33,6%), причем нормальная картина МРТ гипофиза наблюдалась лишь у 12,1% обследованных [99].

Таким образом, трактовка этого симптомокомплекса, известного уже около 90 лет со времен первых описаний Алфредом П.М. Пейджем и соавторами [100] и Сэмьюэлом Л. Симпсоном [101], должна быть изменена. Ещё в 2003–2004 гг. мы первыми постулировали, что это ювенильный дебют осложненного метаболического синдрома [93, 102], что позже нашло поддержку и у других исследователей [103, 104].

Действительно, данное заболевание представляет уникальное для подростковой медицины сочетание эндокринологических факторов повышенного риска атеросклероза и других компонентов метаболического синдрома.

Современные исследователи находят у подобных пациентов все новые атерогенные и способствующие метаболическому синдрому особенности эндокринной регуляции: так, с открытием салусинов появились работы, постулирующие у таких детей и подростков гипер- β -салусинемию [105] и гипо- α -салусинемию [106].

Мало того, регулярное присутствие при нем аутоиммунного тироидита Хасимото с исходом в гипотироз, гиперпролактинемии и аномальной картины МРТ гипофиза позволяют утверждать, что старая классическая трактовка этого страдания как функционального возрастного установочного нарушения деятельности гипоталамо-гипофизарной системы [107] в корне неверна. По нашему мнению, основанному на четверти века изучения этого синдрома у более чем 1 000 подобных пациентов, это – органическая, хроническая и, по-видимому, особая аутоиммунная патология гипоталамо-гипофизарного аппарата, связанная с гиперпролактинемией. В связи с этим синдром Симпсона-Пейджа чреват высоким риском развития аденом гипофиза. Возможно, это разновидность аутоиммунной дизавтономии, понимаемой широко как иммунонейроэндокринное, а не чисто нервное расстройство. Мы рассматриваем его как результат исхода антагонистических (применительно

к аутоиммунитету) отношений пролактина и кортизола. При синдроме Симпсона-Пейджа мы практически всегда обнаруживаем антитироидные аутоантитела с тиреоидитом Хасимото и гипотирозом разной степени выраженности. При этом в патогенезе ГСПП формируется порочный круг: тиреоидит через гипотироз включает пролактолибериновый эффект, а вызываемая им гиперпролактинемия стимулирует аутоиммунный процесс, углубляя и тиреоидит, и гипотироз, и, возможно, лимфоцитарный гипопизит с его неоднородной картиной МРТ гипопиза. Продукция кортизола как антагониста пролактиновых влияний на иммунную систему тоже компенсаторно прогрессивно нарастает. Последнее приводит в конце концов к нарушению индивидуальной толерантности к глюкокортикоидам с развитием симптомов гиперкортицизма и инсулинорезистентности с ответной гиперинсулинемией, гиперлептинемией и симпатоадреналовой реакцией на эпизоды гипогликемии, т. е. к выстраиванию всей гормональной картины ожирения с розовыми стриями [108].

Так складывается ранний проатерогенный синклит эндокринных факторов, который может дать пагубный для сердечно-сосудистой системы результат в среднем и пожилом возрасте.

Огромная и всё возрастающая пораженность населения сахарным диабетом, различными формами гипотироза, ожирения – с учетом ключевой роли атеросклероза как причины смертности – заставляет искать всё новые точки соприкосновения этих расстройств. Нормализация липидного обмена при таких массовых эндокринологических заболеваниях, как сахарный диабет, тиропатии, ожирение, синдром Симпсона–Пейджа, может стать важной мерой профилактики атеросклероза, которая вполне под силу современной эндокринологии.

Список источников

1. Selye H. The evolution of the stress concept. *Stress and cardiovascular disease*. Am J Cardiol. 1970; 26(3):289-99. doi: 10.1016/0002-9149(70)90796-4.
2. Халатов С.С. Холестериновая болезнь в ее патофизиологическом и клиническом значении, М.: Госмедиздат, 1946.
3. Чурилов Л.П. Атеросклероз. В кн.: Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 175 – 197.
4. Bułdak Ł, Marek B, Kajdaniuk D, Urbanek A, Janyga S, Bołdys A, Basiak M, Maligłówka M, Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. *Endokrynol. Pol.* 2019; 70(6): 511-519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041.
5. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9):3765-73. doi: 10.1210/en.2003-0580.
6. Bonilha I, Hajdуч E, Luchiari B, Nadruz W, Le Goff W, Sposito AC. The Reciprocal Relationship between LDL Metabolism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2021; 11(12): 807. doi: 10.3390/metabo11120807.
7. Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2021; 61:21-27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013.

8. Коровин А.Е., Иоффе В.С., Нуриева Э.Ф., Абылкасымова А.Б., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. Экспериментальные модели атеросклероза: перспективы исследований. *Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения.* 2022; 17(2): 618-633
9. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, Fishman GI, Goldman S, Cooper DS, Mora S, Kudenchuk PJ, Hollenberg AN, McDonald CL, Ladenson PW. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Thyroid.* 2019; 29(6):760-777. doi: 10.1089/thy.2018.0416.
10. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12(4):287-93. doi: 10.1089/10507250252949405.
11. Erem C, Kavgaci H, Ersöz HO, Hacıhasanoğlu A, Ukinç K, Kartı SS, Deger O, Telatari M. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(2):78-81.
12. Oziol L, Faure P, Bertrand N, Chomard P. Inhibition of in vitro macrophage-induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds. *J Endocrinol.* 2003; 177(1):137-46. doi: 10.1677/joe.0.1770137.
13. Zhou Y, Chen Y, Cao X, Liu C, Xie Y. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7: 4544–4553.
14. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2009; 70: 932–937.
15. Abdulhadi MH, Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI. Beneficial effects of levothyroxine replacement therapy on leptin adiponectin ratio in patients with idiopathic primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2021; 71(Suppl 8)(12):S17-S21.
16. Kim BY, Mok JO, Kang SK, Jang SY, Jung CH, Kim CH. The relationship between serum adipocytokines and Graves' ophthalmopathy: A hospital-based study. *Endocr J.* 2016; 63(5):425-30. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0478.
17. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem.* 2004; 93(3):491-6. doi: 10.1002/jcb.20188.
18. Левина Л.И., Соколова Л.В. Коронарный склероз у больных диффузным токсическим зобом. *Тер. архив.* 1977; 49(4): 63-67.
19. Ittermann T, Tiller D, Meisinger C, Agger C, Nauck M, Rettig R, Hofman A, Jorgensen T, Linneberg A, Wittman JC, Franco OH, Greiser KH, Werdan K, Doring A, Kluttig A, Stricker BH, Volzke H. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid* 2013; 23: 955–963.
20. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811–817.
21. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и артериальное давление. Гипотиреоидное теснокровие. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2017; 12(2): 577-587.
22. Гольбер А.М., Кандрор В.И. Тиреотоксическое сердце. М.: Медицина, 1972: 344 с.
23. Макеева Т.И., Строев Ю.И., Сомова Л.В. Роль калликреин-кининовой системы крови в становлении гипертонической болезни при тиреотоксикозе. *Мат-лы Всерос. юбилейн. научно-практич. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. А.Л. Мясникова. Санкт-Петербург, 18-19 ноября 1999 г. – СПб.:Папирус, 1999: 50-51.*

24. Кедров А.А., Строев Ю.И. О взаимодействии болезней и о механизмах влияния их друг на друга. Тер. архив, 1983; 55(1): 65-70.
25. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(6): 548–552, doi: 10.3275/7861.
26. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5):2096-9. doi: 10.1210/jc.2002-021837.
27. Martín-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke.* 2003; 34(7):1783-9. doi: 10.1161/01.STR.0000078371.00577.76.
28. Massfelder T, Helwig JJ. The parathyroid hormone-related protein system: more data but more unsolved questions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12(1):35-42. doi: 10.1097/00041552-200301000-00007.
29. Katz L.N., Stamler J., Pick R.J. *Nutrition and Atherosclerosis.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1954.
30. Krauss RM, Burkman RT Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(4 Pt 2):1177-84. doi: 10.1016/s0002-9378(12)90408-1.
31. Поповичи Д., Сэхлян В. Гормоны и сердечно-сосудистая патология. М.: Медицина, 1969: 392 с.
32. Bourassa PA, Milos PM, Gaynor BJ, Breslow JL, Aiello RJ. Estrogen reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(19):10022-7. doi: 10.1073/pnas.93.19.10022.
33. Carmody BJ, Arora S, Wakefield MC, Weber M, Fox CJ, Sidawy AN. Progesterone inhibits human infragenicular arterial smooth muscle cell proliferation induced by high glucose and insulin concentrations. *J Vasc Surg.* 2002; 36(4):833-8.
34. Arnal JF, Elhage R, Brouchet L, Rami J, Maret A, Bayard F. Oestrogènes et paroi artérielle. *Ann Endocrinol (Paris).* 2000; 61(1): 80-4.
35. Mikkola T, Tikkanen MJ. Estrogeeni ja sydän- ja verisuonisairaudet. *Duodecim.* 2003;119(22):2191-7.
36. Dimitrova KR, DeGroot K, Myers AK, Kim YD. Estrogen and homocysteine. *Cardiovasc Res.* 2002; 53(3):577-88. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00462-x.
37. Talal N. Autoimmunity and sex revisited. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989; 53(3):355-7. doi: 10.1016/0090-1229(89)90001-9.
38. Логвиненко, С. И., Ефремова, О. А., Придачина, Л. С., Щербань, Э. А., Романова, А. В. Узелковый полиартериит (болезнь Куссмауля-Мейера) – трудный диагноз в практике врача-терапевта. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2014; 182(26): 258-61.
39. Uint L, Gebara OC, Pinto LB, Wajngarten M, Boschcov P, da Luz PL, Gidlund M. Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(4):491-4. doi: 10.1590/s0100-879x2003000400011.
40. Чурилов Л.П., Федоткина Т.В., Шенфельд И. Аутоиммунное и инфекционное воспаление как звено атерогенеза в эксперименте и клинике. *Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения.* 2022; 17(2): 701-716.
41. Krauss RM, Burkman RT Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(4 Pt 2):1177-84. doi: 10.1016/s0002-9378(12)90408-1.

42. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017; 22(3): 191-199. doi: 10.1080/13625187.2017.1305349.
43. Deleon MJ, Horani MH, Haas MJ, Wong NC, Mooradian AD. Effects of dehydroepiandrosterone on rat apolipoprotein AI gene expression in the human hepatoma cell line, HepG2. *Metabolism*. 2002 Mar;51(3):376-9. doi: 10.1053/meta.2002.30524.
44. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002; 51(9):2734-41. doi: 10.2337/diabetes.51.9.2734.
45. Smit DL, Bond P, de Ronde W. Health effects of androgen abuse: a review of the HAARLEM study. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022; 29(6):560-565. doi: 10.1097/MED.0000000000000759.
46. Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J, et al. Zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego u kobiet z PCOS celem zmniejszenia masy ciała i poprawy zaburzeń metabolicznych. *Endokrynol Pol*. 2019; 70(2): 198–212, doi: 10.5603/EP.a2019.0006
47. Muller M, Grobbee DE, Thijssen JH, van den Beld AW, van der Schouw YT. Sex hormones and male health: effects on components of the frailty syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14(6):289-96. doi: 10.1016/s1043-2760(03)00083-3.
48. Zheng XB, Li FP, Lin DZ, Sun K, Li F, Li LJ, Wu JY, Guan XF, Li Y, Yan L. [Связь сывороточного тестостерона и атеросклероза у мужчин среднего и пожилого возраста]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015; 21(6):536-40 (кит.).
49. Deng L, Fu D, Zhu L, Huang J, Ling Y, Cai Z. Testosterone deficiency accelerates early stage atherosclerosis in miniature pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet: urine 1H NMR metabolomics targeted analysis. *Mol Cell Biochem*. 2021; 476(2):1245-1255. doi: 10.1007/s11010-020-03987-1.
50. Rovira-Llopis S, Bañuls C, de Marañon AM, Diaz-Morales N, Jover A, Garzon S, Rocha M, Victor VM, Hernandez-Mijares A. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic male patients. *Free Radic Biol Med*. 2017; 108:155-162. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.029.
51. Aydemir H, Guney I, Duran C, Gencer V, Akbayrak S, Kurku H, Akgul YSS, Can M, Ecirli S. The association of decreased testosterone with atherosclerosis and inflammation in male predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2020; 32(4):135-143.
52. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019; 365: 11255. DOI: 10.1136/bmj.11255.
53. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислиппротеинемии и атеросклероз. Л.: Медицина, 1984: 168 с.
54. van der Sluis RJ, Hoekstra M. Glucocorticoids are active players and therapeutic targets in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2020; 504:110728. doi: 10.1016/j.mce.2020.110728.
55. Джериева И.С., Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Решетников И.Б., Бровкина С.С., Авакова С.М., Тищенко Ю.В. Глюкокортикоидная терапия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*. 2022; 13(3):93-106. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106

56. Skov J, Sundström A, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Sex-Specific Risk of Cardiovascular Disease in Autoimmune Addison Disease-A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(6): 2031-2040. doi: 10.1210/jc.2018-02298.

57. Asai K, Funaki C, Hayashi T, Yamada K, Naito M, et al. Dexamethasone-induced suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Possible mechanisms. *Arterioscler & Thromb.* 1993; 13(6): 892-9. doi: 10.1161/01.atv.13.6.892

58. Auvinen HE, Wang Y, Princen H, Romijn JA, Havekes LM, et al. Both transient and continuous corticosterone excess inhibit atherosclerotic plaque formation in APOE*3-leiden. CETP mice. *PLoS One.* 2013; 8(5):e63882. doi: 10.1371/journal.pone.0063882.

59. Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Худик В.А. Неврозы и стресс. СПб.: Фолиант, 2018; 352 с.

60. Чурилов Л.П. Патофизиология гипоталамуса. В кн.: Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 500-513.

61. Теплов С.И. Гормональные факторы регуляции. В кн.: Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1986: 94 -110.

62. Gehani A.A., Al- Mulla A.W., Chaikhouni A., Ammar A.S., Mahrous F., Tirkawi R., Ashraf A., Hajar H.A.. Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking. *J. Cardiovasc. Risk.* 2001; 8: 1–8.

63. Lüscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions Suppl.* 1995; 45:237-53. doi: 10.1007/978-3-0348-7346-8_34.

64. Хегай И.И. Рецепторы вазопрессина в кровеносных сосудах и пролиферация эндотелиоцитов. *Биоорган. хим.* 2021; 47(4): 472-485.

65. Fujimoto K, Hayashi A, Kamata Y, Ogawa A, Watanabe T, Ichikawa R, Iso Y, Koba S, Kobayashi Y, Koyama T, Shichiri M. Circulating levels of human salusin- β , a potent hemodynamic and atherogenesis regulator. *PLoS One.* 2013; 8(10):e76714. doi: 10.1371/journal.pone.0076714.

66. Suzuki-Kemuriyama, N., Nakano-Tateno, T., Tani, Y. et al. Salusin- β as a powerful endogenous antidipsogenic neuropeptide. *Sci Rep.* 2016; 6: 20988, doi.org/10.1038/srep20988

67. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens.* 2013; 2013:965140. doi: 10.1155/2013/965140.

68. Hassanin H., Abomandour H., Hassaneen A., Farag A., Sediq A.M. Salusin- β in patients with subclinical hypothyroidism and low to moderate cardiovascular disease risk. *Zarazig Univ. Med. J.* 2022; 28(5): 1112-1117. doi: 10.21608/zumj.2021.88829.2308

69. Liu J, Ren YG, Zhang LH, Tong YW, Kang L. Serum salusin-ss levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med* 2015; 63: 632-5.

70. Argun D, Argun F, Borku Uysal B. Evaluation of salusin- α and salusin- β levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels. *Ir J Med Sci.* 2021; 190(4):1403-1411. doi: 10.1007/s11845-021-02674-4.

71. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci.* 2016; 61(2): 282-287. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.007.

72. Jaszszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions-Review of a Decade of Research. *Molecules*. 2020; 25(3):549. doi: 10.3390/molecules25030549.
73. Vancheri F, Longo G, Vancheri E, Henein MY. Mental Stress and Cardiovascular Health-Part I. *J Clin Med*. 2022; 11(12):3353. doi: 10.3390/jcm11123353.
74. Cansu GB, Yılmaz N, Yanikoğlu A, et al. Assessment of diastolic dysfunction, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2017; 23(5): 536–545, doi: 10.4158/EP161637.
75. Lingappa V.R. Disorders of the Hypothalamus and Pituitary Gland. In: McPhee S.J. et al. *Pathophysiology of Disease. An Introduction into Clinical Medicine*. 2nd Edition Stamford: Appleton & Lange, 1997: 449–469.
76. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJM, et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156(4): 455–462, doi: 10.1530/EJE-06-0699
77. Andrikoula M, Sertedaki A, Andrikoula S, et al. PROP-1 gene mutations in a 63-year-old woman presenting with osteoporosis and hyperlipidaemia. *Hormones (Athens)*. 2013; 12(1): 128–134, doi: 10.1007/BF03401294
78. Ishibashi S, Murase T, Yamada N, et al. Hyperlipidaemia in patients with hypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 110(4): 456–460, doi: 10.1530/acta.0.1100456
79. Bowers C. Y., Friesen H. G., Hwang P., Guyda H. J., Folkers K. Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1971; 45: 1033.
80. Orbacha H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev*. 2007; 6 (8): 537–42.
81. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia. *Endokrynol Pol*. 2019; 70(4): 336–341.
82. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1002320. doi: 10.3389/fendo.2022.1002320.
83. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994; 43(11):1271-8. doi: 10.2337/diab.43.11.1271.
84. Чурилов Л.П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики. *Вестн. С.-Петербургск. ун-та. Медицина*. 2009; 3: 5-23.
85. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun*. 2003; 17(5):350-64. doi: 10.1016/s0889-1591(03)00048-5.
86. Строев Ю.И., Каминова О.М., Сердюк И.Ю., Ница Н.А., Чесноков О.Д., Чурилов Л.П. Иммуноэндокринные взаимодействия при острых и хронических заболеваниях как проявление типового конфликта системной и местной регуляции. *Таврич. мед.-биол. вестн*. 2012; 15(3-2): 230-232.
87. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab*. 2021; 3(10):1302-1312. doi: 10.1038/s42255-021-00470-z.
88. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11):5446. doi: 10.3390/ijms22115446.

89. Liu L, Shi Z, Ji X, Zhang W, Luan J, Zahr T, Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(5):272. doi: 10.1007/s00018-022-04286-2.

90. Adya R, Tan BK, Randeve HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:648239. doi: 10.1155/2015/648239.

91. Васина А.Ю., Дидур М.Д., Иьги А.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Мышечная ткань как эндокринный регулятор и проблема гиподинамии. *Вестн. С.-Петербургск. ун-та. Медицина.* 2014; 2: 5-15.

92. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭлБи-СПб, 2004: 380 с.

93. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭлБи-СПб, 2003:230 с.

94. Калашникова А.В., Муджикова О.М., Нода М., Сесь Т.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль аутоагонистов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани. *Вестн. С.-Петербургск. ун-та. Медицина.* 2009; 4: 5-16.

95. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Агапов М. М. и соавт. Клиническая патофизиология раннего метаболического синдрома: патогенетическая роль юношеского дислипидемии, дисплазий соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита. *Патол. физиол. эксперим. терап.* 2011; 3: 3–14.

96. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors. *Vitam Norm.* 2018; 106: 129-145. doi: 10.1016/bs.vh.2017.07.001.

97. Kardalas E, Maraka S, Papagianni M, Paltoglou G, Siristatidis C, Mastorakos G. TGF- β Physiology as a Novel Therapeutic Target Regarding Autoimmune Thyroid Diseases: Where Do We Stand and What to Expect. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(6):621. doi: 10.3390/medicina57060621.

98. Рашев М., Ангаров Г., Белооев Й. и соавт. Атеросклероза. София: Медицина и физкультура, 1974: 224 с.

99. Али Н., Каледина Е.А., Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Тиреоидит Хасимото, гиперпролактинемия и аутоиммунное бесплодие. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2017; 12(2): 559-565.

100. Page A. P. M., Roberts L. V., Biggart J. H. Cushing's syndrome in mulatto, with histological report. *Lancet.* 1937; 230(5850): 625–627.

101. Simpson S. L. Adipose Gynandrisms and Gynism. *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Endocrinol.* 1951; 44(6): 453–459.

102. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Бельгов А. Ю. О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный X-синдром. *Трансляционная медицина (Бюллетень ФЦСКЭ им. В.В. Алмазова).* 2004; 2(1): 229.

103. Коваренко М. А., Руяткина Л. А. Гипоталамический синдром пубертатного периода или пубертатный метаболический синдром? *Ожирение и метаболизм.* 2006; 3(3): 21–24.

104. Церцвадзе Л. К., Авдеева М. В., Щеглова Л. В., Василенко В. С. Особенности гормонального и кардиометаболического профиля у юношей с гипоталамическим синдромом позднего пубертатного периода. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 4: 36. doi 10.17513/spno.29064.

105. Kotakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olański W, Wasilewska A. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(30): 3551-57. doi: 10.2174/1381612824666180607124531.

106. Dervişoğlu P, Elmas B, Kösecik M, İsgüven ŞP, Büyükcavı M, Köroğlu M. Salusin- α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity. *Cardiol Young.* 2019; 29(10):1225-9. doi: 10.1017/S1047951119001173.

107. Эгарт Ф. М., Александров К. А. Вопросы клиники и лечения пубертатно-юношеского диспитуитаризма. *Клин. мед.* 1973; 51(8): 117–123.

108. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Борисова (Крук) Л.П., Гончаров Е.С. Новая концепция ювенильного ожирения с розовыми стриями как органического заболевания гипоталамо-гипофизарного аппарата, связанного с аутоиммунитетом и представляющего фактор риска пролактиномы гипофиза. *Клин. патофизиол.* 2021; 27(1): 15–33.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Сведения об авторах

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, зам. руководителя лабораторий мозаики аутоиммунитета и микроангиопатических механизмов атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ физиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: l.churilov@spbu.ru .

1.2.3. Актуальные вопросы микробиологии и инфекционного процесса

УДК 616-094

ФОРМЫ СТАФИЛОКОККОВОГО НОСИТЕЛЬСТВА И ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Алябьева И.А., Казакова В.С., Косякова К.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, karina.kosyakova@szgmu.ru

Аннотация. В статье описаны формы носительства золотистого стафилококка и частота его выявления в назальных пробах, отобранных у студентов СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Проведена оценка чувствительности выделенных штаммов стафилококков к цефокситину с целью выявления метициллинрезистентных штаммов. Описано сравнение активности бактериофагов в отношении метициллинрезистентных и метициллинчувствительных изолятов *S.aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков.

Ключевые слова. Носительство, стафилококки, *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, бактериофаги, фагорезистентность, фаготерапия, санация, внутрибольничные инфекции, нормобиота.

FORMS OF STAPHYLOCOCCAL CARRIAGE AND PHAGORERESISTANCE

Alyabeva I.A., Kazakova V.S., Kosyakova K.G.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg,
karina.kosyakova@szgmu.ru

Abstract. The article was described the forms of carriage of *Staphylococcus aureus* and the frequency of its detection in nasal samples taken from students of the NWSMU named after I.I. Mechnikov. The sensitivity of the isolated staphylococcal strains to cefoxitin was evaluated in order to identify methicillin-resistant strains. A comparison of the activity of bacteriophages against methicillin-resistant and methicillin-sensitive isolates of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci is described.

Keywords. Microbial carriage, staphylococci, *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, bacteriophages, phage resistance, phage therapy, sanitation, nosocomial infections, normal flora.

Актуальность. *Staphylococcus aureus* служит причиной развития широкого диапазона заболеваний: от пиодермий легкой и средней степени тяжести до угрожающих жизни состояний – сепсиса и тяжелого полиорганного поражения [7, 12, 18]. Но, несмотря на то, что данный микроорганизм может являться этиологическим фактором достаточно тяжелых заболеваний, *S. aureus* так же может персистировать в организме человека в форме носительства, не вызывая клинических проявлений

[5]. Чаще всего *S. aureus* локализуется в апокриновых железах, расположенных главным образом в передних отделах носовых ходов, подмышечных ямках и паховых складках, значительно реже отмечается носительство золотистого стафилококка в желудочно-кишечном тракте и влагалище [10, 15].

Носителей золотистого стафилококка разделяют на постоянных, у которых при посеве мазка из полости носа почти всегда обнаруживается золотистый стафилококк, и транзиторных носителей, для которых время от времени характерно выделение *S. aureus*. Число постоянных бактерионосителей в популяции составляет около 20 %, транзиторными могут быть до 60 %, и, по-видимому, только 20 % лиц никогда не бывают носителями золотистого стафилококка [5].

Носительство золотистого стафилококка тщательно контролируется у лиц определенных профессий, чаще это связано с контактом с продуктами питания, либо, контактом с уязвимыми группами населения. Особенно важно контролировать носительство золотистого стафилококка среди медицинских работников. Поскольку циркуляция *S. aureus* в стационарах по-прежнему оказывает значительное влияние на качество и эффективность оказания медицинской помощи. Всё чаще выявляются штаммы, устойчивые к действию антибиотиков – метициллинрезистентные штаммы (MRSA), что значительно усложняет лечение больных, способствует развитию осложнений. Из-за вызываемых MRSA осложнений, увеличивается срок госпитализации больных и повышается риск летального исхода в три раза [5].

НИИ антимикробной химиотерапии г. Смоленск было проведено многоцентровое эпидемиологическое исследование МАРАФОН в 2013-2014 гг в ОРИТ российских стационаров. Было выявлено, что доля *S. aureus* в этиологической структуре возбудителей инфекций, связанных с медицинской помощью (ИСМП), составила около 11 %. Значения резистентности MRSA оказались достаточно высоки: 71,2 % к хлорамфениколу, 89,4 % – к ципрофлоксацину, 58,7 % – к эритромицину, 40,4 % – к клиндамицину, 35,6 % – к тетрациклину и 83,7 % – к гентамицину [16]. Что свидетельствует о сложности элиминации метициллинрезистентного золотистого стафилококка. По данным локальных исследований, устойчивость стафилококков к антимикробным препаратам не имеет тенденции к снижению и во многом зависит от профиля медицинской организации [8, 9, 11, 13].

Быстрое развитие новых методов диагностики, в том числе высокотехнологичных, разработка новых лекарственных препаратов, – всё это, наряду с широким распространением метициллинрезистентных стафилококков, определяет необходимость в улучшении контроля распространения внутрибольничных инфекций и упор на разработку препаратов, способных подавлять MRSA.

Одними из перспективных препаратов, нацеленных на борьбу с метициллинрезистентными штаммами стафилококков, служат бактериофаги [1, 3, 4].

Целью нашего исследования является выявление различных форм стафилококкового носительства, а также сравнение чувствительности назальных изолятов метициллинрезистентных и метициллинчувствительных стафилококков к бактериофагам.

Материалы и методы. Проведено исследование проб из носа 50 студентов 3-го и 4-го курса СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Посев проводили на среды МСА, идентификацию – по культуральным, морфологическим и биохимиче-

ским тестам для дифференцировки штаммов на *S. aureus* и обобщенную группу коагулазоотрицательных стафилококков (КОС). Определение чувствительности к бактериофагам актуальных серий проводили на агаре Мюллера-Хинтон, литическую активность оценивали по шкале: чувствительные – 3–4 «+», слабо чувствительные – 1–2 «+», устойчивые – с отсутствием литической активности. [3] Оценку чувствительности выделенных изолятов стафилококков к бактериофагам проводили после суточной инкубации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2013 для Windows 8.1. Для анализа результатов исследования рассчитывали относительные экстенсивные показатели (проценты). Достоверность различий оценивали по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Носительство золотистого стафилококка выявлено у 40,0 % обследованных студентов, всего выявлено 26 изолята *S. aureus* и 89 изолятов КОС.

Доля постоянных носителей *S. aureus* составляет – 30,0 %, временных – 70,0 % среди обследованных студентов. Изоляты *S. aureus*, выделенные от обследованных студентов повторно, различались по чувствительности к бактериофагам (табл. 1).

Таблица 1 – Чувствительность к бактериофагам штаммов *Staphylococcus aureus* у носителей при повторном выделении

Код носителя	Дата обследования	Чувствительность к бактериофагам						
		Стафилококковый (П58)	Стафилококковый (Н272)	Интести (Н225)	Интести (П25)	Пио комплексный (Н207)	Пио поливалентный (У01)	Секстафаг (П158)
1	03.2022	S	I	S	R	S	S	S
1	09.2022	I	I	S	I	S	S	S
2	03.2022	I	I	S	R	I	I	I
2	09.2022	I	S	I	I	S	I	I
3	03.2022	R	I	S	R	R	R	R
3	09.2022	S	S	S	I	S	S	I
4	03.2022	S	I	S	R	S	I	I
4	09.2022	R	I	I	R	R	I	R
5	03.2022	S	R	S	R	S	I	I
5	09.2022	I	R	I	I	I	I	I
6	03.2022	S	S	I	S	S	I	I
6	09.2022	S	S	S	I	S	S	I

Примечание: S – чувствительный, I – слабо чувствительный, R – устойчивый.

Наибольшую активность в отношении штаммов *S. aureus*, выделенных у постоянных носителей, проявили «Интести-бактериофаг» (Н225) и «Пиобактериофаг комплексный» (Н207) – по 66,7 % чувствительных изолятов [95 % ДИ 62,0 %-71,4 %] и «Бактериофаг стафилококковый» (П58) – 50,0 % [95 % ДИ

45,9 %-54,1 %]. Остальные исследуемые бактериофаги показали меньшую активность: «Пиобактериофаг поливалентный» (У01) и «Бактериофаг стафилококковый» (Н272) – 33,3 % [95 % ДИ 30 %-36,6 %], «Секстафаг» (П158) – 16,7 % [95 % ДИ 14,3 %-19,1 %], «Интести-бактериофаг» (П25) – 8,3 % [95 % ДИ 6,6 %-10 %]. Полученные результаты характеризует тип постоянного носительства студентов как «транзиторный», не исключающий возможность колонизации слизистой носа внутрибольничными штаммами стафилококка на неопределенный период, что представляет опасность не только для окружающих, но и для самого носителя [17].

Изоляты *S. aureus*, выделенные у временных носителей, оказались наиболее чувствительны к препаратам: «Интести-бактериофаг» (Н225) – 50,0 % [95 % ДИ 46,2 %-53,8 %], «Пиобактериофаг комплексный» (Н207) – 50,0 % [95 % ДИ 46,2 %-53,8 %]. Активность других бактериофагов в отношении штаммов *S. aureus* была значительно ниже: «Пиобактериофаг поливалентный» (У01) – чувствительны 35,7 % изолятов [95 % ДИ 32,5 %-38,9 %]; «Бактериофаг стафилококковый» (П158) и «Бактериофаг стафилококковый» (Н272) – 28,6 % [95 % ДИ 25,7 %-31,5 %]; «Секстафаг» (П158) – 21,4 % [95 % ДИ 18,9 %-23,9 %], «Интести-бактериофаг» (П25) чувствительны лишь 7,1 % изолятов [95 % ДИ 5,7 %-8,5 %]. В целом, в отношении штаммов *S. aureus* выявлена закономерность, подтвержденная данными других авторов: чувствительность стафилококков к бактериофагам различается не только в зависимости от типа препарата, но и от производственной линии [1, 14].

Среди выделенных штаммов стафилококков устойчивыми к метициллину оказались 3,8 % *S. aureus* и 20,2 % КОС. Различий в чувствительности к бактериофагам метициллинрезистентных и метициллинчувствительных изолятов *S. aureus* и КОС не выявлено: Хи-квадрат Пирсона от 0,004 до 0,554 при критическом значении 3,841 – различия не достоверны ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают результаты экспериментальных исследований об отсутствии влияния вирулентных бактериофагов на чувствительность штаммов *S. aureus* к антимикробным препаратам [6].

Нами установлено, что штаммы *S. aureus* более чувствительны, чем КОС, к бактериофагам в целом и к отдельным препаратам в частности. Ранее нами было показано, при носительстве золотистого стафилококка на основании определения чувствительности в тестах *in vitro* удастся подобрать препараты бактериофагов, к которым изолят *S. aureus* будет чувствительным, а изолят КОС у этого же человека – устойчивым к бактериофагам [2]. Данный подход фаготерапии представляется нам наиболее эффективным, так как позволяет достичь элиминации микроорганизма без подавления бактерий – представителей нормобиоты в данном биотопе.

Научными исследованиями показано, что бактериофаги обладают рядом преимуществ в терапии инфекционных состояний: высокая эффективность и специфичность, медленное формирование устойчивости, способность к самовоспроизведению в клетках бактерий до их полной элиминации из биотопа, сочетаемость с другими антимикробными препаратами и стабильность при хранении [1, 3, 4]. Немаловажным аспектом фаготерапии является сохранение литической активности вирулентных фагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов бактерий [6].

В научных исследованиях приводятся данные о широком распространении множественнорезистентных и панрезистентных стафилококков не только среди пациентов с ИСМП, но и среди детей раннего возраста [8, 14-17]. Данный факт

свидетельствует о высокой вероятности колонизации биотопов тела человека внутрибольничными штаммами микроорганизмов. При этом слизистая носа, ввиду особенностей данного биоценоза с одной стороны и путей передачи стафилококковых инфекций с другой стороны, является наиболее значимым биотопом для формирования стафилококкового носительства с последующим выделением *S. aureus* во внешнюю среду в инфицирующей дозе.

Следует отметить, что полученные нами данные о преимущественном распространении временного носительства (70,0 %) свидетельствуют о возможности деколонизации слизистой носа у носителей *S. aureus* без применения препаратов для санации. Однако формирование постоянного носительства транзитного или резидентного типов является объективным показанием для элиминации *S. aureus*. Принимая во внимание принципы рациональной антибиотикотерапии и необходимость ограничения антибиотикопрофилактики, а также преимущества применения бактериофагов, фаготерапия заслуживает оценки в качестве главного метода санации стафилококкового носительства.

Выводы. Частота выделения *S. aureus* у студентов составляет 40,0 % в форме временного носительства или постоянного носительства транзитного типа. Большое количество временных носителей свидетельствует об активной циркуляции *S. aureus*, что является, в свою очередь, риском развития вспышек внутрибольничных инфекций и осложнений течения основных заболеваний. Чувствительность к препаратам бактериофагов выше у штаммов *S. aureus* по сравнению с КОС, что позволяет применять фаготерапию для санации носителей без нарушения биоценоза слизистой носа.

Список источников

1. Алешкин А.В., Караулов А.В., Светоч Э.А. и др. Бактериофаги – пробиотические средства регуляции микробиоценозов и деконтаминации микроорганизмами продуктов питания, животных и растений. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. №3. С. 80-89.
2. Алябьева И.А., Казакова В.С., Пунченко О.Е., Косякова К.Г. Чувствительность к бактериофагам как критерий выбора препарата для санации стафилококкового носительства. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т.24, Прил. 1. С.8-9.
3. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А., Бойцов А.Г. и соавт. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014. 39 с.
4. Бактериофаги / А.Г. Бойцов, В.П. Иванов, О.Н. Ластовка, А.А. Порин, К.Г. Косякова, Л.Ю. Нилова / под ред. В.П. Иванова. – СПб.: Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова: 2006; 100.
5. Брусина Е.Б., Дмитренко О.А., Глазовская Л.С., Ефимова Т.В. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. – М.. 2014. – 50 с.
6. Вакарина А.А., Алешкин А.В., Рубальский Е.О., и др. Влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus*. Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15. № 4. С. 29-39.

7. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королюк А.М. и др. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре. Педиатр. 2021. 12(6): 43-53.
8. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М. и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга. Педиатр. 2021. 12(4): 15-25.
9. Зуева Л., Поляк М.С., Колосовская Е.Н. и др. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET. методические рекомендации / Санкт-Петербург, 2005.
10. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Тяпаева Я.В., и др. *Staphylococcus aureus*: генетическое разнообразие с учетом источника выделения. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018. № 3. С. 2.
11. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е. Иванова Л. В. и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2015; 17(4): 58–62.
12. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(1): 40-48.
13. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Сагомонов А.В., Куготова Д.А., Гусева У.С. Антибиотикорезистентность штаммов золотистого стафилококка, выделенных у больных дерматозами в Санкт-Петербурге. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16. № 2. С. 435-441.
14. Кряжев Д.В., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., и др. Разработка базы данных штаммов коагулазонегативных стафилококков, циркулирующих в стационарах разного профиля, для изучения персистенции. Журнал МедиАль. 2020. № 1 (25). С. 37-46.
15. Попов Д.А. Распространенность носительства полирезистентной микрофлоры у детей первого года жизни, поступающих на лечение в кардиохирургический стационар. Детские болезни сердца и сосудов. 2021. Т. 18. № 2. С. 123-128.
16. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017. 19 (1): 57-62.
17. Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г., Зайцев А.А., Казаков С.П., Тутьян А.В., Акимкин В.Г. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2. № 35 (372). С. 14-19.
18. Immergluck L., Jain S., Ray S., Mayberry R., Satola S., Parker T., et al. Risk of skin and soft tissue infections among children found to be *Staphylococcus aureus* MRSA USA300 carriers. West. J. Emerg. Med. 2017; 18: 201-12.

Сведения об авторах

Алябьева Ирина Александровна, студентка, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ira.aly1611@yandex.ru , моб. тел. 89000110979

Казакова Вероника Сергеевна, студентка, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия v.s.kazakova@bk.ru

Косякова Карина Георгиевна, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия karina.kosyakova@szgmu.ru

УДК 612.367 + 579.61

ОСОБЕННОСТИ МОТОРИКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА АУТОПРОБИОТИЧЕСКИМИ И ПРОБИОТИЧЕСКИМИ ШТАММАМИ *ESCHERICHIA COLI*

Алфёрова Л.С.¹, Захарова Л.Б.², Парийская Е.Н.², Новикова Н.С.¹, Орлова В.В.¹, Котылева М.П.¹, Ермоленко Е.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, Россия, lu_bashka@mail.ru

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой сложнейшую микробную экосистему, нарушение баланса в которой может привести к развитию различных патологических процессов в том числе и к нарушению моторной функции кишечника. Экспериментально вызванный дисбиоз у крыс характеризовался киническими проявлениями в виде снижения аппетита, потери веса, диарей/запора и увеличением популяции условно-патогенных бактерий *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* и снижением представительства *Lactobacillus spp.*. У животных с дисбиозом кишечника отмечалось снижение амплитуды сокращений стенки кишки и значений величины работы, совершаемой гладкими мышечными клетками кишечной стенки по сравнению с контрольной группой. Терапия пробиотиком и атопробиотиком способствует восстановлению двигательной активности стенки дистального участка толстой кишки крысы. Применение аутопробиотического штамма *Escherichia coli* обладает более выраженным воздействием на моторику кишечника по сравнению с пробиотическим штаммом *E. coli M-17*.

Ключевые слова: моторика, толстая кишка, гладкомышечные клетки, аутопробиотики, пробиотики, *Escherichia coli*, дисбиоз, кишечная микробиота.

FEATURES OF THE MOTILITY OF THE LARGE INTESTINE OF RATS IN THE CORRECTION OF EXPERIMENTAL DYSBIOSIS WITH AUTOPROBIOTIC AND PROBIOTIC STRAINS OF *ESCHERICHIA COLI*

Alferova L.S.¹, Zakharova L.B.², Pariyskaya E.N.², Novikova N.S.¹, Orlova V.V.¹, Kostyleva M.P.¹, Ermolenko E.I.¹

¹ FSBIS Institute of Experimental Medicine

² St. Petersburg State University

Abstract. The microbiota of the gastrointestinal tract is a complex microbial ecosystem, a violation of the balance in which can lead to the development of various pathological processes, including a violation of the motor function of the intestine. Experimentally induced dysbiosis in rats was characterized by kinetic manifestations in the form of decreased appetite, weight loss, diarrhea/constipation and an increase in the population of opportunistic bacteria *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and a decrease in the representation of *Lactobacillus* spp.. In animals with intestinal dysbiosis, there was a decrease in the amplitude of contractions of the intestinal wall and the values of the amount of work performed by smooth muscle cells of the intestinal wall compared with the control group. Probiotic and atprobiotic therapy promotes the restoration of motor activity of the wall of the distal part of the rat colon. The use of the autoprobiotic strain of *Escherichia coli* has a more pronounced effect on intestinal motility compared to the probiotic strain of *E. coli* M-17.

Keywords: motility, colon, smooth muscle cells, autoprobiotics, probiotics, *Escherichia coli*, dysbiosis, intestinal microbiota.

Общеизвестно, что при дисбалансе в составе бактерий в желудочно-кишечном тракте человека повышается риск развития многих патологических процессов. Многолетние исследования показали, что мы можем влиять на кишечную микрофлору и тем самым ее корректировать. В настоящее время предлагается вместо уничтожения вредных бактерий трансплантировать полезные бактерии благодаря чему удастся достичь необходимого терапевтического эффекта без специального лечения. Для людей стало нормой употреблять продукты питания, содержащие пробиотики [16], которые благоприятно влияют на здоровье. Накоплено огромное количество экспериментальных данных, об их способности улучшать состояние энтеральной среды [12], препятствовать развитию атеросклероза, способствовать снижению веса [14] и уровня холестерина в крови [13]. Пробиотики, являясь непатогенными живыми микроорганизмами, способны оказывать благоприятное воздействие на здоровье человека, в том числе лечение и профилактику заболеваний, при их введении в определенных количествах. Помимо положительных свойств, пробиотикотерапия имеет ряд нежелательных последствий. Использование пробиотиков имеет ограничения и недостатки, прежде всего связанные с их быстрым выведением из организма, отсутствием иммунологической толерантности, биологической совместимости с представителями микробиоты и низкую степень адаптации к условиям существования в организме [2, 3, 11]. Эффект воздействия пробиотиков является непродолжительным, так как используемые промышленные штаммы являются чужеродными агентами для экосистемы кишечника человека, что делает невозможным полностью воспроизвести их терапевтический потенциал из-за их транзитного нахождения в организме. В литературе имеются данные о наличии пробиотической токсичности и способности плохо изученных коммерческих пробиотических штаммов к бактериемии, особенно у лиц в состоянии иммунодефицита [9].

Во всем мире широко исследуются и разрабатываются различные методики по модулированию микробиома, с использованием синбиотиков, постбиотиков, микробных консорциумов, живых биотерапевтических продуктов и генетически модифицированных организмов.

Исследователи отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

в качестве альтернативы пробиотикам, метабиотикам и пребиотикам предложили методику аутопробиотической терапии. Аутопробиотики, индигенные облигатные представители микробиоты организма (лактобациллы, энтерококки и др.), выделенные из организма человека и повторно введенные в него после накопления своей биомассы, имеют бесспорные преимущества. Длительная персистенция вследствие высокой адаптации к условиям существования в конкретном организме, наряду с антагонистической активностью к патогенным микроорганизмам иммуномодулирующими свойствами, объясняет успехи, достигнутые при использовании аутопробиотиков при терапии синдрома раздраженного кишечника, болезни Паркинсона и коррекции дисбиоза, возникшего после антибиотикотерапии [1, 5]. Следует подчеркнуть, что технология использования компонентов собственной микробиоты для коррекции дисбиоза была впервые предложена отечественными учеными под руководством Б. А. Шендерова [15], а потом модифицирована в работах руководителя проекта и сотрудников отдела молекулярной микробиологии под руководством Суворова А. Н. Важно, что терапия аутопробиотиками, в отличие от недостаточно безопасных гетерологичной и гомологичной фекало-трансплантации и даже использования пробиотиков, развивается исключительно в России и является одним из приоритетных научных направлений. Основное отличие в технологии получения аутопробиотиков заключается в предварительной генетической характеристике их индигенных штаммов. Это существенно повышает безопасность данной методики для пациента и носит персонифицированный характер. Технология использования компонентов собственной микробиоты (аутопробиотиков), адаптированных к существованию в составе микробиоценоза пациента, к которым проявляется иммунологическая толерантность, имеет безусловные преимущества перед пробиотикотерапией [6, 7, 8, 17].

Можно предположить, что одной из причин положительного терапевтического эффекта при модуляции микробиома аутопробиотиками является изменение моторики стенки кишечника, которая способствует нормальному перемешиванию, продвижению его содержимого и формированию каловых масс.

Цель данного исследования – выявить возможные изменения сократительной активности стенки толстой кишки у крыс в условиях экспериментального дисбиоза, при его коррекции с использованием аутопробиотических и пробиотических штаммов *Escherichia coli*.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 56 самцах крыс линии Wistar, не содержащих специфических патогенов (SPF), массой 150-250 г, в возрасте 6-7 недель, полученных из питомника разведения лабораторных животных «Рапполово» в полном соответствии с директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными (The European Council Directive (86/609/EEC). Животных содержали в режиме фиксированного освещения, (12.00:12.00 ч свет/темнота). В клетке находилось не более 5 особей. Доступ к пище и воде – свободный. Температура поддерживалась в пределах 22-25°C, а относительная влажность — 50-70 %.

Индукцию дисбиоза проводили путем внутрижелудочного введения ампициллина и метронидазола. Для этого крысам в течение трех дней ежедневно однократно вводили 0,5 мл раствора антимикробных препаратов в дистиллированной воде,

содержащего 15 мг ампициллина (ОАО «Органика», Россия) и 10 мг метронидазола (ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Россия). После индукции дисбиоза животные были разделены на четыре группы (таблица 1).

Группа	1-3 день	4-8 день	Количество животных
К2	Дистиллированная вода + фосфатный буфер	Дистиллированная вода + фосфатный буфер	10
К1	Ампициллин + метронидазол	Фосфатный буфер	13
Ауто	Ампициллин + метронидазол	<i>Escherichia coli</i> (индигенные)	16
М17	Ампициллин + метронидазол	<i>Escherichia coli</i> М-17	17

Крысам из первой контрольной группы (К1) в течение первых трех дней вводили смесь антимикробных препаратов в объеме 0,5 мл, затем в течение 5 дней по 0,5 мл фосфатного буфера. Крысы из экспериментальной группы Ауто, после индукции дисбиоза получали индигенный аутопробиотический штамм *Escherichia coli* (0,5 мл суспензии содержащей $5,5 \times 10^8$ КОЕ/мл *E. coli* в фосфатном буфере) в течение 5 дней. Для приготовления аутопробиотической суспензии проводился предварительный бактериологический посев образцов фекалий крыс из исследуемой группы на плотные питательные среды (агар Эндо). Далее проводился отбор индивидуальных колоний *E. coli* для получения чистой культуры. Отобранные индивидуальные непатогенные штаммы *эшерихий* использовались для приготовления персонифицированной аутопробиотической суспензии. Животным из группы М-17 в течение 5 дней после введения антимикробных препаратов вводили раствор 0,5 мл суспензии содержащей $5,5 \times 10^8$ КОЕ/мл *E. coli* М-17 (колибактерин, ООО «Микроген») растворенных в фосфатном буфере. Контрольные животные из группы К2 в течение трех дней ежедневно получали по 0,5 мл дистиллированной воды. Все введения препаратов осуществляли внутривентрикулярно при помощи специального металлического зонда. В первый, третий и восьмой дни эксперимента у животных собирали пробы фекалий для исследования микробиоты при помощи бактериологического метода. Для этого 1г биологического материала (фекалии крыс) разводили в 1 мл 0,9 % р-ра NaCl и выполняли посев на селективные среды – агар эндо, хромогенный агар, агар МРС, маннитол-солевой агар, энтерококк агар. Учет колоний проводили через 24 часа, на среде МРС через 48 часов.

Сократительную активность изолированных сегментов дистального отдела толстой кишки крысы изучали в изометрических условиях с использованием 2-х канальной системы для поддержания жизнеспособности изолированных органов фирмы Biopac Systems, Inc. (США). Препарат длиной 10 мм подвешивали вертикально в ванночке объемом 20 мл заполненной раствором Кребса –Хензелейта, следующего состава в миллимолях (мМ) (NaCl – 118,2; KCl – 4,7; NaHCO₃ – 2,5; KH₂PO₄ – 1,2; MgSO₄ – 0,9; CaCl₂ – 0,2; глюкоза -11,1) при натяжении мышцы в 0,5 г в течение ~1 часа до получения стабильных сокращений. Регистрация и последующий анализ параметров сокращения препарата проводилась с помощью программы AcqKnowledge 4.1. (Biopac Systems, Inc., США). Анализировали амплитуду, частоту фазных сокращений стенки дистального отдела толстой кишки, работу гладких мышечных клеток (ГМК) стенки толстой кишки. Работу мышцы

рассчитывали, как площадь под кривой миограммы толстой кишки за 6 минут. Результаты исследования представлены в виде Me (25 %, 75 %), где Me – медиана, межквартильный размах (МКР) – значения 25-го и 75-го перцентилей. Наличие статистически значимых различий между группами определяли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, скорректированного для множественных сравнений по методу Бенджамини–Хохберга, различия при $p < 0,05$ считались значимыми.

Результаты. Дисбиоз кишечника у крыс характеризовался киническими симптомами: снижением аппетита, потерей веса, поносом или запорами. При анализе бактериологических посевов было выявлено, что на фоне кишечного дисбиоза существенно увеличивается популяция бактерий *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, в то время как представительство *Lactobacillus* spp. снижалось.

Изолированный препарат дистального отдела толстой кишки крысы проявлял спонтанную активность, при анализе которой мы характеризовали такие параметры как частоту, амплитуду и работу мышц. В контрольной группе К2 (n=10) средняя медиана частоты спонтанных сокращений сегментов толстого кишечника составила 0,308 (0,038; 1,075) Гц, медиана амплитуды — 354,7 (131,2; 588,6) мГ.

Полученные в ходе эксперимента данные представлены на графиках 1, 2, 3 и в таблице 2.

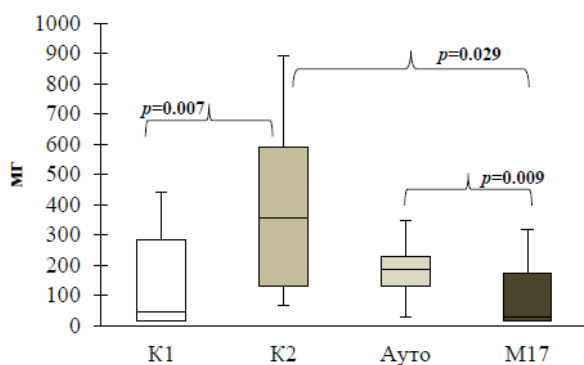


График 1. Амплитуда фазных сокращений стенки дистального отдела прямой кишки в экспериментальных группах крыс.

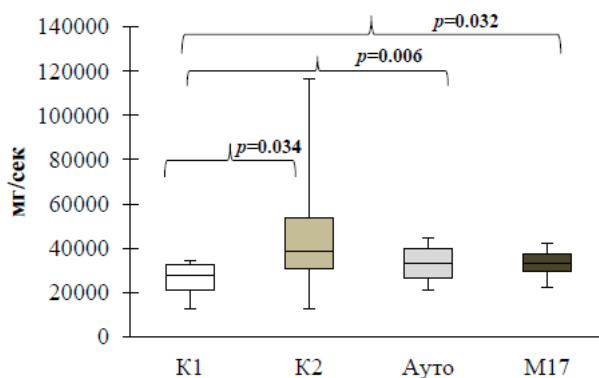


График 2. Работа, проделанная ГМК стенки дистального отдела прямой кишки при сокращениях в экспериментальных группах крыс.

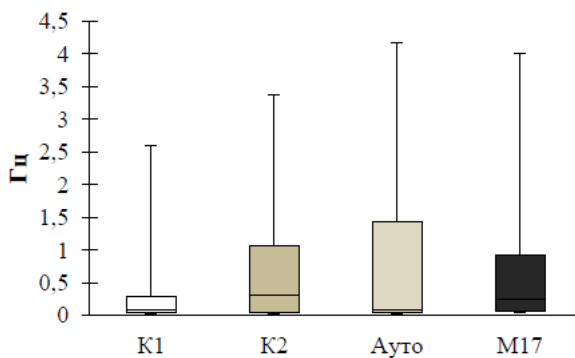


График 3. Частота фазных сокращений стенки дистального отдела прямой кишки в экспериментальных группах крыс.

Таблица 2 – Результаты эксперимента

Группа	Работа, проделанная мышцей (мг-сек) Me (25 %, 75 %)	Амплитуда (мг) Me (25 %, 75 %)	Частота (Гц) Me (25 %, 75 %)
Контроль 1	10729 (8582; 25808)	47,1 (15,3; 283,1)	0,096 (0,044; 0,295)
Контроль 2	31097 (8362; 39953)	354,7 (131,2; 588,6)	0,308 (0,038; 1,075)
Ауто	27831 (9343; 38870)	187,4 (131; 227,4)	0,089 (0,048; 1,427)
M17	30092 (22658; 35847)	29,1 (15,8; 172,5)	0,258 (0,068; 0,934)

Из приведенных данных видно, что у животных с дисбиозом кишечника (группа K1) величины амплитуды сокращений стенки кишки и значения для работы, совершаемой ГМК кишечной стенки достоверно ниже, чем в группе, в которой индукция дисбиоза не проводилась (группа K2). В группах где коррекция дисбиоза проводилась пробиотиками и аутопробиотиками, достоверного различия в величинах амплитуды сокращений стенки кишки не выявлено. Однако, следует отметить, что у животных, получавших аутопробиотические штаммы *E.coli* увеличение значений амплитуды сокращений ГМК стенки кишки более выражено по сравнению с крысами, получавшими промышленный штамм *E.coli* M-17. Прием пробиотических штаммов и индигенных *E.coli* способствуют тому, что работа, совершаемая гладкой мышцей, достоверно увеличивается. Можно отметить наличие тенденции к более выраженному воздействию аутопробиотической *E.coli* на работу мышцы по сравнению с *E.coli* M-17. Достоверных изменений частоты фазных сокращений стенки кишки между исследуемыми группами не выявлено.

Моторная функция ЖКТ обеспечивается скоординированной работой различных компонентов: миогенным, энтеральным механизмами, центральной и вегетативной нервной системой, гормонами. В исследуемых нами образцах участка кишки была сохранена энтеральная нервная система (ЭНС), которая представлена подслизистым и межмышечным ганглиозными сплетениями, состоящими из нейронов и кишечной глии. Межмышечное сплетение располагается между продольными и циркулярными мышцами кишечника и участвует в регуляции двигательной функции кишки. Подслизистые нервные образования контролируют секреторную функцию ЖКТ. ЭНС функционирует автономно, но находится под постоянным контролем со стороны центральной и вегетативной нервными системами. Известно,

что метаболиты микробиоты влияют на перистальтику кишечника, целостность кишечного барьера, местные иммунные реакции и нервную регуляцию функций желудочно-кишечного тракта [3, 4, 18].

Изменения в составе микробиоты прямо или опосредованно влияют на нейроны подслизистого и межмышечного сплетений энтеральной нервной системы, функцию и морфологию миоцитов (в том числе пейсмекерного пула) изменяя пороги их возбудимости. Продукты, секретируемые бактериями, могут также влиять на метаболические процессы или активировать/ингибировать рецепторы ГМК [18]. Таким образом, можно предположить, что измененная микробиота кишечника при моделировании экспериментального дисбиоза влечет за собой и изменения в сократительной активности стенки кишечника.

Заключение. Терапия пробиотиком и атопробиотиком способствует восстановлению двигательной активности стенки дистального участка толстой кишки крысы. Применение аутопробиотического штамма *E. coli* обладает более выраженным воздействием на моторику кишечника по сравнению с пробиотическим штаммом *E. coli* M-17.

Список источников

1. Ермоленко Е. И., Ждан-Пушкина С. Х., Суворов А. Н. Взаимодействие *Candida albicans* и *Lactobacillus plantarum* in vitro // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. – №. 2. – С. 49-54.
2. Ермоленко, Е. И. Молочнокислые бактерии. 2011 LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 283 с.
3. Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Крамская Т.А., Карасева А.Б., Суворов А.Н., Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 89–96
4. Капустина В.В., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Ермоленко Е.И. Влияние пробиотиков на микробиоту и морфофункциональные характеристики кишечника при экспериментальном дисбиозе//Проблемы медицинской микологии 2020; Т 22 (3): 83.
5. Милохина, И. В., Ермоленко, Е. И., Иванова, А. С., & Суворов, А. Н. (2017). Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*, 22(6), 280-286.
6. Симаненков В.И., Суворов А.Н., Соловьева О.И., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Сундукова З.Р. Способ получения персонифицированного аутопробиотического продукта и способ лечения синдрома раздраженной кишки с использованием этого продукта. Патент на изобретение RUS 2546253 25.04.2013
7. Суворов А.Н., Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Цапиева А.Н. Заявка № 2018 147697 от 28.12.2018 (536 по реестру ИЭМ): Способ приготовления аутопробиотика на основе анаэробного консорциума бактерий. Положительное решение о выдаче патента от 23.06.2020
8. Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Донец В.Н., Соловьева О.И. Способ получения аутопробиотика на основе *Enterococcus faecium*, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина. Патент на изобретение RUS 2460778 30.12.2010

9. AnuKam KS. Probiotic Toxicity, any evidence? *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2007, 2(7): 590-598. ISSN 1816-496
10. Baryshnikova, N., Ermolenko, E., Svarval, A., Ferman, R., & Colobov, A. Enterococcus faecium L-3 in eradication of Helicobacter pylori: in-vivo and in-vitro // *International Journal of Clinical & Medical Microbiology*. – 2017. – Vol. 2. – P.123-127. *International Journal of Clinical & Medical Microbiology Volume 2 (2017)*, Article ID 2:IJCMM-123, 4 pages <https://doi.org/10.15344/2456-4028/2017/123>.
11. Frese, S. A., Hutkins, R. W., & Walter, J. (2012). Comparison of the colonization ability of autochthonous and allochthonous strains of lactobacilli in the human gastrointestinal tract. *Advances in Microbiology*, 2(03), 399.
12. Gareau M. G., Sherman P. M., Walker W. A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2010. – T. 7. – №. 9. – С. 503-514.
13. Jones, M. L., Tomaro-Duchesneau, C., Martoni, C. J., & Prakash, S. (2013). Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. *Expert opinion on biological therapy*, 13(5), 631-642.
14. Lee, H. Y., Park, J. H., Seok, S. H., Baek, M. W., Kim, D. J., Lee, K. E., ... & Park, J. H. (2006). Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids*, 1761(7), 736-744.
15. Shenderov B. A., Manvelova M.A. Sposob polucheniya autoprobiotika, sodержashchego zhivye bifidobakterii i laktobatsilly [A method for producing autoprobiotics containing live bifidobacteria and lactobacilli] // *Patent RF*. – 1999. – №. 2139070.
16. Shinji Fukuda & Hiroshi Ohno Semin Gut microbiome and metabolic diseases. *Immunopathol*. Received: 28 September 2013 /Accepted: 13 October 2013.
17. Suvorov, A., Karaseva, A., Kotyleva, M., Kondratenko, Y., Lavrenova, N., Korobeynikov, A., ... & Ermolenko, E. (2018). Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Frontiers in microbiology*, 9, 1869.
18. Zheng, Z., Hu, Y., Tang, J., & Zhang, W. Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – С. 2173.

Сведения об авторах

Алфёрова Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник, отдел молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

Захарова Лидия Борисовна, к. б. н., доцент кафедры физиологии медицинский факультет СПбГУ

Парийская Елена Николаевна, к. б. н., доцент кафедры физиологии, медицинский факультет СПбГУ

Новикова Надежда Сергеевна, младший научный сотрудник, отдел молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

Орлова Виктория Валентиновна, младший научный сотрудник, отдел молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

Котылева Марина Петровна, научный сотрудник, отдел молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

Ермоленко Елена Игоревна, д. м. н., заведующий лабораторией биомедицинской микробиологии отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»

УДК 579.864:615.015.8:16-053.2

ВИДОВОЙ СОСТАВ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ КАРДИОХИРУРГИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДЕТСКОГО СТАЦИОНАРА

Боровских М.В.¹, Витенберг Г.Д.¹, Гладин Д.П.¹, Козлова Н.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, gladin1975@mail.ru

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия spbkns@gmail.com

Аннотация. В структуре микроорганизмов пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии кардиохирургии детского многопрофильного стационара в 2021 г. преобладали 3 вида бактерий – *Klebsiella pneumoniae* (23,2%), *Staphylococcus epidermidis* (14,2 %) и *Escherichia coli* (12,0 %). В отделении преобладали антибиотикорезистентные штаммы (88,0 %), доля которых была низкой только у *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*. Не было выявлено штаммов MRSA, в то же время отмечался высокий удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных изолятов среди КОС. Наибольшую активность в отношении стафилококков и энтерококков проявлял линезолид, а в отношении стафилококков еще и ванкомицин. В отделении выявлен высокий удельный вес полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам и полимиксину, а также препаратам специфических бактериофагов. Единственным антибиотиком, к которому сохраняется чувствительность грамотрицательных бактерий в отделении, является тигециклин, резистентные к которому культуры отсутствовали.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, ИСМП, отделение реанимации и интенсивной терапии, кардиохирургия, ESKAPE, внутрибольничные инфекции, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, энтерококки, грамотрицательные неферментирующие бактерии.

SPECIES COMPOSITION AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM PATIENTS OF THE CARDIOSURGICAL DEPARTMENT OF A MULTIDISCIPLINARY CHILDREN'S HOSPITAL

M.V. Borovskikh¹, G.D. Vitenberg¹, D.P. Gladin¹, N.S. Kozlova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia, gladin1975@mail.ru

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia spbkns@gmail.com

Abstract. In the structure of microorganisms of patients in the intensive care unit and intensive care for cardiac surgery of the children's multidisciplinary hospital, 3 types of bacteria prevailed – *Klebsiella pneumoniae* (23.2 %), *Staphylococcus epidermidis* (14.2 %) and *Escherichia coli* (12.0 %). The department was dominated by antibiotic-resistant strains (88.0 %), the proportion of which was low only in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. No strains of MRSA were detected, at the same time, a high proportion of methicillin-resistant and multidrug-resistant isolates was noted among KOS. Linezolid showed the highest activity against staphylococci and enterococci, and vancomycin also showed the highest activity

against staphylococci. The department revealed a high proportion of multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae*, resistant to carbapenems and polymyxin, as well as preparations of specific bacteriophages. The only antibiotic to which Gram-negative bacteria remain susceptible in the department is tigecycline, to which there were no cultures resistant.

Keywords: multidrug resistance, HCAI, intensive care unit, cardiac surgery, ESKAPE, nosocomial infections, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococcus, gram-negative non-fermentative bacteria.

Введение: Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) поражают в среднем 5-15 % госпитализированных пациентов, а в отделениях высокого риска – до 40 % больных [1], при этом хирургические стационары лидируют в статистике внутрибольничной заболеваемости. Социальный и экономический ущерб от ИСМП составляет в России ежегодно 10-15 млрд рублей [1]. Важнейшим направлением улучшения качества медицинской помощи в кардиохирургии, имеющим своей целью снижение смертности и послеоперационных осложнений, улучшение качества жизни пациентов и повышение экономической эффективности лечения, является профилактика инфекций области хирургического вмешательства [2]. При этом частота развития внутрибольничных инфекций (ВБИ) после кардиохирургических операций составляет от 4,9 % до 30,8 % [1,3]. Такой высокий процент развития ВБИ у пациентов обусловлен длительным пребыванием больных в реанимационных отделениях и ослабленным состоянием организма вследствие хирургического вмешательства. Особенно проблемными являются в этом отношении маленькие дети, у которых микробиота еще не успела сформироваться. Отсутствие естественного процесса приобретения нормальной микрофлоры (от матери), массивная антибактериальная терапия, частые инвазивные манипуляции и длительное пребывание в стационаре приводят к нетипичному формированию микробиоты [4]. Замещение последней госпитальными антибиотикорезистентными штаммами у маленьких детей во время пребывания в стационаре может привести к тяжелым формам ИСМП. Поэтому микробиологическое обследование детей проводится по определенной схеме с забором материала из определенных биотопов [5], что позволяет выявлять и контролировать их инфицирование эпидемически опасными штаммами и манифестные формы инфекций, а также вовремя корректировать антимикробную терапию, держа под контролем антибиотикорезистентность [5]. Таким образом, микробиологический мониторинг является важнейшим элементом системы эпидемиологического надзора за формированием микробиоценоза и циркуляцией госпитальных штаммов.

Цель исследования. Характеристика микробного пейзажа пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии кардиохирургии детского многопрофильного стационара и определение чувствительности ведущих возбудителей гнойно-септических инфекций к антимикробным препаратам (АМП).

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии кардиохирургии детского многопрофильного стационара, в том числе 36 детей до 2 лет, находившихся в стационаре в 2021 г. Из различного материала, взятого из стерильных и нестерильных локусов больных в послеоперационный период, было выделено 358 штаммов микроорганизмов

14 родов и 22 видов. Исследуемый материал включал содержимое желудка, мочу, кровь, венозные катетеры, мокроту, плевральную и перитонеальную жидкость, фекалии, мазки из носа и зева пациентов. Определение чувствительности выделенных штаммов к АМП проводили методом диффузии в агар согласно клиническим рекомендациям по определению чувствительности к антимикробным препаратам, 2018 [6] с использованием дисков фирмы Oxoid. Дополнительно у 11 штаммов клебсиелл согласно методическим рекомендациям 2014 г. [7] была определена чувствительность к бактериофагам. Использовались следующие препараты: «Бактериофаг *Klebsiella pneumoniae*» производство г. Пермь, «Бактериофаг поливалентный клебсиеллезный» производство г. Уфа, «Пиобактериофаг комплексный» производства г. Н.Новгород, «Пиобактериофаг поливалентный» производства г. Пермь.

Результаты. Более половины выделенных микроорганизмов оказались грамотрицательными бактериями (60,1 %), более трети – грамположительными (35,7 %), остальные относились к грибам рода *Candida* (4,2 %), большинство из которых являлись *Candida albicans* (93,3 % от числа культур грибов); был выделен только один изолят *Candida krusei* (6,7 %). Структура выделенных на отделении штаммов представлена на рис. 1. Среди грамотрицательных бактерий одиннадцати видов (рис. 2) преобладали энтеробактерии (60,3 % от числа грамотрицательных бактерий и 41,6 % от общего числа культур), которые в многопрофильных стационарах возглавляют список госпитальных штаммов [8]. Среди энтеробактерий шести видов преобладали клебсиеллы, составившие больше половины от количества энтеробактерий (57,7 %) и почти четверть от числа выделенных культур (24,0 %). *Klebsiella pneumoniae* оказалась самым часто встречающимся у пациентов отделения видом, ее удельный вес был самым высоким (более половины от количества энтеробактерий – 55,7 % и почти четверть от числа выделенных культур – 23,2 %). Было выделено всего 3 изолята (2,0 % и 0,8 %) *Klebsiella oxytoca*. Почти в два раза реже клебсиелл встречались штаммы *Escherichia coli* (28,9 % и 12,0 % соответственно), которая тем не менее оказалась на третьем месте по распространенности в отделении после *K. pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*. В 4 раза меньше была доля *Serratia marcescens* (7,4 % и 3,1 %). Остальные роды энтеробактерий были представлены единичными штаммами.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) включали 5 видов приблизительно в равных пропорциях, несколько чаще встречались *Burkholderia*

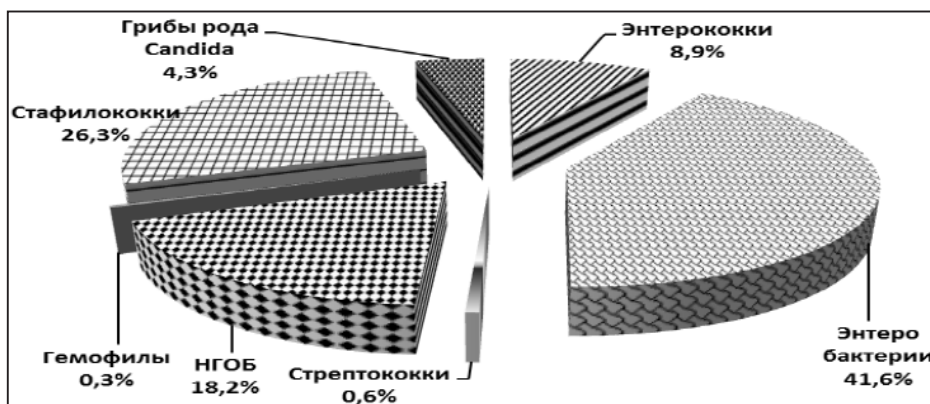


Рис. 1. Структура микроорганизмов, выделенных в кардиохирургическом отделении.

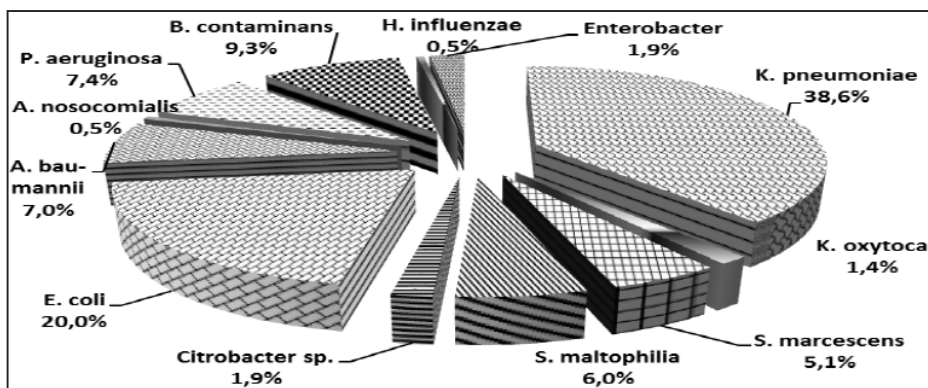


Рис. 2. Структура грамотрицательных бактерий, выделенных в кардиохирургическом отделении.

contaminans (30,8 % от числа НГОБ и 5,6 % от общего числа бактерий), *Pseudomonas aeruginosa* и ацинетобактер составили по 24,6 % от количества НГОБ и 4,5 % от общего числа изолятов, при этом ацинетобактер был представлен *Acinetobacter baumannii* (23,1 от числа НГОБ) и одним изолятом *Acinetobacter nosocomialis* (1,5 %). Удельный вес *Stenotrophomonas maltophilia* был немного ниже (20,0 % от НГОБ и 3,6 % от общего числа культур).

Единственным штаммом, не принадлежащим ни к энтеробактериям, ни к НГОБ был изолят *Haemophilus parainfluenzae*, выделенный из зева одного из пациентов в возрасте 1 месяца.

Грамположительные бактерии в отделении были менее разнообразны и представлены восемью видами (рис. 3). Среди них преобладали стафилококки (73,4 % от числа грамположительных бактерий и 26,3 % от общего числа штаммов), при этом чаще встречались коагулазоотрицательные изоляты (КОС), составившие почти три четверти (74,5 %) от числа стафилококков. Превалирующим видом оказался *S. epidermidis*, который по распространенности на отделении находился на втором месте после *K. pneumoniae*. Его удельный вес составил более половины от количества стафилококков (54,2 %), 39,8 % от числа грамположительных культур и 14,2 % от общего числа изолятов.

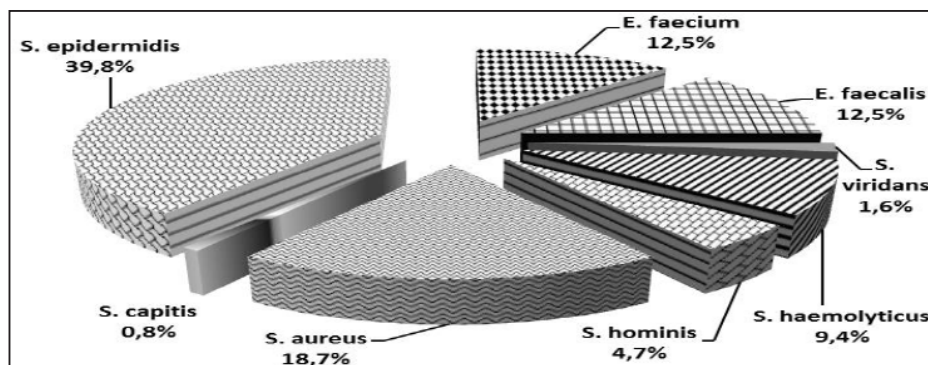


Рис. 3. Структура грамположительных бактерий, выделенных в кардиохирургическом отделении.

Четвертое место среди выделенных на отделении штаммов принадлежало *Staphylococcus aureus* (25,5 % от числа стафилококков, 18,75 % от количества грамположительных бактерий и 6,7 % от общего числа культур). В два раза меньшей была доля *Staphylococcus haemolyticus* (12,8 %, 9,4 % и 3,3 % соответственно). Еще ниже был удельный вес *Staphylococcus hominis* (6,4 %, 4,7 % и 1,7 % соответственно). Был выделен также 1 штамм *Staphylococcus capitis* (1,1 %, 0,8 % и 0,5 %).

Энтерококки, выделенные на отделении, были поровну представлены двумя видами – *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (по 24,6 % от грамположительных бактерий и 4,5 % от общего числа культур). Из грамположительных бактерий были также выделены 2 штамма *Streptococcus viridans* (1,6 % и 0,6 %).

Как уже говорилось, в микробном пейзаже пациентов кардиохирургического отделения преобладали грамотрицательные микроорганизмы, при этом наиболее распространенным и значимым среди них является *K. pneumoniae*. Эта бактерия в настоящее время практически возглавляет группу наиболее опасных в плане антибиотикорезистентности видов микроорганизмов – ESKAPE, которая включает 12 патогенов [9], представляющих угрозу для человечества в связи с их антибиотикорезистентностью и требующих создания новых АМП [9]. Крайне важным является еще и то, что *K. pneumoniae*, помимо множественной лекарственной резистентности к большинству препаратов разных механизмов действия, включая карбапенемы и полимиксины, отличается еще и наличием гипервирулентных штаммов, которые способны вызывать тяжелые заболевания с летальным исходом у здоровых людей [10]. Такие штаммы уже вызывают вспышки ИСМП в российских стационарах, в том числе и детских [10], поэтому определение чувствительности к АМП этого вида бактерий является особенно актуальным. В нашем исследовании было проведено определение чувствительности *K. pneumoniae* к 10 АМП (рис.4). Исследование показало, что только 9,6 % изолятов были чувствительны ко всем определяемым препаратам. Был выявлен высокий удельный вес изолятов, устойчивых к цефалоспорином (90,40 %), фторхинолонам (78,3 %), аминогликозидам (63,8 %) и карбапенемам (63,8 %). Более трети изолятов оказались устойчивыми к полимиксину В (33,7 %). Доля полирезистентных культур составила (80,7 %).

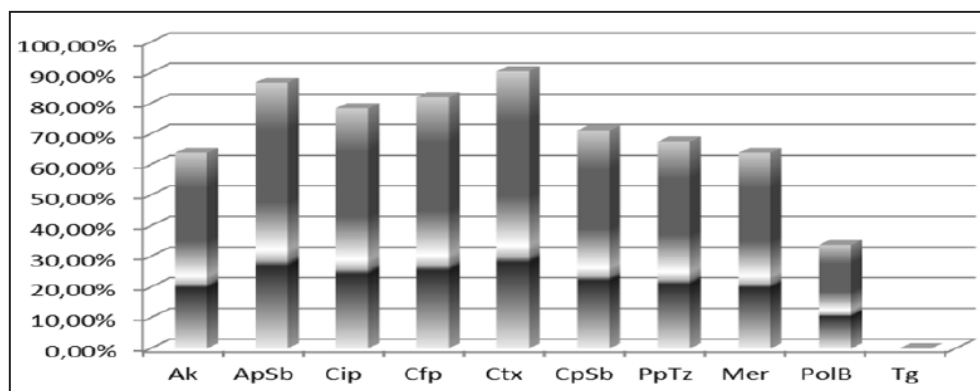


Рис. 4. Устойчивость *K. pneumoniae* к отдельным АМП.

Примечание: Ak – амикацин; ApSb – ампициллин/сульбактам; Cip – ципрофлоксацин; Cfp – цефепим; Ctx – цефотаксим; CpSb – цефоперазон/сульбактам; PpTz – пиперациллин/тазобактам; Mer – меропенем; PolB – полимиксин В; Tg – тигециклин.

Выявление в отделении полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам и полимиксину, является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении сужения списка АМП для лечения вызванных такими культурами инфекций. В настоящее время одним их немногих препаратов, к которым сохраняется чувствительность этих микроорганизмов в отделении, является тигециклин, к которому не было выявлено резистентных культур.

Учитывая высокий удельный вес антибиотиорезистентных штаммов клебсиелл в отделении, была определена чувствительность 10 изолятов *K. pneumoniae*, в том числе 9 полирезистентных и одного чувствительного к АМП, и одной культуры *K. oxytoca* к четырем препаратам клебсиеллезных бактериофагов. Все штаммы клебсиелл оказались резистентными ко всем четырем препаратам, что говорит об их полной неэффективности и необходимости постоянного обновления производственных штаммов фагов с учетом циркулирующих в стационарах антибиотикорезистентных культур бактерий и мониторинга их чувствительности к выпускаемым препаратам. К сожалению, устойчивость бактерий к выпускаемым бактериофагам не редкость и встречается не только у клебсиелл [11,12,13].

Кроме клебсиелл, в первую, самую приоритетную, группу ESKAPE входят еще и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), такие как: *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Они часто являются возбудителями тяжелых и часто смертельных инфекций кровотока. В отделении реанимации кардиохирургии штаммы НГОБ встречались не очень часто, в то же время среди них отмечался высокий удельный вес полирезистентных культур (89,2 %), в том числе устойчивых в карбапенемам (58,5 %) и аминогликозидам (78,5 %). Наибольшую активность в отношении НГОБ проявлял тигециклин, к которому не было выявлено устойчивых изолятов.

Грамположительные бактерии в гонке антибиотиорезистентности в последнее время проигрывают грамотрицательным и входят только во вторую и третью группы бактерий с высоким и средним уровнем приоритетности по устойчивости к АМП. К ним относятся такие микроорганизмы, как *E. faecium*, устойчивые к ванкомицину, *S. aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину и некоторые другие.

В течение долгого времени среди возбудителей ВБИ лидировал золотистый стафилококк, прежде всего метициллинрезистентные его штаммы (*MRSA*), однако в настоящее время его роль в возникновении ИСМП значительно уменьшилась, прежде всего за счет снижения удельного веса *MRSA* [14]. В отделении реанимации кардиохирургии штаммы *MRSA* отсутствовали (рис.5), почти треть изолятов проявляла чувствительность во всем определяемым АМП (29,2 %). Среди *S. aureus* не было выявлено полирезистентных культур, 62,5 % из них были резистентны к пенициллину, 25 % еще и к тетрациклину. Совсем иначе обстояло дело с КОС, многие представители которых, особенно *S. epidermidis*, прочно обосновались во внутрибольничных экологических нишах за счет высокой способности к адсорбции на биотических и абиотических поверхностях и образованию биопленок на медицинских девайсах [8,15]. Как упоминалось выше, *S. epidermidis* занимал второе место по распространенности в отделении и отличался высоким удельным весом антибиотикорезистентных штаммов (рис. 5). Высокую активность в отношении

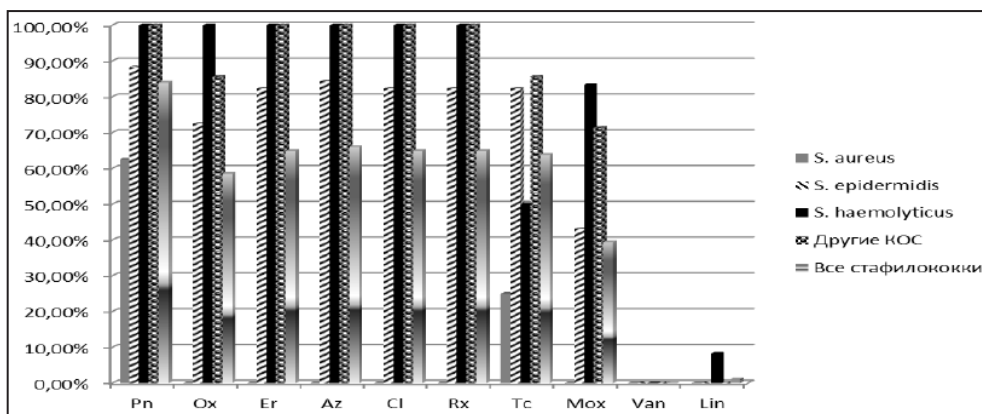


Рис. 5. Устойчивость стафилококков к отдельным АМП.

Примечание: Pn – полимиксин В; Ox – оксациллин; Er – эритромицин; Az – азитромицин; Cl – кларитромицин; Rx – рокситромицин; Tc – тетрациклин; Mox – моксифлоксацин; Van – ванкомицин; Lin – линезолид.

него сохраняли только ванкомицин и линезолид, изоляты, устойчивые к этим АМП, отсутствовали. Доля устойчивых культур была большой и среди других КОС, был выявлен один изолят *S. haemolyticus*, устойчивый к линезолиду.

За последние десятилетия наблюдается увеличение устойчивости *Enterococcus spp.* к противомикробным препаратам [16]. Для энтерококков характерна природная и приобретенная резистентность к антибиотикам, включая ванкомицин [17]. Наиболее распространёнными видами энтерококков, вызывающих ВБИ, являются *E. faecalis* и *E. faecium*. Особенности их генома позволяют легко приобретать резистентность к широко используемым в терапии антибиотикам, посредством мутаций или путём горизонтального переноса генетических детерминант устойчивости [18]. В первую очередь это касается *E. faecium*. В отделении реанимации кардиохирургии удельный вес энтерококков был низким. Была определена чувствительность выделенных штаммов к 7 АМП. Большинство изолятов *E. faecalis* оказались чувствительными ко всем определяемым АМП, только 2 штамма (12,5 %) проявляли устойчивость к ципрофлоксацину. Иначе обстояло дело с *E. faecium*. Все штаммы этого вида были устойчивы к ампициллину/сульбактаму, амоксициллин/клавуланату и имипенему, но сохраняли чувствительность к линезолиду и тигециклину. Четверть изолятов (25,0 %) была резистентна к ванкомицину.

Выводы. Среди штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии кардиохирургии детского многопрофильного стационара, преобладали 3 вида микроорганизмов – *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* и *E. coli*, составившие вместе почти половину от общего числа штаммов (49,4 %). Среди выделенных культур преобладали антибиотикорезистентные изоляты (88,0 %), доля которых была низкой только у *S. aureus* и *E. faecalis*, полирезистентные культуры среди которых также отсутствовали. В отделении не было выявлено штаммов MRSA, в то же время отмечался высокий удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных изолятов среди КОС. Наибольшую активность в отношении стафилококков и энтерококков проявлял линезолид, к ко-

тому был устойчив только один штамм *S. haemolyticus*, а в отношении стафилококков еще и ванкомицин, резистентные к которому изоляты отсутствовали.

Выявление в отделении полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам и полимиксину, а также специфическим бактериофагам, является неблагоприятным прогностическим признаком в плане сужения списка препаратов для лечения вызванных такими культурами инфекций. В настоящее время одним их немногих антибиотиков, к которым сохраняется чувствительность грамотрицательных бактерий в отделении, является тигециклин, активный также и в отношении НГОБ, к которому не было выявлено резистентных культур.

Список источников

1. Алешкин А.В., Воробьев А.М., Бочкарева С.С. и др. Эндолизины vs бактериофаги: перспективы производства, эффективность и безопасность применения. Бактериология. 2022; 7(3): 12.
2. Бойко Н.В., Списаренко С.Н., Витковская С.П., и др. Микробиологический мониторинг, рациональная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия при хирургическом лечении врожденных пороков сердца. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические. 2018: 156.
3. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. Инфекция и иммунитет. 2018;8(1):79- 84
4. Кондратенко Т.А., Шеожева А.В. Мониторинг микробиоценоза у новорожденных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Профилактическая и клиническая медицина. 2018; 2: 67
5. Любимова А. В. и др. Микробиологический мониторинг в отделениях реанимации новорожденных. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011;5: 25-29.
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Клинические рекомендации. 2018. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
7. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Федеральные клинические (методические) рекомендации. 2014: 54
8. Смирнова М.В., Артемук С.Д., Белькова Е.И. и др. Антибиотикорезистентность штаммов энтеробактерий, выделенных из крови. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 91-98.
9. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Всемирная организация здравоохранения. 2017. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 26.09.2022).
10. Селезнева А.А., Козлова Н.С. *Klebsiella pneumoniae* и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 357-365.
11. Куфтырев Д.М., Каменева О.А., Ильясов Ю.Ю. и др. Фагорезистентность стрептококков серогрупп С и G. Проблемы медицинской микологии. 2021; 23(2): 102.

12. Жукова В.В., Куфтырев Д.М., Гишян А.А., Косякова К.Г. Фагорезистентность эшерихий различного происхождения. Проблемы медицинской микологии. 2021; 23(2): 80.

13. Пунченко О.Е., Косякова К.Г., Жукова В.В. и др. Чувствительность к фагам бактерий из группы ESCAPE выделенных в детском стационаре г. Колпино. В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). 2022: 92.

14. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королук А.М. и др. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре. Педиатр. 2021; 12(6): 43-53.

15. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королук А.М. и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга. Педиатр. 2021; 12(4): 15-25.

16. Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н. и др. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. Онкогематология. 2021; 16(1): 54–63.

17. Козлова Н.С. Смирнова М.В. Артемук С.Д. и др. Антибиотикорезистентность энтерококков, выделенных из крови пациента многопрофильного стационара. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019: 482-487.

18. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (11): 38-48.

Сведения об авторах

Боровских Мария Вячеславовна, студентка, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mborovskikh@gmail.com

Витенберг Григорий Дмитриевич, студент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vitenberg.grigory@yandex.ru

Гладин Дмитрий Павлович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gladin1975@mail.ru

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: spbkns@gmail.com.

УДК:616.94-022.7:614.21:616-053.2

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Гончарова А.Р.¹, Гладин Д.П.², Королюк А.М.², Баранов И.А.³, Козлова Н.С.³

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, ar.khairullina98@gmail.com

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, gladin_1975@mail.ru

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, spbkns@gmail.com

Аннотация. Определение чувствительности к 8 антимикробным препаратам 259 штаммов золотистого стафилококка, выделенных в 2019 г. из различного клинического материала пациентов детского многопрофильного стационара, показало низкий удельный вес среди них антибиотикорезистентных штаммов (16,2 %). Доля метициллинрезистентных изолятов (*MRSA*) составила среди *Staphylococcus aureus* всего 0,8 %, что говорит о снижении роли *MRSA* в качестве возбудителя госпитальных инфекций. Удельный вес MDR (multidrug-resistant) и XDR (extensively drug-resistant) штаммов также был крайне низким (1,5 % и 0,4 % соответственно). Все выделенные штаммы сохраняли чувствительность к линезолиду и ванкомицину.

Ключевые слова: стафилококки, *Staphylococcus aureus*, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, многопрофильный детский стационар, *MRSA*, MDR-штаммы, внутрибольничные инфекции, гнойно-септические инфекции, метод диффузии в агар.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS IN A CHILDREN'S MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Goncharova A.R.¹, Gladin D.P.², Korolyuk A.M.², Baranov I.A.³, Kozlova N.S.³

¹ Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, ar.khairullina98@gmail.com

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, gladin_1975@mail.ru

³ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, spbkns@gmail.com

Abstract. Determination of sensitivity to 8 antimicrobial drugs of 259 strains of *Staphylococcus aureus* isolated in 2019 from various clinical materials of patients of a children's multidisciplinary hospital showed a low proportion of antibiotic-resistant strains among them (16.2 %). The proportion of methicillin-resistant strains (*MRSA*) among *Staphylococcus aureus* was only 0.8 %, which indicates a decrease in the role of *MRSA* as a causative agent of hospital infections. The proportion of MDR (multidrug-resistant) and XDR (extensively drug resistant) strains was also extremely low (1.5 % and 0.4 %, respectively). All isolated strains remained sensitive to linezolid and vancomycin.

Keywords: Staphylococci, *Staphylococcus aureus*, antimicrobials, antibiotic resistance, multidisciplinary children's hospital, *MRSA*, MDR strains, nosocomial infections, purulent-septic infections, agar diffusion method.

Введение. Золотистый стафилококк вот уже долгие годы остается одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. Отмечается, что бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, является причиной большего числа смертей, чем СПИД, туберкулез и вирусный гепатит вместе взятые [1]. Это возможно благодаря ряду уникальных свойств золотистого стафилококка: широкое распространение, огромный набор факторов вирулентности и постоянно растущая антибиотикорезистентность, обусловленная высокой скоростью эволюции и многообразием механизмов передачи генов резистентности, делают его крайне опасным для человека патогеном [2].

В связи с этим, одними из наиболее опасных штаммов *S. aureus* являются метициллинрезистентные штаммы (*MRSA*). Они крайне широко распространены в больничной среде и вызывают огромное количество вспышек нозокомиальной инфекции, а их повышенная агрессивность крайне негативно сказывается на лечении [3, 4, 5]. Вызывают опасения и другие виды стафилококков с высоким уровнем резистентности к препаратам разных групп [6-9].

Однако в последние годы во многих странах (США, Европа, Китай, Россия и т.д.) наблюдается тенденция к уменьшению доли резистентных культур *S. aureus*, что вызвано снижением частоты распространения среди них штаммов *MRSA* [10-12]. Снижение роли *S. aureus* в последнее время также связано с преимущественным распространением в больничной среде *Staphylococcus epidermidis*, вытесняющим золотистый стафилококк благодаря возможности блокировать токсинообразование у большинства штаммов *S. aureus*, с помощью синтезируемых аутоиндукторов, в то время как вещества, продуцируемые *S. aureus*, не препятствуют пролиферации *S. epidermidis* [13].

Тем не менее, смертность, вызываемая *MRSA*, все еще остается крайне высокой. Увеличивается также число вспышек нозокомиальной инфекции, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями на фоне продолжающейся пандемии COVID-19 [14] по причине снижения иммунитета [15] и долгого пребывания пациентов в ОРИТ. Под угрозой нозокомиальных штаммов *S. aureus* находятся, в частности, и многопрофильные детские стационары [16, 17]. Наиболее восприимчивыми к стафилококковым инфекциям являются новорожденные и дети первых месяцев жизни [18]. Это подтверждается тем, что в РФ 33 % всех случаев ИСМП регистрируют в родовспомогательных учреждениях, в том числе 16,8 % – в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей, что не может не вызывать крайнего беспокойства [16, 19, 20]. Именно поэтому мониторинг структуры, уровня и спектра антибиотикорезистентности золотистого стафилококка в многопрофильных детских стационарах представляется особенно актуальным [21].

Целью исследования явилась характеристика чувствительности к антибактериальным препаратам изолятов *S. aureus*, выделенных из различного клинического материала пациентов многопрофильного детского стационара в 2019 г.

Материалы и методы. В исследование включено 259 штаммов стафилококков, выделенных в 2019 г. из различного материала (катетеры, мокрота, гной, содержимое желудка и отделяемое раневой поверхности) пациентов хирургических отделений, отделений терапевтического профиля, отделений патологии новорожденных

и отделений реанимации многопрофильного детского стационара. Выделение чистых культур выполняли классическими микробиологическими методами с использованием стандартных питательных сред. Идентификацию штаммов проводили с помощью анализатора Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция). Методом диффузии в агар с использованием дисков Oxoid (Великобритания) определяли чувствительность изолятов к 8 антимикробным препаратам (АМП) – азитромицину – Azm, амоксиклаву – Amc, гентамицину – Gn, оксациллину – Ox, ципрофлоксацину – Cip, цефокситину – Ckt, ванкомицину – Van и линезолиду – Lzd. Для контроля качества определения чувствительности использовали референтный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Результат интерпретировали согласно клиническим рекомендациям¹.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2019 для MacOS. Для анализа результатов исследования рассчитывали относительные экстенсивные показатели (проценты). Достоверность различий оценивали по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как было отмечено выше, на протяжении многих лет основным возбудителем нозокомиальных инфекций среди грамположительных бактерий является *золотистый стафилококк*. В госпитальных условиях *S. aureus* наиболее часто ассоциируется с хирургическими инфекциями, заболеваниями нижних дыхательных путей, а также пневмониями и септическими инфекциями [22, 23]. Появление в результате модификации пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) и широкое распространение метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), сочетающих устойчивость ко всем β -лактамным антибиотикам с резистентностью к АМП многих других групп вывело его на лидирующие позиции среди возбудителей гнойно-септических инфекций в стационарах и привело к включению в группу *ESKAPE*-патогенов [17, 22]. В настоящее время крайне актуальными становятся появляющиеся штаммы MRSA, нечувствительные и даже устойчивые к ванкомицину, поэтому золотистый стафилококк по-прежнему входит в группу *ESKAPE* патогенов с высоким уровнем приоритетности, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых АМП.

В нашем исследовании в детском многопрофильном стационаре штаммы *S. aureus* были выявлены во всех отделениях, в то же время почти половина культур была выделена от пациентов отделений хирургического профиля (44,8 %), несколько меньшее число штаммов – от больных терапевтического отделений (30,1 %). Значительно реже стафилококки выделялись в отделения патологии новорожденных (17,0 %) и в реанимационных отделениях (8,1 %) (рис. 1). При этом только в хирургических отделениях и в отделении патологии новорожденных были обнаружены штаммы MRSA, которые отсутствовали в терапевтических и реанимационных отделениях.

Большая часть штаммов *S. aureus*, выделенных в детском стационаре, оказалась чувствительна ко всем препаратам (83,8 % или 217 изученных культур), хотя бы к одному АМП проявляли устойчивость всего 16,2 % изолятов. Чаще штаммы

¹ Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Интерпретация и правила проведения клинических лабораторных исследований. Версия 2018-03.

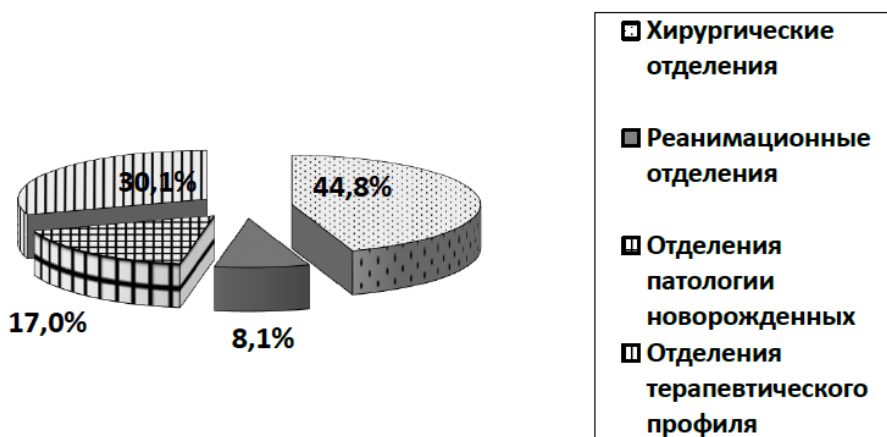


Рис. 1. Частота встречаемости *S. aureus* в различных отделениях многопрофильного детского стационара

S. aureus были резистентны к азитромицину (13,9 %), значительно реже к амоксиклаву (2,3 %) и ципрофлоксацину (2,7 %). К гентамицину (1,2 %), оксациллину (1,2 %), а также к цефокситину (0,8 %) оказались устойчивыми единичные изоляты (рис. 2), таким образом, удельный вес метициллинрезистентных культур был крайне незначительным.

Аналогичная картина наблюдается в настоящее время во многих стационарах России и Европы. Так, во взрослом многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга [10] выявлено снижение удельного веса метициллинрезистентных штаммов среди золотистого стафилококка в 2015-16 гг. (11,1 %) по сравнению с 2011-12 гг. (17,1 %) более чем в полтора раза. Анализ динамики удельного веса *MRSA* в стационарах России [17] показал постепенное увеличение доли последнего с 33,4 % в 2001-2002 гг. до 54,4 % в 2006-2008 гг. и 66,9 % в 2011-2012 гг., а затем резкое ее снижение до 24,9 % в 2013-2014 гг. В Европе снижение удельного

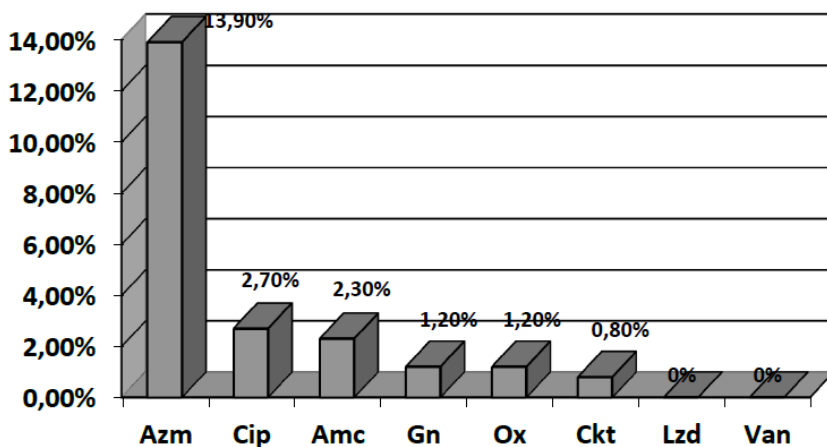


Рис. 2. Доля изолятов *S. aureus*, устойчивых к отдельным АМП.

веса *MRSA* значительно менее заметно (с 18,8 % в 2012 г. до 16,8 % в 2015 г.), в то же время доля *MRSA* сильно зависела от географического расположения и была гораздо ниже в северных и значительно выше в южных и юговосточных странах [20].

К линезолиду и ванкомицину были чувствительны все изученные штаммы, что соответствует данным по другим стационарам России. Так, все выделенные в многопрофильном взрослом стационаре в 2015-16 гг. штаммы золотистого стафилококка были чувствительны к линезолиду и ванкомицину [10]. В исследовании МАРАФОН также не было выявлено культур *S. aureus*, устойчивых к этим АМП [11]. В то же время в Европе уже регистрируются штаммы *S. aureus*, устойчивые к линезолиду [20], однако пока их удельный вес там является крайне незначительным (0,1 %).

Среди золотистого стафилококка было выявлено 9 наборов детерминант резистентности, представленных комбинациями от одного до шести препаратов. При этом доминировал спектр моноустойчивости к Azm (12,0 %). Спектр из 6 препаратов, выявленный у одного штамма, был представлен сочетанием Azm+Amc+Gn+Ox+Cip+Ckt и составлял 0,4 % (рис. 3). Среди изолятов золотистого стафилококка был выявлен крайне низкий удельный вес полирезистентных (MDR) (1,5 %) и экстремальнорезистентных (XDR) штаммов (0,4 %).

Заключение. Таким образом, в многопрофильном детском стационаре Санкт-Петербурга в 2019 г. преобладали чувствительные к антимикробным препаратам штаммы *S. aureus* (83,8 %), резистентные культуры составили менее четверти выделенных штаммов (16,2 %). Выявлен крайне низкий удельный вес MDR, XDR и *MRSA* штаммов (1,5 %, 0,4 % и 0,8 % изолятов соответственно), что говорит о снижении роли *MRSA* в качестве возбудителя госпитальных инфекций и соответствует современным тенденциям, характерным в настоящее время для стационаров России и других стран мира.

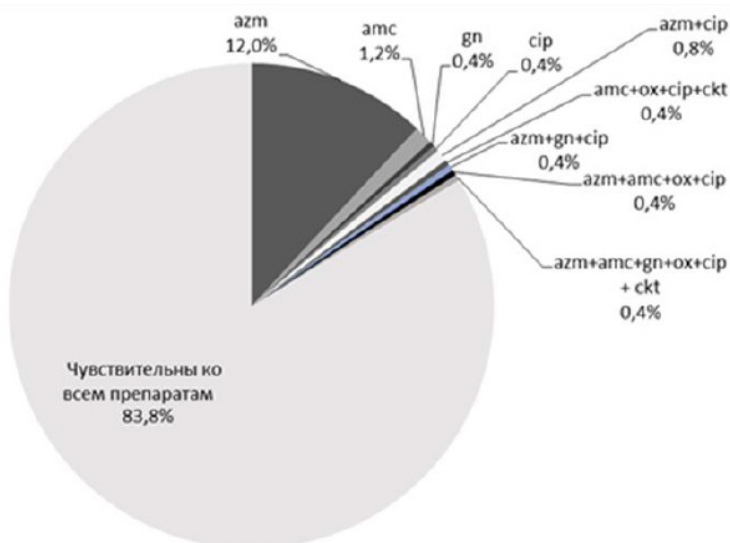


Рис. 3. Спектры антибиотикорезистентности *S. aureus*

Высокую активность в отношении *S. aureus* проявляли ванкомицин и линезолид, к которым отсутствовали устойчивые штаммы. Большое число спектров антибиотикорезистентности стафилококков говорит о разнообразии генетических детерминант их устойчивости и свидетельствует о необходимости применения молекулярногенетических методов для их детекции.

Список источников

1. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Virulence. 2021; 12(1): 547-569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688. PMID: 33522395; PMCID: PMC7872022.
2. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(1): 40-48.
3. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 870–926. doi:10.1128/CMR.00109-13.
4. De Oliveira D., Forde B., Kidd T. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol. 2020; 33(3): 1-49. doi: 10.1128/CMR.00181-19.
5. Tong S., Davis J., Eichenberger E. et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015; 28: 603-661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
6. Джиоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П. и др. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019; 9(4): 665-668.
7. Blane B., Raven K., Leek D. et al. Rapid sequencing of *MRSA* direct from clinical plates in a routine microbiology laboratory. Antimicrob Chemother. 2019; 74 (8): 2153-2156. doi: 10.1093/jac/dkz170.
8. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018; 31(4): 1-103. doi: 10.1128/CMR.00020-18.
9. Watkins R., Holubar M., David M. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(12): e01216-e1219. doi: 10.1128/AAC.01216-19.
10. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королюк А.М. и др. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре. Педиатр. 2021; 12(6): 43-53.
11. Hu FP, Guo Y, Zhu DM et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(1): 9-14. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.001. PMID: 27000156.
12. Kourtis AP., Hatfield K., Baggs J. et al. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(9): 214-219. doi: 10.15585/mmwr.mm6809e1. PMID: 30845118; PMCID: PMC6421967.
13. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л. В. и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2015; 17(4): 58–62.
14. Селезнева А.А., Козлова Н.С. *Klebsiella pneumoniae* и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 357-365.

15. Баранов И.А., Козлова Н.С. Сигнальный путь mTOR в связи с патогенезом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(1): 301-309.

16. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П. и др. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. Бактериология. 2017; 2(2): 48-58.

17. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(1): 57–62.

18. Николаева И.В., Анохин В.А. Стафилококковые инфекции в педиатрии. Практическая медицина. 2010; 1(40): 24-27.

19. Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 14(3): 92-96.

20. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC. – 2017; 120 p.

21. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М. и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга. Педиатр. 2021; 12(4): 15-25.

22. Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55(1-2): 5058.

23. Antonelli A., Giani T., Coppi M. et al. *Staphylococcus aureus* from hospital-acquired pneumonia from an Italian nationwide survey: activity of ceftobiprole and other anti-staphylococcal agents, and molecular epidemiology of methicillin-resistant isolates. Antimicrob Chemother. 2019; 7(12): 3453-3461. doi: 10.1093/jac/dkz371.

Сведения об авторах

Гончарова Алина Рамилевна, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ar.khairullina98@gmail.com

Гладин Дмитрий Павлович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gladin1975@mail.ru

Королюк Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: microb3@mail.ru

Баранов Илья Андреевич, студент ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vodolaz74@yandex.ru.

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: spbkns@gmail.com.

УДК: 616.94-022.7:614.21:616.5-053.2

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО СТАФИЛОКОККА В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

А.Р. Гончарова¹, Д.П. Гладин², А.М. Королюк², И.А. Баранов³, Н.С. Козлова³

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург,
ar.khairullina98@gmail.com

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, gladin_1975@mail.ru

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, spbkns@gmail.com

Аннотация. Определение чувствительности к 8 антимикробным препаратам 438 штаммов эпидермального стафилококка, выделенных в 2019 г. из различного клинического материала пациентов детского многопрофильного стационара, показало высокий удельный вес среди них антибиотикорезистентных штаммов (82 %). Выявлен высокий удельный вес MDR (multidrug-resistant) и XDR (extensively drug-resistant) штаммов (49,3 % и 41,8 % соответственно), что ведет к сужению списка антибактериальных препаратов, используемых для лечения вызываемых *Staphylococcus epidermidis* инфекций. Высокую активность в отношении *S. epidermidis* проявляли ванкомицин, устойчивые к которому штаммы отсутствовали и линезолид, к которому был выявлен только один резистентный штамм.

Ключевые слова: Стафилококки, *Staphylococcus epidermidis*, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, многопрофильный детский стационар, внутрибольничные инфекции, гнойно-септические инфекции, метод диффузии в агар, MDR-штаммы, XDRштаммы.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF EPIDERMAL STAPHYLOCOCCUS STRAINS IN A CHILDREN'S MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

A.R. Goncharova¹, D.P. Gladin², A.M. Korolyuk², I.A. Baranov³, N.S. Kozlova³

¹ Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg,
ar.khairullina98@gmail.com

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian
Federation, St. Petersburg, gladin_1975@mail.ru

³ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health
of the Russian Federation, St. Petersburg, spbkns@gmail.com

Abstract. Determination of the sensitivity to 8 antimicrobial drugs of 438 strains of epidermal staphylococcus isolated in 2019 from various clinical materials of patients of a children's multidisciplinary hospital showed a high proportion of antibiotic-resistant strains among them (82 %). A high proportion of MDR (multidrug-resistant) and XDR (extensively drug resistant) strains was detected (49.3 % and 41.8 %, respectively), which leads to a narrowing of the list of antibacterial drugs used to treat *Staphylococcus epidermidis*-induced infections. High activity in relation to *S. epidermidis* exhibited vancomycin, to which there were no resistant strains, and linezolid, to which only one resistant strain was identified.

Keywords: Staphylococci, *Staphylococcus epidermidis*, antimicrobials, antibiotic resistance, multidisciplinary children's hospital, nosocomial infections, purulent-septic infections, agar diffusion method, MDR strains, XDR strains.

Введение. В настоящее время в связи с продолжающейся пандемией COVID-19 на фоне снижения иммунитета [1] и долгого пребывания пациентов в ОРИТ как никогда раньше возрастает роль как грамположительных, так и грамотрицательных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [2]. Последние поражают в среднем 5-15 % госпитализированных пациентов, а в отделениях высокого риска – до 40 % больных [3]. Социальный и экономический ущерб от ИСМП, составляет в России ежегодно 10-15 млрд рублей [3]. Среди грамположительных возбудителей ИСМП важное место занимают стафилококки, при этом значительно увеличивается этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков, 60-90 % клинических изолятов которых относятся к виду *Staphylococcus epidermidis* [4-7].

S. epidermidis является представителем нормальной микробиоты человека, однако в ряде случаев может вызывать различные гнойно-септические заболевания. Повышенная способность к адгезии и образованию биопленок на биотических и абиогических поверхностях, включая медицинские девайсы, в совокупности с устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП) различных механизмов действия способствовали адаптации этого микроорганизма к внутрибольничным условиям, где он в последние годы успешно конкурирует с *Staphylococcus aureus* благодаря возможности блокировать токсинообразование последнего с помощью синтезируемых аутоиндукторов, в то время как вещества, продуцируемые *S. aureus*, не препятствуют пролиферации *S. epidermidis* [5]. Под угрозой нозокомиальных штаммов *S. epidermidis* находятся, в частности, и пациенты детских стационаров, особенно многопрофильных [6, 8]. Наиболее восприимчивыми к стафилококковым инфекциям являются новорожденные и дети первых месяцев жизни [9].

Это подтверждается тем, что в РФ 33 % всех случаев инфекций связанных с медицинской помощью (ИСМП) регистрируют в родовспомогательных учреждениях, в том числе 16,8 % – в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей, что не может не вызывать крайнего беспокойства [8, 10, 11]. В связи с этим мониторинг структуры, уровня и спектра антибиотикорезистентности эпидермального стафилококка в многопрофильных детских стационарах сейчас является как никогда более актуальным [12].

Целью исследования явилась характеристика чувствительности к антибактериальным препаратам изолятов *S. epidermidis*, выделенных из различного клинического материала пациентов многопрофильного детского стационара в 2019 г.

Материалы и методы. В исследование включено 438 штаммов *S. epidermidis*, выделенных в 2019 г. из различного материала (катетеры, мокрота, гной, содержимое желудка и отделяемое раневой поверхности) пациентов хирургических отделений, отделений терапевтического профиля, отделений патологии новорожденных и отделений реанимации многопрофильного детского стационара. Выделение чистых культур выполняли классическими микробиологическими методами с использованием стандартных питательных сред. Идентификацию штаммов проводили с помощью анализатора Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция). Методом диффузии в агар с использованием дисков Oxoid (Великобритания) определяли чувствительность изолятов к 8 антимикробным препаратам (АМП) – азитромицину – Azm, амоксиклаву – Amc, гентамицину – Gn, оксациллину – Ox, ципрофлоксацину – Cip, цефокситину – Ckt, ванкомицину – Van и линезолиду – Lzd.

Для контроля качества определения чувствительности использовали референтный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Результат интерпретировали согласно клиническим рекомендациям².

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2019 для MacOS. Для анализа результатов исследования рассчитывали относительные экстенсивные показатели (проценты). Достоверность различий оценивали по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. *S. epidermidis* является наиболее распространенным видом стафилококков, выделяемым из патологического материала [13, 14]. Он часто является причиной нозокомиальных инфекций, связанных с различными видами протезирования (ортопедическими устройствами, сосудистыми трансплантатами и т.п.) [15-17] и другими инвазивными манипуляциями [18]. В многопрофильном детском стационаре, в котором проводилось исследование, штаммы *S. epidermidis* были выявлены в материале от больных во всех отделениях, при этом почти половина всех изолятов была выделена от пациентов отделения патологии новорожденных (45,9 %), что подтверждает факт наибольшей подверженности инфицированию госпитальными штаммами недоношенных детей [19]. Почти в два раза меньшее число изолятов было выделено от пациентов реанимационных отделений (25,8 %). Доля культур, выделенных от больных отделений терапевтического и хирургического профиля, была еще ниже и составила 15,5 % и 12,8 % соответственно (рис. 1).

Известно, что *S. epidermidis* характеризуется устойчивостью к АМП различных механизмов действия [13, 20], при этом наиболее часто встречаются штаммы этого вида, устойчивые к беталактамным антибиотикам, рифампицину, эритромицину, клиндамицину, фторхинолонам и триметоприм-сульфаметоксазолу [20]. Большая часть выделенных в стационаре стафилококков – 359 штаммов (82 %) – проявляли резистентность хотя бы к одному антибактериальному препарату. Наиболее часто культуры *S. epidermidis* (рис. 2) были устойчивы к азитромицину (77,4 % от общего числа штаммов), ципрофлоксацину (53,7 %), гентамицину (53,4 %),

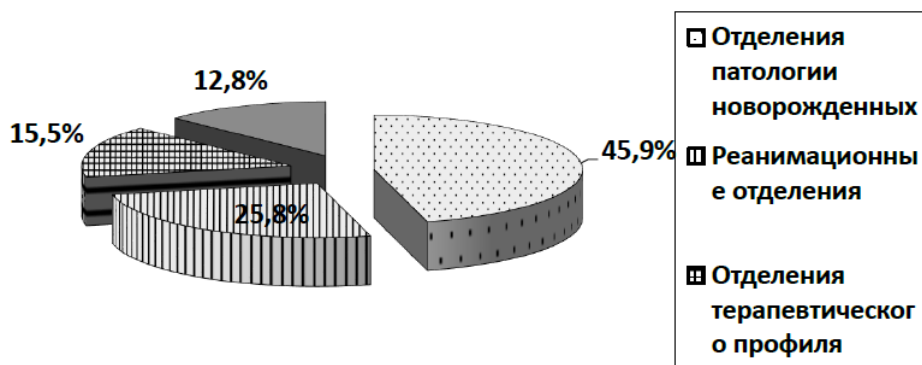


Рис. 1. Частота встречаемости *S. epidermidis* в различных отделениях многопрофильного детского стационара.

² Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Интерпретация и правила проведения клинических лабораторных исследований. Версия 2018-03.

оксациллину (45,7 %) и амоксиклаву (41,1 %). Как и у *S. aureus*, устойчивость к метициллину у *S. epidermidis* детерминируется геном *mecA*, а распространенность метициллинрезистентного *S. epidermidis* (MRSE) может достигать 90 % [21]. В нашем исследовании удельный вес таких изолятов составил чуть меньше половины – 44,7 % культур оказались резистентными к цефокситину, что меньше, чем во взрослом многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга, где он составил почти 90 % и увеличился за 5 лет в полтора раза [7].

Высокую активность проявляли в отношении эпидермального стафилококка ванкомицин и линезолид. Был выявлен только один штамм, устойчивый к линезолиду (0,2 %), культур, устойчивых к ванкомицину, обнаружено не было.

Наборы детерминант резистентности *S. epidermidis* были разнообразны, у них было выявлено 19 вариантов спектров антибиотикорезистентности, представленных на рисунке 3. Среди них преобладали комбинация Azm+Amc+Gn+Ox+Cip+Ckt

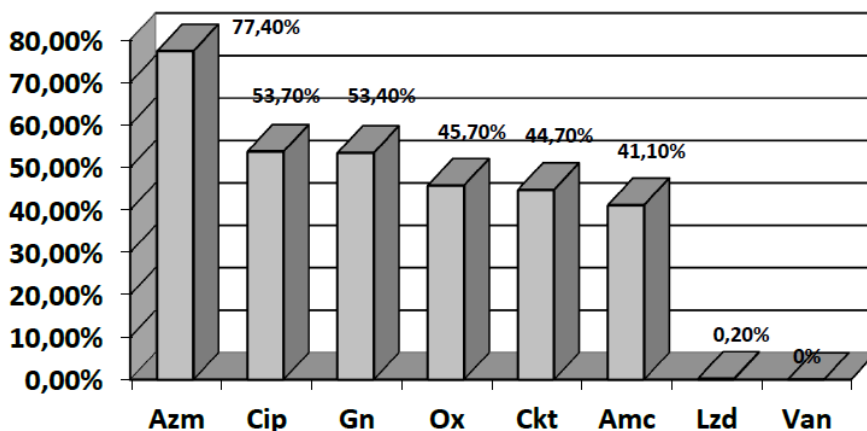


Рис. 2. Доля изолятов *S. epidermidis*, устойчивых к отдельным АМП.

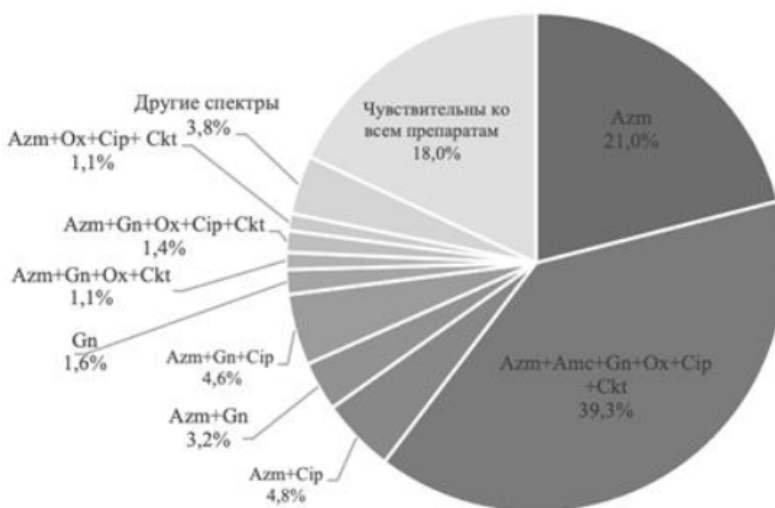


Рис. 3. Спектры антибиотикорезистентности *S. epidermidis*.

(39,3 % штаммов) и спектр моноустойчивости к одному Azm (21,0 %). Значительно реже встречались другие фенотипы резистентности, так спектр Azm+Cip составил 4,8 %, Azm+Gn+Cip – 4,6 %, Azm+Gn – 3,2 %. Остальные спектры были представлены единичными штаммами. Важно отметить, что половина выделенных культур (49,3 %) *S. epidermidis* оказались полирезистентными (MDR), при этом большая их часть (84,7 %) относились к категории экстремально резистентных (XDR). Удельный вес таких штаммов составил 41,8 % от всех изолятов эпидермальных стафилококков.

Заключение. Таким образом, в многопрофильном детском стационаре Санкт-Петербурга в 2019 г. преобладали резистентные к антимикробным препаратам штаммы *S. epidermidis* (82 %). Выявлен высокий удельный вес MDR- и XDR-штаммов (49,3 % и 41,8 % изолятов соответственно), что ведет к сужению списка антибактериальных препаратов, используемых для лечения вызываемых ими инфекций.

Высокую активность в отношении *S. epidermidis* проявляли ванкомицин, устойчивые к которому штаммы отсутствовали и линезолид, к которому был выявлен только один резистентный штамм. Большое число спектров антибиотикорезистентности стафилококков говорит о разнообразии генетических детерминант их устойчивости и свидетельствует о необходимости применения молекулярно генетических методов для их детекции.

Список источников

1. Баранов И.А., Козлова Н.С. Сигнальный путь mTOR в связи с патогенезом новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2021; 16(1): 301-309.
2. Селезнева А.А., Козлова Н.С. *Klebsiella pneumoniae* и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2021; 16(2): 357-365.
3. Алешкин А.В., Воробьев А.М., Бочкарева С.С. и др. Эндолизины vs бактериофаги: перспективы производства, эффективность и безопасность применения. *Бактериология.* 2022; 7(3): 12.
4. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998; 351(9106): 893-8. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10006-X.
5. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е. Иванова Л. В. и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре. *Проблемы медицинской микологии.* 2015; 17(4): 58–62.
6. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19(1): 57–62.
7. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королюк А.М. и др. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре. *Педиатр.* 2021; 12(6): 43-53.
8. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П. и др. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. *Бактериология.* 2017; 2(2): 48-58.

9. Николаева И.В., Анохин В.А. Стафилококковые инфекции в педиатрии. Практическая медицина. 2010; 1(40): 24-27.
10. Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 14(3): 92-96.
11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC. – 2017; 120 p.
12. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М. и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга. Педиатр. 2021; 12(4): 15-25.
13. Naccache S., Callan K., Burnham C. et al. Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk diffusion and microbroth dilution methods for detecting *mecA*-mediated β -lactam resistance in contemporary *Staphylococcus epidermidis* isolates. J Clin Microbiol. 2019; 57(12): 1-10. doi: 10.1128/JCM.00961-19
14. Widerstrom M., Wistrom J., Sjostedt A., Monsen T. Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*. Eur J Clin Microbiol & Infect Dis. 2012; 31: 7-20. doi: 10.1007/s10096-011-1270-6.
15. Blanchard A. C., Fortin E., Laferriere C. et al. Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2017; 72(6): 1812-1817. doi: 10.1093/jac/dkx059.
16. Hellmark B., Unemo M., Nilsson-Augustinsson A., Soderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene. Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 238-244. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02663
17. Sadovskaya I., Vinogradov E., Flahaut S. et al. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain *Staphylococcus epidermidis*. Infect Immun. 2005; 73: 3007–3017. doi: 10.1128/IAI.73.5.3007-3017.2005.
18. Conen A., Walti L., Merlo A. et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. Clin Infect Dis. 2008; 47: 73-82. doi:10.1086/588298.
19. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 870–926. doi:10.1128/CMR.00109-13.
20. Littorin C., Hellmark B., Nilsson-Augustinsson Å., Söderquist B. In vitro activity of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections. Eur J Clin Microbiol & Infect Dis. 2017; 36: 1549–1552. doi:10.1007/s10096-017-2966-z.
21. Krediet T., Jones M., Janssen K. et al. Prevalence of molecular types and *mecA* gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia. J Clin Microbiol. 2001; 39: 3376–3378. doi:10.1128/JCM.39.9.3376-3378.2001.

Сведения об авторах

Гончарова Алина Рамилевна, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ar.khairullina98@gmail.com

Гладин Дмитрий Павлович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gladin1975@mail.ru

Королук Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: microb3@mail.ru

Баранов Илья Андреевич, студент ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vodolaz74@yandex.ru.

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: spbkns@gmail.com.

УДК 616-094

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*

Жукова В.В., Куфтырев Д.М., Косякова К.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, valusha-1998@mail.ru

Аннотация. В статье описаны видовой состав и частота выявления грибов рода *Candida* в пробах биологического материала пациентов с клиническими проявлениями гнойно-септических и кишечных инфекций, а также с дисбиотическими состояниями. Проанализировано видовое разнообразие микромицетов. Представлена информация об этиологической значимости наиболее часто встречающихся видов. Проведено сравнение нынешней распространенности кандидозов с периодом до появления новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: кандида, кандидоз, микоз, этиология, кандидемия, коронавирус, носительство, кишечные инфекции, гнойно-септические инфекции.

PECULIARITIES OF INFECTIONS CAUSED BY *CANDIDA FUNGI*

Zhukova V.V., Kuftyrev D.M., Kosyakova K.G.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, valusha-1998@mail.ru

Abstract. The article presents the information about the species composition and the frequency of detection of *Candida fungi* in the biological materials' samples of the patients with clinical manifestations of purulent-septic and intestinal infections, as well as with dysbiotic conditions. The species diversity of micromycetes was analyzed. The information on the etiological

significance of the most frequently encountered species is presented. The current prevalence of candidiasis was compared with the period before the new coronavirus infection COVID-19.

Keywords. *Candida*, candidiasis, mycosis, etiology, candidemia, coronavirus, microbial carriage, intestinal infections, purulent-septic infections.

Введение. Микروмицеты имеют значительное распространение среди возбудителей инфекционных заболеваний. Самым распространенным видом является *Candida albicans* [2, 4]. Основываясь на новых исследованиях, можно говорить об актуализации проблемы лекарственной устойчивости, в том числе устойчивости микромицетов к антимикотикам [1,11,14,15], однако в ряде исследований показана высокая чувствительность *Candida spp.* к азоловым антимикотикам [12]. Кроме того, увеличивается число глубоких микозов [1]. Так же значительное влияние в современных реалиях оказывает пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Человек, переболевший коронавирусной инфекцией, становится более уязвим для инфекционных агентов вследствие снижения иммунитета после перенесённого заболевания, что создаёт благоприятные условия для развития грибковой инфекции как вторичного заболевания [1,3]. Установлено, что доминирующим ассоциантом при внебольничных пневмониях являются различные виды рода *Candida* [3]. При этом даже легкие формы коронавирусной инфекции могут оказать достаточное действие на организм, чтобы микромицеты смогли преодолеть иммунный барьер человека. Например, из 80 человек, переболевших коронавирусом, у 58 грибы рода *Candida* были выявлены в ротовой полости [6].

Цель. Анализ частоты выделения и видового состава грибов рода *Candida* в пробах биоматериала и роли данных микроорганизмов в заболеваниях людей.

Материалы и методы. В течение 2021 года в централизованной бактериологической лаборатории Детской городской больницы №22, г. Санкт-Петербург, было выделено 2087 изолятов *Candida spp.* от пациентов с различными клиническими проявлениями. Первичную дифференцировку культур проводили по морфологическим и культуральным свойствам, с применением теста на ростковые трубки, видовую идентификацию – с помощью MALDI-TOF MS (Maldi Biotyper 4.1, Bruker Daltonics Microflex LT, MBT 8468 MSP Library). У пациентов для исследования отбирали следующие виды биологического материала: кал, отделяемое мочеполовой системы, отделяемое нижних дыхательных путей, отделяемое верхних дыхательных путей, кровь, моча, брюшная полость, отделяемое уха.

Результаты. Среди 18817 выделенных изолятов микроорганизмов доля грибов рода *Candida* составила 11,1 % (2087 штаммов). Частота выделения микроскопических грибов различалась в зависимости от вида биоматериала (табл. 1).

Род *Candida* включает несколько условно-патогенных видов, способных вызвать микозы у иммуносупрессивных групп лиц [10]. В исследовании наибольшее число изолятов *Candida spp.* составил вид *C. albicans* (87,7 % от грибов рода *Candida*), также выявлены штаммы *C. parapsilosis* (3,3 %), *C. glabrata* (2,4 %), *C. tropicalis* (2,0 %), *C. krusei* (1,6 %).

Согласно современным представлениям, основной локализацией *Candida spp.* считается толстая кишка. Однако в исследовании, наряду с фекалиями (24,2 % от

Таблица 1 – Частота выделения грибов рода *Candida* из разных биоматериалов

Биоматериал	Выделено из материала грибов рода <i>Candida</i> , абс. (%)	
	<i>C. albicans</i>	<i>C. non-albicans</i>
фекалии	473 (11,4)	31 (0,7)
отделяемое половой системы	666 (21,4)	28 (0,9)
отделяемое нижних дыхательных путей	605 (39,6)	139 (9,1)
отделяемое верхних дыхательных путей	38 (0,6)	4 (0,1)
отделяемое уха	18 (4,9)	40 (11,0)
моча	14 (0,5)	9 (0,3)
кровь	3 (1,6)	0
брюшная полость	13 (7,8)	6 (3,6)
Всего	1830 (9,7)	257 (1,4)

общего числа биологических материалов), основными локализациями грибов так же являлись отделяемые из мочеполовой системы (33,3 %) и нижних дыхательных путей (35,6 %). Кроме того, отмечалось незначительное обнаружение микромицетов в крови (0,1 %), моче (1,1 %), брюшной полости (0,9 %), отделяемом из верхних дыхательных путей (2,0 %) и из уха (2,8 %).

Обсуждение. Основными факторами патогенности грибов *Candida spp.* являются способность к адгезии на органах и клетках организма хозяина, синтезу гидролитических ферментов, потенцированию аллергических реакций, снижающих естественную антимикробную резистентность организма, а также к синтезу эндотоксинов и гидролизина, обуславливающие токсигенность данного рода грибов и т.д. [7,16].

В отношении *C. albicans* известно, что данный вид грибов способен к подавлению иммунного ответа за счёт вырабатываемых ферментов агрессии (фосфолипазы, кислые протеаза), которые снижают выработку IgA, и вследствие незавершенного фагоцитоза клетки грибов сохраняют жизнеспособность в течение долгого времени. Также иммуносупрессивное действие обусловлено взаимодействием штамма с CD4 и CD8 лимфоцитами, в результате чего формируется клеточный иммунитет и образуется локальная гранулема. Также стоит учесть, что данные микроорганизмы обладают антилизоцимной активностью, что позволяет грибам вида *C. albicans* длительное время персистировать в организме человека [10]. Наиболее частое скопление *C. albicans* наблюдается в толстом кишечнике (70-80 %людей), а также на коже, расположенной близко к естественным отверстиям. Данный микроорганизм способен вызывать поверхностные и глубокие микозы. Самым распространённым внутрибольничным микозом, вызванным *C. albicans*, является инвазивный кандидоз [5].

Одним из основных факторов патогенности *C. parapsilosis* является способность образовывать биоплёнки. Данный микроорганизм вызывает инвазивный кандидоз, сепсис, раневые инфекции, девайс-ассоциированные заболевания

(при использовании катетера или протезы клапанов сердца), является вторым после *C. albicans* по частоте выделения возбудителями инфекций у больных дерматозами [8].

C. glabrata является микроорганизмом, который не образует псевдомицелий, вследствие чего заражение зачастую осуществляется эндогенным путём. Данный вид играет значительную роль в развитии глубоких микозов. Чаще всего носительство *C. glabrata* и заболеваемость данным микозом связаны с ВИЧ-инфекцией, а также может развиваться на фоне сахарного диабета. Вагинальный кандидоз, часто протекает в хронической рецидивирующей форме [9].

C. tropicalis зачастую является причиной развития глубоких микозов. Наиболее частой локализацией возбудителя является кожа рук и кожа, близкая к естественным отверстиям (влагалище, толстый кишечник). Группой риска для развития микозов, вызванных *C. tropicalis* являются пациенты с иммунодефицитными состояниями (нейтропения, злокачественные опухоли). [13, 17].

C. krusei занимает лидирующую позицию в этиологии вагинального кандидоза, при этом поверхностные поражения наблюдаются редко и вероятность развития инвазионного кандидоза, вызванного данным микроорганизмом, незначительна [13]. Основным путём заражения является эндогенная передача микромицета. Отличительной особенностью является наличие половой стадии в виде телеоморфы.

Вывод. Микроорганизмы рода *Candida*, несмотря на незначительную долю в структуре инфекционной патологии, представляют достаточно высокий риск развития внутрибольничных заболеваний среди иммуносупрессивной группы пациентов, учитывая тот факт, что постковидный период значительно снизил общий иммунный статус населения. Поэтому стоит уделить должное внимание мероприятиям, проводимым с целью профилактики распространения данных микроорганизмов.

Список источников

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов. Инфекционные болезни. 2022. Т. 20. № 1. С. 120-126.
2. Аравийский Р.А., Климов Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 186 с.
3. Аронова Н.В., Павлович Н.В., Цимбалитова М.В., и др. Видовое разнообразие и маркеры резистентности дрожжей рода *Candida* у коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. Антибиотики и химиотерапия. 2021. №66. С.38-44.
4. Варгасова В.С., Гусева У.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Козлова Н.С., Васильев О.Д. Чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Проблемы медицинской микологии. 2020. Т. 22. № 3. С. 58.
5. Гаффарова А.С., Хайтович А.Б. Факторы патогенности *Candida albicans* и их ПЦР-идентификация. Успехи медицинской микологии. 2017. Т. XVII. С.130-133.
6. Дьяченко С.В. Изучение распространенности заболеваний слизистой полости рта у пациентов, перенесших covid-19. Scientist. 2022. №21(3). С.29-31.
7. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека. Проблемы медицинской микологии. 2002. № 4 (4). С. 37.

8. Козлова Н.С., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Candida spp.*, выделенных у больных дерматозами. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16. № 2. С. 429-435.
9. Масюкова С.А., Устинов М.В.М.В., Ильина И.В. Глубокий кандидоз – актуальность и перспективы проблемы. РМЖ. 2004. № 4. С. 189.
10. Мишина М.М., Кочнева Е.В., Коцарь Е.В. Микробиологическая характеристика факторов патогенности ассоциации *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, влияющих на фагоцитарную активность нейтрофилов. West Kazakhstan medical journal. 2021. 63(2). С.70-76.
11. Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Васильев О.Д., Козлова Н.С., Варгасова В.С., Гусева У.С., Куготова Д.А. Чувствительность к антимикотическим препаратам грибов рода *Candida*, выделенных в кожно-венерологическом диспансере. Успехи медицинской микологии. 2021. Т. 22. С. 81-87.
12. Новикова В.В., Езов С.Г., Селиванова А.И. Анализ видового состава и чувствительности клинических изолятов *Candida spp.* к современным антимикотикам. Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 138-141.
13. Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., Андреев В.А. и др. Медицинская микробиология. СПб.: ВМедА, 2017. 448 с.
14. Трофимова Н.Н., Нестерова Е.В., Козлова Н.С., и др. Чувствительность к антимикотическим препаратам грибов рода *Candida*, выделенных при кожных инфекциях. Бактериология. 2021. Т. 6. № 3. С. 70.
15. Marcos-Zambrano L.J., Gomez A., Sanchez-carrillo C., et al. Isavuconazole is highly active in vitro against *Candida* species isolates but shows trailing effect. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. N. 26. P.1589-1592.
16. Paula S.B. de, et al. Oral *Candida* colonization in HIV-infected patients in Londrina-PR, Brazil: antifungal susceptibility and virulence factors. *Journal of infection in developing countries*. 2015. N.12 (9). P. 1350–1359.
17. Pristov K.E., Ghannoum M.A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. N. 25. P.792-798.

Сведения об авторах

Жукова Валентина Владимировна, студентка, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
valusha-1998@mail.ru, моб. тел. 89216322928

Куфтырев Данила Михайлович, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия kuf160819997@gmail.com

Косякова Карина Георгиевна, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия karina.kosyakova@szgmu.ru

УДК 614.446

**КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ В РЕСПУБЛИКЕ САХА
(ЯКУТИЯ)***Игнатьева М.Е., Самойлова И.Ю., Будацыренова Л.В., Григорьева В.И.*Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), г. Якутск, Россия
yakutia@14.rospotrebnadzor.ru

Аннотация. Клещевой энцефалит – природно-очаговая вирусная нейроинфекция, которая широко распространена в зоне умеренного климата Евразии. Тяжесть заболевания, которое в ряде случаев приводит к инвалидизации и летальным исходам, обуславливает его высокую эпидемиологическую значимость и является причиной неослабевающего внимания к его профилактике среди населения эндемичных территорий. Республика Саха (Якутия) не относится к эндемичным территориям Российской Федерации. В то же время на территории республики в последнее десятилетие в связи с промышленным и туристическим освоением территории республики отмечается ежегодное повышение встречаемости иксодид, рост показателей обращаемости населения по поводу присасывания иксодовых клещей и регистрация диагностированных случаев клещевого вирусного энцефалита и случаи других патогенов, передающихся клещами. По климатическим показателям (сумма активных температур) территория Якутии находится в зоне неблагоприятной для обитания иксодовых клещей и входит в группу субъектов РФ с низким эпидемиологическим риском проявления КВЭ. Случаи укусов регистрируются не только в приграничных районах Южной Якутии, но и на территории заречных, центральных, западных районов, включая г. Якутск. Проведен анализ многолетней динамики регистрации нападений на людей иксодовых клещей на территории Республики Саха (Якутия) в период с 2011 по 2022 гг. В 2016-2017 годах проведено серологическое обследование населения г. Якутска и административных районов республики с регистрацией наибольшего количества обращений населения по поводу присасывания клещей. Обследованию подлежали постоянно проживающие на территории республики и не привитые против клещевого вирусного энцефалита жители. В ходе наблюдения отмечено расширение перечня административных территорий, где были зарегистрированы случаи нападения иксодовых клещей и рост общего количества обращений населения по поводу присасывания клеща. Показано, что наибольшее число пострадавших лиц ежегодно регистрируется в южных районах республики – Алданском, Нерюнгринском, Олекминском, Ленском, Хангаласском, в г. Якутске и его пригородах. Установлена инфицированность вирусом клещевого энцефалита клещей в г. Якутске и 17 районах.

Ключевые слова: нападение клещей, клещевой вирусный энцефалит, Республика Саха (Якутия), неэндемичная территория, напряженность иммунитета, переносчики возбудителя.

**TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS IN THE REPUBLIC
OF SAKHA (YAKUTIA)***M.E. Ignateva, I.U. Samoilova, L.V. Budatsyrenova, V.I. Grigoryeva*Republic of Sakha (Yakutia) Regional Office of Rosпотrebnadzor, Yakutsk, Russia
yakutia@14.rospotrebnadzor.ru

Abstract. Tick-borne encephalitis is a natural focal viral neuroinfection that is widespread in the temperate climate zone of Eurasia. The severity of the disease, which in some cases

leads to disability and death, causes its high epidemiological significance and is the reason for the unflagging attention to its prevention among the population of endemic territories. The Republic of Sakha (Yakutia) does not belong to the endemic territories of the Russian Federation. At the same time, in the territory of the republic in the last decade, due to the industrial and tourist development of the territory of the republic, there has been an annual increase in the incidence of ixodids, an increase in the population's appeal rates for the suction of ixodid ticks, but also the registration of diagnosed cases of tick-borne viral encephalitis and cases of other pathogens transmitted by ticks. According to climatic indicators (the sum of active temperatures), the territory of Yakutia is located in a zone unfavorable for the habitat of ixodic ticks and is included in the group of subjects of the Russian Federation with a low epidemiological risk of tick-borne viral encephalitis. Cases of bites are recorded not only in the border regions of Southern Yakutia, but also in the territory of the trans-river, central, western regions, including the city of Yakutsk. An analysis of the long-term dynamics of recording attacks on people of ixodic ticks in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in the period from 2011 to 2022 was carried out. In 2016-2017, a survey of the population of Yakutsk and administrative regions of the republic was carried out with the registration of the largest number of requests from the population regarding tick sucking. Residents permanently residing in the republic and not vaccinated against tick-borne viral encephalitis were subject to examination. During the observation, an expansion of the list of administrative territories was noted, where cases of attack by ixodic ticks were recorded and an increase in the total number of requests from the population regarding tick suction. It has been shown that the largest number of affected persons is annually registered in the southern regions of the republic – Aldan, Neryungrinsky, Olekminsky, Lensky, Khangalassky, in Yakutsk and its suburbs. The tick-borne encephalitis virus has been infected with ticks in Yakutsk and 17 districts.

Keywords: attack of ticks, tick-borne viral encephalitis, Republic of Sakha (Yakutia), non-endemic territory, intensity of immunity, carriers of pathogen.

Введение

Республика Саха (Якутия) не эндемична по клещевому энцефалиту, единичные случаи КВЭ среди населения зарегистрированы в 2018 и 2022 годах [3]. При этом, в последние годы отмечается увеличение числа обращений населения по поводу присасывания иксодовых клещей. Иммунизации против КВЭ подлежат лица, работающие вахтовым методом, студенты, выезжающие на производственные практики, работники лесного хозяйства. Акарицидные обработки проводятся на территориях летних оздоровительных учреждений (ЛОУ), парков, летних площадок для проведения культурно-массовых мероприятий в южных и центральных административных территориях, где регистрируются случаи нападения клещей – в Алданском, Амгинском, Верхневилуйском, Вилуйском, Горном, Ленском, Мегино – Кангаласском, Мирнинском, Нерюнгринском, Намском, Олекминском, Сунтарском, Усть – Алданском, Хангаласском, Таттинском, Чурапчинском районах и г. Якутске.

Регион характеризуется многообразием природных условий, что обусловлено физико-географическим положением республики. Общая площадь территории Якутии составляет чуть более 3 млн. км. Якутия расположена в северо-восточной части Сибири. Граничит с Чукотским автономным округом, Магаданской областью, Хабаровским краем, Амурской областью и Забайкальским краем, Иркутской областью, Красноярским краем, на севере её естественные рубежи образуют моря

Лаптевых и Восточно-Сибирское. Более 40 % территории Якутии находится за Северным полярным кругом. В ее пределах расположены три часовых пояса. Территория Якутии входит в пределы четырех географических зон: таежных лесов (почти 80 % площади), тундры, лесотундры и арктической пустыни. Якутия состоит из 34 муниципальных районов и 2 городских округов. Несмотря на обширную площадь, территория Якутии характеризуется слабой заселенностью. Население республики на 1 января 2021 года составило 981971 человек, из них детей до 17 лет – 264933 человек.

В 60-е годы 20 века в поисках северных границ ареала вируса клещевого энцефалита сотрудниками Иркутского противочумного института был обследован Мегино-Кангаласский район республики. Вирус КЭ был выделен из клещей *Ixodes plumbeus*, собранных в гнездах береговых ласточек на местности несколько севернее 620 с.ш. В этом же районе у 15,2 % местных жителей были обнаружены комплементсвязывающие, а у 11,7 % гемагглютинирующие антитела к вирусу КЭ. В Ленском районе положительный результат в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) на клещевой энцефалит был получен у 6,6 % жителей и 3,3 % сельскохозяйственных животных. В центральной части республики были отмечены единичные находки клещей *Ixodes persulcatus* и *Haemaphysalis concinna*. Был также описан случай заболевания жителя Олёкминского района, из ликвора которого был выделен штамм 209 вируса КЭ [1, 2, 9].

В результате анализа данных обращаемости населения Якутии по поводу присасывания клеща за 1975-1994 гг., проведенного И. Я. Егоровым (1996), удалось обнаружить сведения о 165 случаях нападения клещей на человека в республики. В основном, это были жители г. Якутска, Алданского, Олекминского и Ленского районов. Единичные случаи были зарегистрированы в Усть-Алданском, Амгинском, Жиганском, Верхневилуйском, Намском, Чурапчинском, Нерюнгринском, Томпонском, Вилюйском, Сунтарском районах. Лишь в 5,4 % случаев было установлено, что пострадавшие прибыли из южных регионов Сибири и Дальнего Востока. В остальных случаях контакты с клещами произошли на территории республики, как правило, в непосредственной близости от населенных пунктов или в их черте. В одном случае в напитавшемся клеще был обнаружен антиген вируса КЭ (предположительный район присасывания – ботанический сад г. Якутска) [2]. Эпидемиологические особенности проявления клещевого вирусного энцефалита на различных территориях, ввиду наличия особых природных и социальных условий, имеют существенные различия, что подчеркивает необходимость региональных исследований в отношении данной инфекции [4, 5, 6]. Трансмиссивные инфекции, передаваемые клещами, представляют большую проблему для здравоохранения [15].

Цель исследования. Изучить и оценить обращаемость населения по поводу нападений клещей, состояние инфицированности клещей, снятых с людей, естественного популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита на современном этапе в условиях роста показателей обращаемости населения по поводу присасывания клеща на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы. Выполнен анализ статистических отчетов обращаемости населения по поводу нападений клещей, заболеваемости клещевым

вирусным энцефалитом, сравнительный анализ многолетних эпидемиологических показателей, результатов лабораторных исследований клещей, снятых с людей, уровня иммунизации населения из групп риска в Республике Саха (Якутия) в период с 2011 по 2022 год (ежемесячные и годовые статистические отчеты Роспотребнадзора, формы 2, 5, 6, 1-22, 27).

Результаты. Проанализировано количество нападений клещей на население в период с 2011 по 2022 год. По данным мониторинга ареал распространения иксодовых клещей расширился. В 10-тилетней динамике отмечаются два подъёма с максимальным количеством обращений в 2016 и 2022 годах (рис. 1).

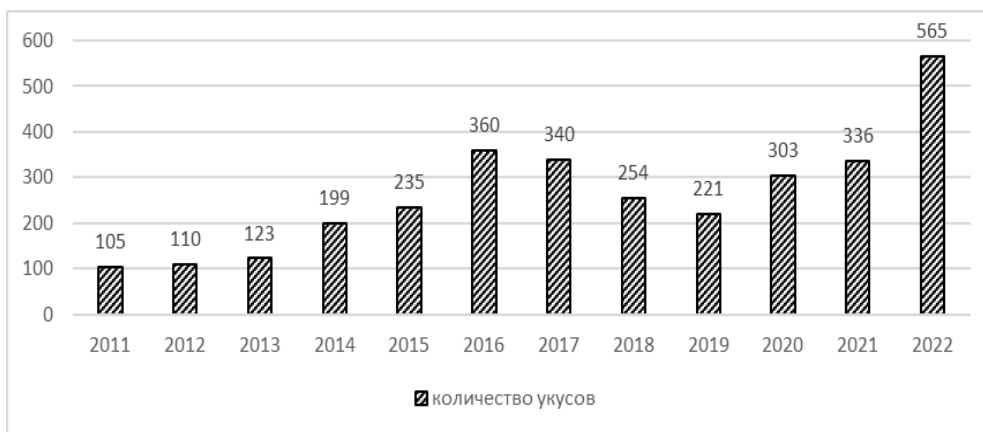


Рисунок 1. Динамика обращений по поводу присасывания клещами населения Республики Саха (Якутия) за 2011-2022 гг. (абс. число)

За период с 2011 по 2022 годы в 21 районе и г. Якутске всего зарегистрирован 3151 случай нападения клещей на людей. За анализируемый период укусы клещей регистрировались от 13 до 20 территорий республики, в 8 районах (Алданский, Ленский, Мирнинский, Нерюнгринский, Олекминский, Хангаласский, Сунтарский, Чурапчинский) и г. Якутске обращения регистрировались каждый год. В 2013 году было минимальное количество территорий (13) где регистрировались укусы клещей, максимальное (20) в 2017 году. Укусы клещей регистрировались в 14 территориях в 2012, 2013 годах, в 15 территориях в 2018 и 2020 годах, в 16 территориях в 2022 году, в 18 территориях в 2014, 2015, 2016, 2019, 2021 годах (табл. 1).

В Ленском и Алданском районах за 2022 год зафиксированы максимальные количество обращений 186 и 113. В Олекминском и Нерюнгринском до 50 укусов в среднем, максимальный показатель в Нерюнгринском районе 84 случая в 2022 году, в Олекминском – 50 укусов в 2021 году. До 20 случаев в среднем регистрируется в г. Якутске и Сунтарском районе. До 10 случаев регистрируется на территории Амгинского, Мирнинского и Хангаласского районов, на большинстве остальных территорий регистрируются единичные случаи (от 1 до 5 обращений) (табл.1).

По интенсивным показателям на 100 тысяч населения наибольший уровень обращений по поводу присасывания клещей зарегистрирован в Алданском, Ленском и Олекминский районах (табл. 2).

Таблица 1 – Административные территории Республики Саха (Якутия) с регистрацией обращений по поводу присасывания клещей в 2011-2022 гг.

№	районы	Годы											%		
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021		2022	Всего
1	Алданский	29	19	32	54	60	102	75	72	34	92	89	113	771	24,5
2	Таттинский	1		3	2	9	5	5		1	1	1	2	30	1,0
3	Амгинский		1		7	26	9	19	6	3	4	4	6	85	2,7
4	Вилуйский		1	1	1	1	1	1			1	4	5	16	0,5
5	Верхневилуйский										5	1	3	9	0,3
6	Верхоянский						1							1	0,0
7	Горный		1				2	1	1				3	8	0,3
8	Кобяйский	1	1			2		1		1		2		8	0,3
9	Нюрбинский	2	4	1	3		5	5	1	3	5	3	4	36	1,1
10	Ленский	18	19	25	21	24	35	79	77	73	79	68	186	704	22,3
11	Мегино-Кангаласский			1	10	11	1	9	3	4		1	4	44	1,4
12	Мирнинский	2	1	4	1	4	9	1	1	5	2	4	10	44	1,4

13	Намский			1	3	1	1	1	3		1		1			11	0,3
14	Нерюнгринский	29	18	13	38	23	64	26	25	26	31	68	84	445	14,1		
15	Олекминский	3	16	8	20	14	45	26	35	11	45	50	45	318	10,1		
16	Хангаласский	2	5	5	12	15	6	14	6	12	6	11	21	115	3,6		
17	Сунтарский	2	10	3	8	3	28	12	8	11	7	15	37	144	4,6		
18	Томпонский				1	2		3		3				9	0,3		
19	Усть-Алданский				2	1		4	1	3				11	0,3		
20	Усть-Майский	3			1	2	3	8	2	4	2	1		26	0,8		
21	Чурапчинский	2	1	3	4	16	10	15	1	5	1	1	7	66	2,1		
22	г. Якутск	11	13	23	11	21	33	33	15	21	22	12	35	250	7,9		
	РС(Якутия), в т.ч.	105	110	123	199	235	360	340	254	221	303	336	565	3151	100,0		
	завозные			3	10		16	7	6	11	9	6	19	87	2,8		
	местные	105	110	120	189	235	344	333	248	210	294	330	546	2152	97,2		
	количество территорий	13	14	14	18	18	18	20	15	18	15	18	16	22			

Таблица 2 – Ранжирование территорий республики по поводу присасывания клещей в 2011-2022 гг. на 100 тысяч населения.

№	районы	Всего нападений клещей с 2011 по 2022 годы (абс. число)	на 100 тысяч населения
	РС(Якутия)	3151	320,9
1	Алданский	771	1986,3
2	Ленский	704	1930,8
3	Олекминский	318	1303,7
4	Сунтарский	144	608,1
5	Нерюнгринский	445	594,1
6	Амгинский	85	504,3
7	Усть-Майский	26	358,0
8	Хангаласский	115	348,3
9	Чурапчинский	66	312,7
10	Таттинский	30	184,4
11	Нюрбинский	36	151,6
12	Мегино-Кангаласский	44	140,1
13	Томпонский	9	71,5
14	г. Якутск	250	69,9
15	Кобяйский	8	66,3
16	Горный	8	65,2
17	Вилуйский	16	63,7
18	Мирнинский	44	61,2
19	Усть-Алданский	11	53,6
20	Намский	11	43,8
21	Верхневилуйский	9	42,5
22	Верхоянский	1	9,1

Наибольшая активность клещей приходится на первую половину лета. Пик активности клещей приходится на июнь. Большинство случаев контакта с клещами связано с посещением лесной зоны с целью отдыха. В г. Якутске отмечаются несколько точек, где ежегодно фиксируются случаи нападения клещей на людей: дачные районы «Сергелях», «Хатынг – Юрях», места отдыха по Покровскому тракту в районе лагеря «Строитель», дачные участки по Вилуйскому тракту.

За период 2011-2022 годов инфицированные вирусом клещевого энцефалита клещи выявлены в г. Якутске и 17 районах (Алданский, Амгинский, Вилуйский, Кобяйский, Намский, Нюрбинский, Нерюнгринский, Сунтарский, Ленский, Чурапчинский, Олекминский, Мирнинский, Мегино – Кангаласский, Хангаласский, Усть-Алданский, Таттинский, Усть-Майский) (рис. 2).

Наибольшее количество инфицированных клещей было зарегистрировано в 2014, 2016, 2019 годах. (табл. 3).

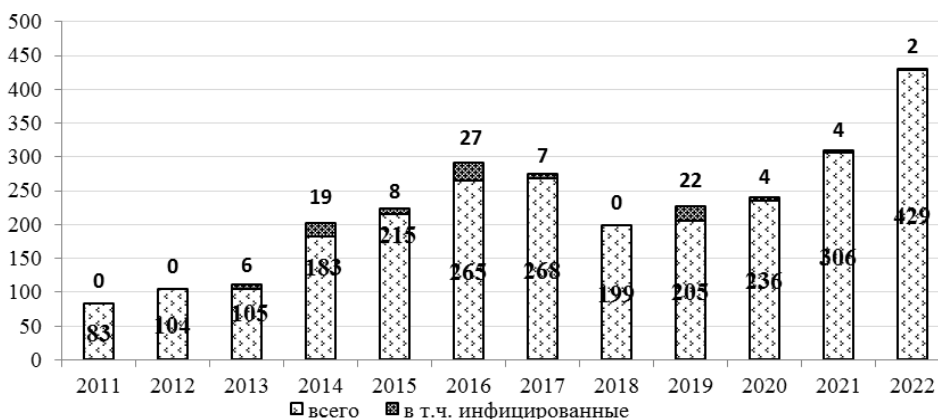


Рисунок 2. Количество исследованных клещей, в том числе инфицированных клещей за 2011-2022 годы (абс. число)

Таблица 3 – Частота обнаружения антигена вируса клещевого энцефалита в клещах, удаленных после присасывания к человеку на территории Республики Саха (Якутия) в 2011-2022 гг.

Год	Исследовано клещей	Обнаружен антиген ВКЭ	
		Абс.	%
2011	83	0	0,0
2012	104	0	0,0
2013	105	6	5,7
2014	183	19	10,4
2015	215	8	3,7
2016	265	27	10,2
2017	268	7	2,6
2018	199	0	0,0
2019	205	22	10,7
2020	236	4	1,7
2021	306	4	1,3
2022	429	2	0,5
Всего	2598	99	3,8

За 2011-2022 годы на территории Республики зарегистрировано 3 случая клещевого вирусного энцефалита. В 2018 году клещевой вирусный энцефалит диагностирован у двух человек в Олекминском районе из с.Токко. У одного из них диагностирована микст-инфекция (клещевой энцефалит + клещевой боррелиоз). В 2022 году зарегистрирован 1 случай в Нерюнгринском районе. В последнем случае, исходя из анамнеза, укус клещом произошел 15.06.2022 г. в Олекминском районе, в лесном массиве близ с.Торго. Во всех случаях, пострадавшие не были вакцинированы против клещевого вирусного энцефалита.

Ранее, случай заболевания человека клещевым энцефалитом, был диагностирован в 1964 году, в Олекминском районе (выделен вирус клещевого энцефалита из ликвора больного).

В 2016 и 2017 годах Хабаровским научно – исследовательским институтом эпидемиологии изучена серонапряженность иммунитета против клещевого вирусного энцефалита.

Обследование населения проведено на административных территориях южной и центральной части Республики Саха (Якутия), расположенных в ландшафтных зонах лиственничной тайги бореального пояса (Алданское нагорье) – г. Алдан и Алданский район, г. Нерюнгри и Нерюнгринский район (зона 1, Южная Якутия) и средней тайги (Приленское плато, Центрально-Якутская равнина) – г. Якутск, Намский, Хангаласский, Мегино-Кангаласский и Олэкминский районы (зона 2, Центральная Якутия) [8, 9, 10].

В целом, антитела к вирусу КЭ были обнаружены у $5,7 \pm 0,68$ % обследованных жителей республики (табл. 4). Статистически значимых различий показателей выявляемости антител у населения, проживающего в зоне 1 ($5,5 \pm 0,88$ %) и в зоне 2 ($5,9 \pm 1,04$ %), не установлено [7].

Таблица 4 – Показатели выявляемости иммуноглобулинов класса G к вирусу клещевого энцефалита у населения Республики Саха (Якутия) в 2015-2017 гг.

Населённый пункт	Обследовано			Число серопозитивных лиц					
	Всего	Взрослые	Дети	Всего		Взрослые		Дети	
				Абс. число	$P \pm p_{m'}$ %	Абс. число	$P \pm p_{m'}$ %	Абс. число	$P \pm p_{m'}$ %
г. Якутск	40	40	0	1	$2,5 \pm 2,47$	1	$2,5 \pm 2,47$	0	-
г. Нерюнгри	254	167	87	16	$6,3 \pm 1,52$	13	$7,8 \pm 2,08$	3	$3,4 \pm 1,94$
Нерюнгринский район	60	30	30	2	$3,3 \pm 2,31$	1	$3,3 \pm 3,26$	1	$3,3 \pm 3,26$
г. Алдан	139	83	56	8	$5,8 \pm 1,98$	6	$7,2 \pm 2,84$	2	$3,6 \pm 2,49$
Алданский район	174	114	60	10	$5,7 \pm 1,76$	8	$7,0 \pm 2,39$	2	$3,3 \pm 2,31$
Намский район	237	121	116	21	$8,9 \pm 1,85$	11	$9,1 \pm 2,61$	10	$8,6 \pm 2,60$
Олэкминский район	235	118	117	6	$2,6 \pm 1,04$	6	$5,1 \pm 2,03$	0	-
Хангаласский район	20	20	0	1	$5,0 \pm 5,00$	1	$5,0 \pm 5,00$	0	-
Мегино-Кангаласский район	20	20	0	2	$10,0 \pm 6,88$	2	$10,0 \pm 6,88$	0	-
Всего	1179	713	466	67	$5,7 \pm 0,68$	49	$6,9 \pm 0,95$	18	$3,9 \pm 0,89$

При ранжировании серопозитивных лиц по административным образованиям республики, охваченным данным наблюдением, наибольший показатель выявляемости антител к вирусу КЭ ($8,9 \pm 1,85$ %) был отмечен в Намском районе (зона 2).

В целом по республике показатели выявляемости антител среди взрослого населения ($6,9 \pm 0,95$ %) оказались статистически значимо выше таковых среди детей ($3,9 \pm 0,89$ %) ($p < 0,05$). Достоверных отличий показателей выявляемости антител у городского ($5,8 \pm 1,12$ %) и сельского ($5,63 \pm 0,84$ %) населения не установлено.

У большинства ($61,2 \pm 6,96$ %) серопозитивных (или $4,2 \pm 0,75$ % обследованных) взрослых жителей республики антитела класса G к вирусу КЭ были выявлены в титре 1:100. Титры антител 1:400 и выше были определены у $26,5 \pm 6,30$ % серопозитивных (или у $1,8 \pm 0,50$ % обследованных лиц). Максимальный показатель средней геометрической величины титра антител (СГТА) у взрослых ($662,5 \log_2$) был отмечен в Алданском районе, где у $75,0 \pm 16,37$ % серопозитивных лиц титр антител к вирусу КЭ составил 1:800 (табл. 4). Важно отметить, что у одного из обследованных жителей Намского района был выявлен самый высокий в данном исследовании титр антител 1:1600, что может быть обусловлено неоднократными контактами этого человека с инфицированными клещами и, возможно, перенесенной, но не диагностированной инвазивной формой инфекции.

Среди детского населения республики титры антител 1:100 были выявлены у $64,7 \pm 11,95$ % серопозитивных (или $2,4 \pm 0,71$ % обследованных), что практически сопоставимо со взрослым контингентом обследованных. Показатели выявляемости антител в титре 1:400 и выше у детского населения республики статистически не отличались от таковых у взрослых и составили $33,3 \pm 11,11$ % у серопозитивных детей (или у $1,3 \pm 0,52$ % обследованных детей). В целом, у детей республики, охваченных данным наблюдением, СГТА составила $316,7 \log_2$, несколько превысив аналогичный показатель у взрослых ($298,0 \log_2$).

Полученные положительные результаты среди непривитых наряду с наличием положительных результатов при исследовании клещей свидетельствуют о циркуляции возбудителей в природных очагах данных районов.

Низкие положительные результаты среди привитых могут свидетельствовать о нарушении схемы иммунизации, если соблюдаются все правила холодной цепи и другие организационные и человеческие факторы.

Вакцина и иммуноглобулин приобретаются за счет мероприятий «Вакцинопрофилактика» подпрограммы «Совершенствование оказания медицинской помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» государственной программы «Развитие здравоохранения Республики Саха (Якутия) на период 2018 – 2022 годы». Иммунизацией охватываются лица, работающие вахтовым методом, студенты, выезжающие на производственные практику, работники авиалесоохраны и др. (рис. 3).

Всего за 2018-2022 годы энтомологические обследования проводились в 10 административных территориях Республики (Алданский, Амгинский, Ленский, Мирнинский, Олекминский, Чурапчинский, Мегино-Кангаласский, Хангаласский и Горный районы, также пригороды и окрестности г. Якутска). С флагом пройдено $186,74$ флага/километров, на 81 маршрутах, в том числе в текущем году – $30,24$ ф/км на 17 маршрутах (ГО г. Якутск и пригороды 7 ф/км, Ленский район 8 ф/км, Мирнинский $8,74$ ф/км, Горный 2 ф/км, М.-Кангаласский $4,5$ ф/км). В Алданском районе пойманы на флаг 2 экземпляра таежных клещей в 2015 г., в 2017 г. – 3 экземпляра таежных клещей. В 2022 году в Ленском районе пойманы

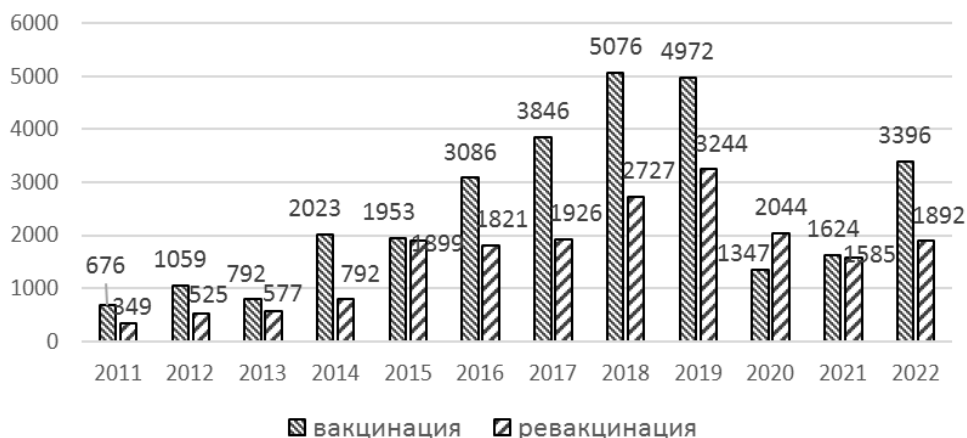


Рисунок 3. Иммунизация населения Республики Саха (Якутия) из групп риска за 2011-2022 годы (абс. число)

на флаг 13 экземпляров имаго таежного клеща. Результаты лабораторного исследования на клещевой вирусный энцефалит методами ИФА и ПЦР отрицательные.

Комплекс противоэпидемических мероприятий включает проведение кроме вакцинопрофилактики, проведение противоклещевых обработок [8, 11]. Ежегодно акарицидная обработка проводится на территориях летних оздоровительных учреждений, парков, летних площадок для проведения культурно – массовых мероприятий, в 2022 году проведена на площади 42,9 га территорий в г. Якутске и 12 районах (Алданском, Вилюйском, Ленском, Мирнинском, Нерюнгринском, Хангаласском Олекминском, Мегино-Кангаласском, Намском, Нюрбинском, Усть-Алданском, Чурапчинском), в том числе ЛОУ 12,7 га, мест массового пребывания людей и придомовых территорий 30,2 га (табл. 5).

Таблица 5 – Объем акарицидных обработок территорий в Республике Саха (Якутия) в период 2011-2022 годы

годы	всего, га	в т.ч. территории ЛОУ, га
2011	57,54	10,24
2012	59,27	15,57
2013	36,17	15,28
2014	45,09	14,07
2015	58,73	36,57
2016	86,26	54,46
2017	67,19	35,50
2018	71,20	34,37
2019	87,03	40,05
2020	29,27	3,2
2021	43,74	20,74
2022	42,96	12,7

Обсуждение. Расширение ареала распространения клещей, рост их количества на территории республики требуют более пристального внимания к вопросу ранней диагностики и вакцинопрофилактики клещевого энцефалита, а также акарицидных обработок зон массового отдыха людей и территорий детских оздоровительных учреждений.

В СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4, в главе «X. Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» определены критерии эндемичности территории по КВЭ (пункт 1631). Согласно проанализированным данным в некоторых районах республики есть признаки, предусмотренные пунктом 1631 для признания эндемичности территории. Это наличие переносчиков инфекции на территории, лабораторно подтвержденного наличия возбудителя в переносчиках, иммунитета к вирусу КЭ у непривитого населения, регистрация лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей КВЭ. Но для полного прогнозирования ситуации и определения степени эндемичности необходимо продолжить исследования в части изучения обилия и уровня инфицированности иксодовых клещей, выявление резервуаров вируса КЭ в природных очагах, изучение напряженности иммунитета к возбудителю у сельскохозяйственных животных-прокормителей, оценка пораженности клещами мелких млекопитающих, расчет индекса обилия и индекса интенсивности поражения мелких млекопитающих [12, 13, 14] и продолжение исследований иммунологической структуры населения. Оценить эпидемиологическую значимость для Республики Саха (Якутия) других клещевых инфекций, в том числе клещевого боррелиоза, риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза.

Выводы

1. За последние десять лет отмечается рост случаев нападения клещей с увеличением числа административных территорий республики, где отмечались случаи присасывания клещей – от 13 в 2011 году до 20 в 2017 году.
2. За последние десять лет инфицированные вирусом клещевого энцефалита клещи выявлены в г. Якутске и 17 районах.
3. В результате исследований у населения всех охваченных обследованием районов Республики Саха (Якутия) были выявлены антитела к вирусу клещевого вирусного энцефалита, что свидетельствует о контакте населения с возбудителем, что позволяет предположить наличие очагов клещевого вирусного энцефалита на данных территориях.
4. Ежегодное увеличение числа лиц, отмечавших присасывание клеща, выявление переносчиков, инфицированных возбудителем, дальнейшее хозяйственное освоение южных и центральных районов республики могут стать причиной перехода некоторых районов Республики Саха (Якутия) в разряд эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту территорий Российской Федерации.
5. В районах, включенных в перечень эндемичных территорий, необходимо увеличить объем иммунизации, акарицидной обработки территорий.
6. Увеличить объемы зоологических и энтомологических обследований территорий республики, где регистрируются нападения клещей.

7. Изучить напряженность иммунитета к возбудителю у сельскохозяйственных животных и продолжить исследования иммунологической структуры населения.

Список источников

1. Андаев Е.И., Трухина А.Г., Борисова Т.И. Изучение клещевого энцефалита и других арбовирусных инфекций в Иркутском противочумном институте // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 3(55). С. 74-78.
2. Егоров И.Я., Очиров Ю.Д., Вершинин Е.А., Андросов И.А., Мирончук Ю.В. Контакты населения Республики Саха (Якутия) с клещом *Ixodes persulcatus* Sch., 1990 // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1996. № 2. С. 37-40.
3. О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2021 году: Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04 февраля 2022 года № 02/250-2022-32.
4. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия // Terra Medica Nova. 2020 №2 С.13-21.
5. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природноочаговыми инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. №6 С.18-28.
6. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Пеньковская Н.А., Рудаков Н.В. Пространственная и временная структура природных очагов основных инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2010. №6 С37-40.
7. Драгомерецкая А.Г., Игнатъева М.Е., Троценко О.Е., Мжельская Т.В., Л.В. Будацыренова Л.В., Григорьева В.И., Романова А.П., Оценка состояния естественного популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения республики Саха (Якутия). // Инфекция и иммунитет 2019. Т.9. №2. С.337-346.
8. Официальный сайт Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия). Государственные доклады ха 2011-2021 годы <https://14.rospotrebnadzor.ru/content/1344/>
9. Ботвинкин А.Д., Егоров И.Я., Чернявский В.Ф. Клещевой энцефалит и арбовирусные инфекции // Эпидемиологический надзор за особо опасными и природноочаговыми инфекциями в условиях Крайнего Севера. 2000. С. 157-163
10. Андросов И.А., Чернявский В.Ф., Герасимов К.А. Ареал иксодовых клещей и эпидемиологические предпосылки к проявлению клещевого энцефалита на территории РС(Я). // Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. Якутск 1997. С. 223-225
11. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015. №27. С.6-9.
12. Гордейко Н.С. Млекопитающие-прокормители преимагинальных стадий иксодовых клещей на юге Приморского края // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015. №27. С.48-52.
13. МР 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекционных заболеваний»
14. МР 3.1.7.0250-21 «Тактика и объемы зоологических работ в природных очагах инфекционных заболеваний».
15. Балахонов С.В., Косилко С.А., Бренева Н.В. и др. Эпидемиологическая ситуация

по природно-очаговым инфекционным болезням бактериальной и вирусной этиологии в 2012 г. в Сибири и на Дальнем Востоке и прогноз ее развития на 2013 г.// Проблемы особо опасных инфекций. 2013. Вып.1. С.38-43

Сведения об авторах

Игнатьева Маргарита Егоровна, к.м.н., руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) fevralina-puma2010@mail.ru

Самойлова Изабелла Юрьевна, к.м.н., заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) Samoilovaiu@mail.ru

Будацыренова Любовь Владимировна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) budacyrenoval@mail.ru

Григорьева Валентина Ивановна, заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) grigorievavi@mail.ru

УДК:613.2:616.34-008.87:616.89

РАЦИОН ПИТАНИЯ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИРОБИОТЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Крупин Н.О., Козлова Н.С.

Северо-западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, krupin.yaros@yandex.ru

Аннотация. В последнее время проводится много исследований, показывающих огромное влияние микробиоты организма человека на своего носителя. Ее представители участвуют во многих процессах жизнедеятельности макроорганизма, начиная с пищеварения и заканчивая влиянием на его центральную нервную систему, а также играют определенную роль в развитии различных заболеваний, в том числе нейродегенеративных. В то же время человек также может оказывать влияние на собственную кишечную микробиоту, в частности, путём изменения своего пищевого рациона, добавления или исключения определённых нутриентов, что приводит к усилению или ослаблению роста определенных родов и видов населяющих кишечник бактерий. В статье рассматривается связь между потребляемыми продуктами питания и преобладанием в кишечнике тех или иных бактерий, а также их корреляция с частотой встречаемости некоторых нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбактериоз, рацион питания, нутриенты, диетотерапия, психическое здоровье, нейродегенеративные заболевания, западная диета, Средиземноморская диета, кетодиета.

DIET AS A FACTOR IN THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA AND ITS IMPACT ON HUMAN MENTAL HEALTH.

N.O. Krupin, N.S.Kozlova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, krupin.yaros@yandex.ru

Abstract. Recently, many studies have been conducted showing the enormous influence of the microbiota of the human body on its carrier. Its representatives participate in many processes of the macroorganism's vital activity, starting with digestion and ending with the influence on its central nervous system, and also play a role in the development of various diseases, including neurodegenerative ones. At the same time, a person can also influence his own gut microbiota, in particular, by changing his diet, adding or excluding certain nutrients, which leads to an increase or decrease in the growth of certain genera and species of bacteria inhabiting the gut. The article examines the relationship between the food consumed and the predominance of certain bacteria in the gut, as well as their correlation with the frequency of occurrence of some neurodegenerative diseases.

Keywords: gut microbiota, dysbiosis, diet, nutrients, diet therapy, mental health, neurodegenerative diseases, western diet, Mediterranean diet, keto diet.

Введение. Масса микробиоты, обитающей в кишечнике человека, составляет всего около 2-3 килограммов [1], при этом подобное скопление живых организмов, включающее вирусы, бактерии и грибы, содержит в 150 раз больше генетической информации, чем весь человеческий геном. Вся совокупность генов человека и населяющей его микробиоты получила название холобионт [2]. В процессе жизнедеятельности представителей микробиоты вырабатываются сотни различных биологически активных веществ, всасывающихся в кишечнике и оказывающих влияние на макроорганизм. Именно поэтому микробиоту кишечника называют дополнительным «скрытым органом» организма, а И.И. Мечников сравнивал её значимость со значимостью печени [3].

Множество открытий в отношении микробиоты было совершено благодаря проводившемуся с 2007 по 2016 годы проекту «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), в рамках которого был исследован не только качественный и количественный состав микроорганизмов, населяющих тело человека, но и созданы молекулярные профили микробной биохимии во всех экологических нишах человеческого организма [4]. Была установлена связь бактерий со многими заболеваниями, от аутизма до рака. Также были выявлены микробные и иммунологические механизмы, влияющие, например, на эффективность лекарств, используемых для лечения сердечных состояний, влияние на циркадный ритм и другие, на первый взгляд не связанные с бактериями, процессы [4].

В настоящее время во многих исследованиях показано, что увеличение количества микроорганизмов определенных родов и видов с помощью выделяемых ими сигнальных молекул (аутоиндикаторов), которые являются гормоноподобными веществами, влияет на деятельность мозга посредством кишечно-мозговой оси [5, 6], предопределяя эмоциональный статус и психическое здоровье человека [6].

Таким образом, нам в определенном смысле приходится «подчиняться» представителям нашей микробиоты, участвующим в функционировании каждой системы человеческого организма и диктующей нам в ряде случаев не только определенные эмоции и настроение, но и массу тела, вкусовые пристрастия, а, возможно, и выбор партнёра, как это происходит у мух *Drosophila pseudoobscura* [7].

В то же время известно, что питание является одним из основных факторов, формирующих кишечную микробиоту. Так как пищевые пристрастия у человека меняются медленно, особенно в зрелом возрасте, а, следовательно, в кишечник

часто и на протяжении длительного времени поступают вещества приблизительно одинакового химического состава, благодаря чему происходит лучшее размножение конкретных видов бактерий, использующих поступающие нутриенты. Таким образом, посредством выбора определённой диеты представляется возможным влиять на состав кишечной микробиоты, а, следовательно, и на собственное здоровье.

Цель. Оценить роль питания в формировании кишечной микробиоты и возможность использования различных диет для профилактики развития нейро-дегенеративных заболеваний.

Материалы и методы. Научные публикации зарубежных и отечественных исследователей о влиянии рациона питания человека на энтеротипы и состав кишечной микробиоты с целью установления возможности опосредованного влияния продуктов питания на психическое здоровье человека.

Результаты и обсуждение. Одним из результатов работы проекта «Микробиом человека» является выделение определенных энтеротипов микробиома. Так обозначили специфические наборы кишечной микробиоты, сформировавшиеся под влиянием определённых диет и пищевых предпочтений. Несмотря на колоссальное разнообразие кишечной микробиоты, с целью упрощения её изучения, исследования и лечения связанных с кишечными бактериями заболеваний, по преобладанию бактерий определенных родов она была разделена на группы, так называемые энтеротипы, при этом энтеротип конкретного индивидуума определяется не его расовой принадлежностью, страной обитания, вероисповеданием или культурой, а его пищевыми предпочтениями. После анализа 33 квалифицированных выборок из разных популяций было обнаружено, что их можно разделить на три отдельных надёжных кластера, управляемых дискриминационными родами. К ним относятся *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3), хотя количество энтеротипов может меняться, в зависимости от способа исследования [8].

Таким образом, важным фактором, формирующим энтеротип, считается диета, которой человек придерживается на протяжении длительного времени, живя в регионе, где в рационе преобладает, например, растительная пища. Так, энтеротип 1 связывают чаще с западной диетой, в которой преобладает мясная и жирная пища с недостатком потребления пищевых волокон, а энтеротип 2 – со средиземноморской диетой, в которой преобладает углеводы и клетчатка [9].

В пищевых предпочтениях очевиден резкий контраст между западной диетой с высоким содержанием сахара, животных жиров и углеводов и средиземноморской диетой, которая характеризуется увеличенным разнообразием продуктов и более высоким содержанием клетчатки. Естественно, что профиль микробиоты людей с этими диетами резко отличается. Например, диета на основе животных продуктов увеличивает количество устойчивых к желчи микроорганизмов, таких как *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*, и снижает уровни *Firmicutes*, которые метаболизируют полисахариды пищевых растений, такие как *Roseburia*, *Eubacterium rectale* и *Ruminococcus bromii*. Микробиом людей, питающихся в основном растительной пищей, был богат *Bacteroidetes*, с уникальным изобилием бактерий из родов *Prevotella* и *Xylanibacter*, которые содержат набор бактериальных генов, отвечающих за гидролиз целлюлозы и ксилана [10, 11].

Влияние отдельных нутриентов на состав микробиоты кишечника представлено в таблице 1.

Средиземноморская диета. Данный вид пищевых привычек считается одним из примеров правильного питания и включает потребление овощей, бобовых культур, рыбы и нерафинированных жиров. Средиземноморская диета выделяется своей экологической устойчивостью, поскольку она характеризуется в основном растительной диетой с низким углеродным и водным следом.

Таблица 1 – Влияние отдельных нутриентов на состав микробиоты кишечника

Нутриенты	Изменения состава кишечной микробиоты	Влияние на ЦНС
Клетчатка, пищевые волокна	Рост: <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Akkermansia</i> sp., <i>Faecalibacterium</i> sp., <i>Roseburia</i> sp., <i>Bacteroides</i> sp., <i>Prevotella</i> Снижение: <i>Enterobacteriaceae</i>	Снижение рисков развития депрессивных состояний
Жиры: 1) НЖК 2) ПНЖК (ω-3 ЖК) 3) ЖК с цепью 7-12 атомов углерода 4) ЖК с цепью 13-18 атомов углерода	1) Общее уменьшение микробного разнообразия Рост: <i>Bifidobacterium</i> 2) Высокое микробное разнообразие. Рост: <i>Lactobacillus</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> и <i>Bifidobacterium</i> 3) Рост: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> и <i>Prevotella</i> Снижение: <i>Clostridium histolyticum</i> или <i>Helicobacter</i> 4) Рост: <i>Blautia</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Roseburia</i> или <i>Bacteroides</i>	1) Дисбактериоз, воспалительные процессы в кишечнике и нейродегенерация 2-3) Регуляция чувствительности к стрессу снижение риска развития депрессивных расстройств, и шизофрении 4) Снижение риска развития болезни Паркинсона и шизофрении
Белки: 1) Животные А) Курица Б) Говядина 2) Растительные	1) Рост: <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Turicibacter</i> или <i>Escherichia</i> А) Рост: <i>Actinobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> и <i>Bacteroides</i> . Снижение синтеза SCFAs Б) Рост: <i>Proteobacteria</i> и <i>Oscillibacter</i> Снижение: <i>C. perfringens</i> и <i>C. histolyticum</i> 2) Рост: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Roseburia</i> и <i>Lactobacillus</i> Снижение: <i>Bacteroides fragilis</i> и <i>Clostridium perfringens</i>	1) Увеличение воспалительных процессов в кишечнике А) Возможно развитие депрессивных состояний Б) Возможно развитие депрессивных состояний 2) Снижение риска развития депрессивных состояний
Полифенолы (фрукты, овощи, шоколад, специи) 1) Какао 2) Кофе 3) Красное вино 4) Куркумин	Рост: <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> и <i>Bacteroidaceae</i> Снижение: <i>C. perfringens</i> и <i>C. histolyticum</i> 1) Рост: <i>Prevotella</i> , <i>Blautia</i> и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> Снижение: <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> и <i>Staphylococcus</i> 2) Рост: <i>Bacteroides</i> – <i>Prevotella</i> – <i>Porphyromonas</i> 3) Рост: <i>Barnesiella</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> и <i>Prevotellaceae_NK3B31</i> 4) Общий рост полезных штаммов кишечных бактерий	Улучшение когнитивных функций (снижение риска развития болезни Альцгеймера (БА) у пожилых), нейропротекторы, снижение депрессивных расстройств.

Высокое содержание клетчатки обеспечивает большее количество ферментируемых волокон в кишечнике, благоприятствуя развитию бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (short-chain fatty acids,

SCFAs) и снижению уровня жирных кислот с разветвлённой цепью (branched-chain fatty acids, BCFAs). К подобным представителям микробиоты можно отнести *Clostridium* cluster XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*. Кроме того, наличие подобных микроорганизмов также коррелировало с уменьшением количества *Escherichia*, *Turicibacter* и *Akkermansia*, что снижает риск развития воспалительных заболеваний кишечника и болезни Паркинсона (БП) [9, 12]. Также сообщалось о защитной роли средиземноморской диеты в отношении диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Крона и рака. Переход на средиземноморскую диету снижает резистентность к инсулину и защищает от диабета, восстанавливая нормальную популяцию *Parabacteroides distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii*, *B. Teenis*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio*, *Oscillospira* и *Bifidobacterium longum* [13].

Западная диета. Диета в западном стиле – образ жизни, связанный с непропорционально большим количеством обработанной пищи и с избыточным содержанием калорий, жиров, белков и углеводов, но с незначительным количеством витаминов и пищевых волокон. Примеры западной диеты включают продукты и напитки с высоким содержанием сахара, фаст-фуд, а также жареное и обработанное мясо. Высокое содержание сахара и обработанная пища вызывают воспаление кишечника и повышают частоту его патологии, такой, как воспалительный синдром кишечника (СПК) и колоректальный рак. Продукты, потребляемые при западной диете, могут препятствовать образованию короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) из-за дефицита пищевых волокон. Низкое потребление клетчатки побуждает микробы использовать альтернативные источники питательных веществ, такие как аминокислоты или диетические жиры для получения энергии. Это, в свою очередь, снижает ферментативную способность микробов и продуцирование SCFAs, поскольку они являются второстепенными конечными продуктами. Кроме того, диета с высоким содержанием жиров также стимулирует повышенное производство желчных кислот (дезоксихолевая и литохолевая кислоты), что обычно снижает выживаемость бактерий, предпочитающих растительные диеты (доминируют типы *Firmicutes* и *Proteobacteria*, энтеротип *Prevotella*), одновременно способствуя росту устойчивых к желчи бактерий, которые являются более провоспалительными, таких как виды *Bilophila wadsworthia*, *Alistipes putredinis* и *Bacteroides*. Повышение количества желчестойчивых бактерий и снижение бактерий рода *Firmicutes* часто обнаруживается у лиц, страдающих депрессивными расстройствами, а также расстройствами аутистического спектра [14].

Потребление рафинированного сахара, например, в виде подслащенных сахаром напитков, также вызывает сокращение микробного разнообразия, а ведь именно разнообразие микробиоты является залогом ее нормального функционирования.

Бактерии, чаще встречающиеся в кишечнике больных БП, с большей вероятностью *высвобождают* эндотоксины, которые могут вызывать воспаление и способствовать метаногенезу. Сообщается о повышенном уровне экспрессии гена липополисахарида (ЛПС) в фекальном микробиоме БП. Примеры видов бактерий, численность которых увеличивается у пациентов с БП, включают *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Catabacter*, *Oscillospira*, *Lactobacillus* и виды *Bifidobacterium*. В частности, было показано, что некоторые виды грамотрицательных *Enterobact*

eriaceae, которые включают общие штаммы, такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* и *Yersinia pestis*, высвобождают провоспалительные ЛПС из своих клеточных стенок и положительно коррелируют с тяжестью двигательных симптомов, таких как постуральная нестабильность и затруднение походки. Моноклонизация *Escherichia coli*, продуцирующей *curlI*, усиливает патологию α -синуклеина за счет продукции и ассоциации бактериального амилоидного белка. Важно отметить, что люди, придерживающиеся западной диеты, чаще подвержены депрессивным расстройствам [9, 15].

Кетогенная диета (КД), потребление жиров. Кетогенная диета включает продукты с низким содержанием углеводов, умеренным содержанием белка и высоким содержанием жиров. Кетоз возникает из-за β -окисления SCFAs, мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и ПНЖК в печени в отсутствие углеводов и гликогена. Основное различие между КД и диетой с высоким содержанием углеводов заключается в том, что первая способствует выработке кетоновых тел, которые могут выступать в качестве альтернативного источника энергии. В качестве источника энергии кетоновые тела могут напрямую метаболизироваться в ацетил-КоА и подаваться в цикл ТСА, чтобы стимулировать производство энергии или действовать в других направлениях, таких как регулирование активности белка и влияние на транскрипцию генов посредством β -гидроксибутирата для снижения системного воспаления. КД была впервые применена в клинической практике для лечения рефрактерной эпилепсии, предполагалось, что она играет нейропротекторную роль в головном мозге.

Примеры видов бактерий, количество которых увеличивается с помощью кетогенной диеты, включают деградирующие муцин *Akkermansia muciniphilia* и пробиотические *Lactobacillus*, в то время как количество *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio* и *Turicibacter* снижается. Подобное сочетание изменений в составе микробиоты кишечника может привести к возникновению рассеянного склероза [14].

Высокий уровень β -гидроксибутирата (β -hydroxybutyrate, ВНВ), высвобождаемого эпителиальными клетками в просвет кишечника, снижает количество *Bifidobacterium*, которые ингибируют клетки Th-17 и снижает вероятность местного эпителиального воспаления и синдрома проницаемой кишки [12].

Растительная диета. Потребление большого количества неперевариваемых углеводов, таких как клетчатка и резистентный крахмал, снижает общую численность бактерий кишечника, как, например, у африканцев, в рационе которых преобладает растительная пища, кишечная микробиота более изменчива, содержит больше *Prevotella*, чем *Bacteroides*, и производит больше бутирата [13]. С другой стороны, высокое потребление этих углеводов у 49 субъектов с ожирением привело к увеличению богатства генов микробиоты.

Диета, богатая неперевариваемыми углеводами, наиболее последовательно увеличивает количество кишечных бифидобактерий и молочнокислых бактерий. Например, диета с неперевариваемыми углеводами, богатая цельнозерновыми и пшеничными отрубями, связана с увеличением количества кишечных бифидобактерий и лактобацилл. Другие неперевариваемые углеводы, такие как резистентный крахмал и цельнозерновой ячмень, по-видимому, также увеличивают численность *Ruminococcus*, *Eubacterium rectale* и *Roseburia*. Кроме того, было

отмечено, что пребиотики на основе фруктоолигосахаридов (fructooligosaccharides, FOS) и полидекстрозы снижают количество видов *Clostridium* и *Enterococcus*, из чего можно сделать вывод, что потребление клетчатки позволяет снизить риск развития депрессивных расстройств, а также расстройств аутистического спектра [9, 15].

Безглютеновая диета. Исследованиями было доказано, что 30-ти дневная безглютеновая диета уменьшает популяции бифидобактерий и лактобактерий, одновременно увеличивая количество вредных бактерий, в частности энтеробактерий, которые могут еще больше повысить риск заражения условно-патогенными микроорганизмами.

Несмотря на то, что данный вид диеты является лечебным и применяется у больных с целиакией, стоит всё же искать альтернативные варианты или каким-либо образом дорабатывать диету, поскольку изменения в составе кишечной микробиоты, происходящие под влиянием подобного питания, могут приводить к формированию депрессивных состояний [9, 14].

Заключение. Изучение сложных взаимоотношений между человеком и населяющей его микробиотой в настоящее время только начинается, несмотря на то, что взаимосвязь бактерий с ЦНС предполагалась давно. Кишечная микробиота является важной и неотъемлемой частью жизнедеятельности человека, участвуя во всех процессах, происходящих в организме, а потому формирование оптимального состава микробиоты является важной составляющей здоровья, начинать которое необходимо с раннего детства. Не случайно в отчете ВОЗ за 2020 г. впервые был проведен обзор нетрадиционных антимикробных препаратов, в перечень которых вошли микробиом-модулирующие агенты.

Диеты с высоким содержанием жиров и сахара, такие как западная диета, могут привести к увеличению в кишечнике количества микробов, связанных с воспалением. Диеты, богатые пищевыми волокнами, аминокислотами с разветвленной цепью и антиоксидантами, дают увеличение количества пробиотических штаммов, что может снизить риск и улучшить нейро-дегенеративные состояния. Строгие диеты, такие как ограничение калорийности, растительные и кетогенные диеты, как правило, приводят к снижению разнообразия кишечной микробиоты, что в долгосрочной перспективе может привести к дисбактериозу, который является предрасполагающим фактором развития болезней ЦНС.

Таким образом, наиболее оптимальным вариантом рациона питания, который способствует профилактике развития различных заболеваний, является средиземноморская диета, соблюдение которой целесообразно и с экономической точки зрения за счет уменьшения в будущем затрат на лекарственные препараты. О ее пользе для здоровья известно давно, но только в последнее десятилетие благодаря проведенным исследованиям становится понятно, что польза эта связана в том числе и с нормализацией состава кишечной микробиоты, что в итоге улучшает физическое и психическое здоровье, приводит к увеличению продолжительности жизни и снижению риска развития многих заболеваний.

Безусловно, исследования в отношении влияния пищевого рациона на преобладающие и минорные роды и виды микробиоты человека крайне актуальны и нуждаются в продолжении. Понимание механизмов такого влияния может быть ис-

пользовано для манипулирования метаболизмом микробиоты и лечь в основу создания способов не только профилактики, но и лечения целого ряда соматических заболеваний человека, включая нейродегенеративные и онкологические.

Список источников

1. Нилова Л. Ю., Оришак Е. А. Микробиоценозы тела человека: микробиота желудочно-кишечного тракта. Современные методы изучения: учебно-методическое пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016; 40.
2. Hou K., Zhuo-Xun Wu, Xuan-Yu Chen et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7:135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
3. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии; *Журнал микробиологии*, 2013, 2; 112-120.
4. Старовойтова С.А. Обзор международных проектов в области микробной экологии человека и создания пробиотиков. *Журнал «BIOTECHNOLOGIA ACTA»*; Киев, 2013; 6 (3): 121-131.
5. Хмель И.А., Белик А.С., Зайцева Ю.В., и другие. Quorum sensing и коммуникация бактерий. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология.* 2008; 1: 28-35.
6. Крупин Н.О., Козлова Н.С. Влияние кишечной микробиоты на психическое здоровье человека. *Журнал «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения»*, СПб, 2021; 16 (2): 634-643.
7. Sharon G., Segal D., Ringo J. M., Hefetz A., Zilber-Rosenber I. Commensal bacteria play a role in mating preference of *Drosophila melanogaster*; *PNAS* 2010 Now; 107 (46) 20051-20056. doi: 10.1073/pnas.1009906107.
8. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *J Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019 Feb; 17(1): 4-12. doi: 10.1016/j.gpb.2018.02.004.
9. Mills S., Stanton C., Lane J. A., et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients.* 2019 Apr 24; 11(4): 923. doi: 10.3390/nu11040923.
10. Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. Interaction between the Microbiome and Diet: The Hologenome Concept. *J Nutr Food Sci* 2016. doi: 10.4172/2155-9600.1000545
11. Макарова С. Г., Броева М. И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (3): 270-282. doi: 10.15690/pf.v13i3.1577
12. Li Yang Tan, Yeo X. Y., Bae H-G., et al. Association of Gut Microbiome Dysbiosis with Neurodegeneration: Can Gut Microbe-Modifying Diet Prevent or Alleviate the Symptoms of Neurodegenerative Diseases? *Life* 2021; 11(7): 698. doi: 10.3390/life11070698
13. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jul; 28 (28):36967-36983. doi: 10.1007/s11356-021-14593-z. Epub 2021 May 27. PMID: 34043164; PMCID: PMC8155182.
14. Sconieczna-Zydecka K., Marlicz W. Microbiome – The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal. *J Clin Med.* 2018 Dec; 7(12): 521. doi: 10.3390/jcm7120521.
15. Berding K., Vlckova K., Marx W. et al. Diet and the Microbiota–Gut–Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr* 2021; 12(4): 1239–1285. doi: 10.1093/advanced/nmaa181.

Сведения об авторах

Крупин Никита Олегович, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41). E-mail: krupin.yaros@yandex.ru. +79807061466

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41). E-mail: spbkns@gmail.com, +79112104085

УДК614.4

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ В ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРАХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Кузьмина М.В.¹ Ефимова Н.В.^{1,2}

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», Иркутск,

²ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
Ангарск, medecolab@inbox.ru

Аннотация. Изучение ассоциированности заболеваемости органов дыхания, особенно в период пандемии COVID-19 и факторов среды обитания привлекает все большее внимание, однако большинство существующих исследований отличаются высокой степенью вариации результатов. Цель работы – выявить влияние факторов среды обитания на заболеваемость COVID-19 детского населения промышленных центров Иркутской области. Проведена сравнительная оценка ассоциированности основных факторов среды обитания и уровней заболеваемости органов дыхания, в том числе короновиральной инфекции. Выявлены более высокие уровни относительного риска болезней органов дыхания среди населения городов с высоким индексом опасности воздействия на респираторную и иммунную системы. Заболеваемость детского населения городов COVID-19 на субпопуляционном уровне связана с рядом социально-экологических факторов, среди которых можно выделить для старших групп плотность застройки и интенсивность транспортных междугородних потоков, уровень загрязнения атмосферного воздуха, а для дошкольников – климато-географических условий. Таким образом, подтверждена необходимость оптимизации работы органов здравоохранения и усиления мер профилактики в городах с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха.

Ключевые слова: среда обитания, факторы, заболеваемость, болезни органов дыхания, COVID-19, риск

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE INCIDENCE OF CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN THE INDUSTRIAL CENTERS OF THE IRKUTSK REGION

Kuzmina M.V.¹ Efimova N.V.^{1,2}

¹FBUZ "Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region", Irkutsk,

² East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, medecolab@inbox.ru

Abstract. The study of the association of respiratory diseases, especially during the COVID-19 pandemic, and environmental factors is attracting more and more attention. The purpose of the work is to identify the influence of environmental factors on the incidence of COVID-19 in the child population of the industrial centers of the Irkutsk region. An assessment was made of the association between the basic environmental factors and the incidence of respiratory diseases, including coronavirus infection. High levels of relative risk of respiratory diseases were found among the population of cities with a high index of risk of exposure to the respiratory and immune systems. The incidence of COVID-19 in the children's population of cities at the subpopulation level is associated with socio-ecological factors: building density, intensity of intercity transport flows, the level of air pollution, climatic and geographical conditions. Thus, the need to optimize the work of health authorities and strengthen prevention measures in cities with a high level of air pollution has been confirmed.

Keywords: environment, factors, morbidity, respiratory diseases, COVID-19, risk

Введение. Болезни органов дыхания (ОД) традиционно занимают первое место в структуре заболеваемости населения, составляя от 40 до 70% от общего числа обращений [1]. Проведенная ранее оценка рисков здоровью, связанных с химической нагрузкой, на территории Иркутской области показала, что 2/3 населения проживает в условиях высокого и очень высокого загрязнения атмосферного воздуха. Индексы опасности развития патологии органов дыхания в городах Братск, Шелехов, Ангарск в 8-10 раз превышают допустимый уровень [2]. В ряде исследований показано, что риск заболеваемости по классу болезней органов дыхания для населения, подвергающегося воздействию химических примесей, поступающих в приземные слои атмосферного воздуха промышленных центров, значительно выше, чем для жителей неэкспонированных территорий [3,4]. В связи со стремительным развитием пандемии COVID-19 в последние годы внимание к заболеваемости органов дыхания усилилось, однако четкого представления о связи роста заболеваемости и химического загрязнения атмосферного воздуха в настоящее время нет [5-7]. Цель работы – выявить факторы риска заболеваемости COVID-19 детского населения промышленных центров Иркутской области.

Материалы и методы. Исследования проведены по данным социально-гигиенического мониторинга и включали три этапа. Во-первых, была дана оценка индексов опасности, связанных с ингаляционным химическим воздействием на населения, в городах Иркутской области в среднем за 2010-2021 годы в соответствии с Руководством Р2.1.10.1920-04. Во-вторых, изучена заболеваемость органов дыхания для населения Иркутской области по двум группам: дети («0-14 лет» и «15-17 лет»). Были рассчитаны интенсивные показатели на 1000 человек соответствующего возраста и структура заболеваемости органов дыхания по отдельным нозологическим формам и группам согласно учету формы 12. Проведено сравнение за 2020-21 годы и фоновый период (2017-2019 годы) показателей заболеваемости по критерию Фишера и структуры по критерию χ^2 . На третьем этапе проведен расчет относительного риска с 95-процентным доверительным интервалом (RR (CI)) заболеваемости органов дыхания для отдельных возрастных групп детского населения промышленных городов (риск рассчитан относительно данных по заболеваемости в г. Саянске Железногорске-Илимском). Значимыми считали факторы, у которых нижняя граница OR > 1. Для подтверждения статистической

значимости ОР использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, критический уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты. Наиболее высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха отмечены в развитых индустриальных центрах. Отметим, что на всех урбанизированных территориях среднегодовое содержание бенз(а)пирена и взвешенных веществ превышали соответствующие ПДК. Для отдельных территорий можно выделить приоритеты: в г. Иркутске — диоксид азота и формальдегид; в г. Шелехове — фтористый водород; в г. Братске — сероуглерод и фтористый водород; в Саянске – формальдегид. Для промышленных центров характерно многокомпонентное загрязнение, поэтому важное значение имеет изучение системных токсических рисков. В г. Саянске ингаляционный риск для населения связан преимущественно с влиянием выбросов автотранспорта, так как стационарные источники (ОАО «Саянскхимпласт» и ТЭЦ расположены на расстоянии 9 км от селитебной зоны и их выбросы не достигают жилых районов).

Показатели заболеваемости органов дыхания в период пандемии увеличились в группе подростков на 7 % ($p > 0,05$). У детей группы «0-14 лет» первичная заболеваемость статистически значимо снизилась: 1469,7 случаев на 1000 детей в фоновый период, против 1345,0 ‰ – 2020-21 годах ($p < 0,05$). При этом следует отметить произошедшее изменение структуры класса болезней органов дыхания во всех изучаемых группах, что подтверждено критерием χ^2 ($p = 0,000$). В группах детского населения произошло увеличение острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, из них ларингитов в группе «0-14 лет» – в 1,8 и «15-17 лет» – 2,2 раза ($p < 0,05$). В период пандемии наибольший риск заболеваемости органов дыхания отмечен для детского населения г. Шелехова: у подростков $RR = 1,7$ (1,51-1,82). В Ангарске и Братске уровни риска имеют близкие величины. В среднем по Иркутской области статистически значимые риски характерны для подросткового населения $RR = 1,1$ (1,03 – 1,11). Отметим, что у детей возрастной группы 0-14 лет, как во всех рассматриваемых городах, так и в Иркутской области в целом, величины $RR \leq 1$.

Заболеваемость COVID-19 детского населения Иркутской области и отдельных промышленных центров представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Заболеваемость короновиральной инфекцией детского населения Иркутской области (на 1000 чел.)

Территории	Возрастные группы				
	до1 года	0-4 года	5-9 лет	10-14 лет	15-17лет
Иркутская область	59,0±0,5	52,4±0,2	42,0±0,2	71,6±0,2	76,1±0,3
Иркутск	67,1±0,9	66,8±0,4	50,4±0,3	85,9±0,5	100,1±0,7
Ангарск	57,5±1,6	47,2±0,6	36,9±0,5	50,5±0,6	60,8±0,9
Братск	26,7±1,1	29,6±0,5	18,0±0,4	22,6±0,4	30,0±0,6
Саянск	67,0±4,3	55,7±1,6	33,5±1,1	44,4±1,5	37,6±1,7
Свирск	126,7±9,2	39,7±2,2	60,4±2,3	51,9±2,2	56,9±3,4
Шелехов	53,8±2,6	29,6±0,8	28,7±0,7	20,9±0,7	40,6±1,5
Усть- Кут	86,3±4,6	83,6±1,9	65,5±1,5	86,6±1,7	112,2±2,6

Анализ возрастной динамики свидетельствует о росте показателя в среднем по области, что описывается линейным регрессионным уравнением: $y = 10,047x + 35,412$ ($R^2 = 0,65$). Максимальный уровень заболеваемости отмечен в группе 15-17 лет (76,1±0,3 случая на 1000 человек), что статистически значимо выше, чем в группах 5-9 лет и 0-4 года. В отдельных городах возрастной тренд имеет другой характер. Так, в Саянске максимальный показатель в группе детей до года, а затем он снижается ($y = -7,2142x + 69,647$; $R^2 = 0,66$), в Свирске и Шелехове также максимум приходится на первый год жизни, в более старших возрастах происходит снижение заболеваемости практически в 2 раза. Отмечены также и различия в уровне заболеваемости

Относительный риск COVID-19 во всех рассматриваемых городах превышал 1 в возрастных группах 0-1 года, 1-3 года, 5-9 лет (таблица 2). Кроме того в старших возрастных группах (10-14 и 15-17 лет) выявлен статистически значимый риск в центре химической и нефтехимической промышленности – Ангарске – 1,4 [1,2-1,7] и 1,6 [2,1-2,1] соответственно. В Свирске (городе с накопленным химическим воздействием) $OR = 1,5$ [1,07-2,0] у детей 10-14 лет. Следует остановиться на двух городах с наибольшими величинами риска Иркутске и Усть-Куте. В г. Иркутске – административный центр области, относительный риск превышал 1 во всех группах и находился в пределах от 2,4 (в 10-14 лет) до 14,2 (в 1-3 года), что привело к 53 дополнительным случаям на 1000 детского населения (рисунок). В г. Усть-Кут (логистическом центре развития нефтегазовой отрасли на севере Иркутской области) – $OR > 1$ во всех возрастах за исключением группы 10-14 лет и колебался от 3,0 (в 15-17 лет) до 17,7 (в 1-3 года), что привело к 70 дополнительным случаям на 1000 детского населения.

Таблица 2 – Относительный риск с доверительным интервалом (RR (CI)) заболеваемости коронавирусной инфекцией городского детского населения Иркутской области

Города	Возрастные группы				
	0-1 года	1-3	5-9 лет	10-14 лет	15-17 лет
Иркутск	7,7 [2,5-23,9]	14,2 [6,4-31,6]	4,4 [3,1-6,2]	2,4 [2,0-3,0]	2,7 [2,1-3,4]
Ангарск	6,6 [2,1-20,7]	10,8 [4,8-24,3]	3,2 [2,3-4,6]	1,4 [1,2-1,7]	1,6 [2,1-2,1]
Братск	3,0 [0,97-9,7]	5,7 [2,5-12,8]	1,6 [1,1-2,2]	0,6 [0,5-0,8]	0,8 [0,6-1,0]
Саянск	7,6 [2,3-25,1]	11,7 [5,1-26,9]	2,9 [2,0-4,3]	1,2 [0,98-1,6]	1,0 [0,7-1,4]
Шелехов	6,2 [1,9-19,9]	5,9 [2,6-13,5]	2,5 [1,7-3,6]	0,6 [0,4-0,8]	1,1 [0,8-1,5]
Свирск	14,0 [4,4-48,6]	6,8 [2,6-18,0]	5,3 [3,5-7,9]	1,5 [1,07-2,0]	1,5 [0,99-2,4]
Усть-Кут	9,9 [3,1-32,0]	17,7 [7,8-40,1]	5,7 [4,0-8,3]	0,9 [0,7-1,1]	3,0 [2,3-4,0]
Иркутская область	6,8 [2,2-21,0]	11,7 [5,1-25,4]	3,7 [2,6-5,2]	2,0 [1,7-2,4]	2,0 [1,6-2,6]

Минимальное количество «дополнительных случаев» COVID-19 на 1000 населения отмечено в городах Шелехов (23 случая), Саянск (21 случай), Братск (15 случаев). В Иркутске число дополнительных случаев составило 53, а в Усть-Куте – 71случай.

Под наблюдением в связи с подозрением на коронавирусную инфекцию находились в Иркутской области 63,8 детей на 1000 человек в возрасте 0-14 лет

и 62,6 в группе 15-17 лет. Минимальное число детей под наблюдением зарегистрировано в Саянске, Братске и г. Шелехове. Количество контактных лиц в среднем по области составило 229,6 на 1000 детей 0-14 лет и 158,8‰ – подростков. Максимальные показатели отмечены у детей в Ангарске 825,1‰ и Саянске – 393,3‰, минимальный – в г. Шелехове (16,3‰). У подростков максимальные показатели «контактных лиц» зарегистрирован в Свирске -237,8‰, Ангарске и Саянске (20,3,3-203,7‰), а минимальные – в г. Шелехове (78,1 ‰) и Иркутске (52,1‰).

Результаты оценки информативности отдельных факторов в формирование заболеваемости COVID-19 представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Информативность социально-экологических факторов в формировании COVID-19 городских детей

Факторы	Возрастные группы			
	до 1 г	1-3г	11-14л	15-17л
Географическое положение	15	19,9	21,5	21,1
Загрязнение атмосферы	0,2	0,6	2	20,5
Транспортная инфраструктура	10,9	13,9	45,5	39,6
Численность населения	9,1	13	37,7	32,7
Площадь города на 1 чел	8,9	15,1	34,5	36,2
Среднегод. температура	23,9	61,8	33,7	32,2

Для детей 1-года жизни наиболее значимы климато-географические факторы, а минимальное значение имеет уровень загрязнения атмосферного воздуха иммунотропными химическими веществами, что, вероятно, связано с незначительным временем пребывания на воздухе и зависимостью иммунитета от материнского организма. У дошкольников возрастает значимость температурного фактора. У детей старших групп резко увеличивается роль транспортной инфраструктуры и численности населения в городах, что можно объяснить ассоциированностью с количеством возможных контактов не только с членами семьи (это важно и для детей младших групп), но и с посторонними лицами. Интересно отметить, что значимость загрязнения атмосферного воздуха проявляется только у подростков, что возможно отражает накопленный эффект длительного негативного воздействия химических загрязнителей на растущий организм ребенка.

Обсуждение. На территории Иркутской области наиболее высокому риску развития неблагоприятных эффектов подвержена респираторная система жителей городов: Шелехов, в котором индексы опасности для органов дыхания НИ составили 10,5; Братск (НИ = 9,7); Ангарск (НИ = 8,1); Саянск (НИ = 1,3), Иркутск, Свирск, Усть-Кут. У населения этих городов высокому риску были подвержены также иммунная система (НИ входил в интервал [0,8–8,6]), что может снижать защитные силы организма и способствует развитию инфекционных заболеваний [8,9].

Частота заболеваний органов дыхания в период пандемии у детей возрастной группы 0-14 лет, как во всех рассматриваемых городах, так и в Иркутской области в целом снизилась. Вероятно, это связано с тем, что растущий организм детей

более устойчив к воздействию штаммов коронавируса, циркулировавших в 2020 и 2021 годах, что отмечено в некоторых работах [5,9,10]. Кроме того, введенный в РФ дистанционный режим обучения и ограничение социальных контактов, особенно в закрытых помещениях, способствовали сокращению случаев ОРВИ иной этиологии [5]. В то же время зарегистрированы случаи нарушения противоэпидемического режима, приводящие к вспышкам заболеваний среди детского контингента [10-12]. Так в Иркутской области в 2017 году зарегистрировано 176 случаев гриппа ($35,8 \pm 0,03$ случая на 100 тыс. детей), а в 2021 г. – 57 случаев ($11,5 \pm 0,03$ случая на 100 тыс. детей, $p=0,000$) [13]. В группе подростков (15-17 лет) отмечено снижение случаев гриппа ($18,6 \pm 0,05$ случая на 100 тыс. – в 2017 году и $6,1 \pm 0,02$ случая на 100 тыс. – в 2021 году; $p=0,000$). Данный результат отражает хорошую эффективность профилактики респираторных вирусных инфекций меры разобщения коллективов. Роль социальных контактов в распространении инфекционных заболеваний ассоциируется с возрастными особенностями образа жизни [14], что определяет различия в значимости некоторых факторов в эпидемиологии заболеваний, подтвержденные нашими исследованиями.

Выявленные особенности на отдельных территориях, подтверждают мнение о том, что высокое различие уровней заболеваемости по субъектам РФ по группам болезней и отдельным заболеваниям требует дополнительного изучения эпидемиологической ситуации и порядка учета заболеваний с диагнозом, выявленным впервые в жизни [15].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что в период пандемии COVID-19 (2020-2021 годы) при применении профилактических мероприятий наблюдается: снижение заболеваемости по классу болезней органов дыхания у детей 0-14 лет, незначительном росте показателя в группе подростков 15-17 лет; более высокие уровни относительного риска болезней органов дыхания, среди населения городов, атмосферный воздух которых подвержен высокой нагрузке химическими веществами, действующими на респираторную и иммунную системы. Заболеваемость детского населения городов COVID-19 на субпопуляционном уровне связана с рядом социально-экологических факторов, среди которых можно выделить для старших групп плотность застройки и интенсивность транспортных междугородних потоков, уровень загрязнения атмосферного воздуха, а для дошкольников – климато-географических условий

Полученный опыт определяет необходимость усиления мер первичной и вторичной профилактики в промышленных центрах, оптимизации кадрового состава и режимов работы органов здравоохранения как в моменты «волн» инфекции, так и в промежуточные периоды

Список источников

1. Аношкина Е.В., Гаммель И.В., Кононова С.В. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения страны // Медицинский альманах. 2018. № 3 (54). С. 120-123.
2. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Парамонов В.В., Кузьмина М.В., Гребенщикова В.И. // Оценка химического загрязнения и риска для здоровья населения

Иркутской области География и природные ресурсы. 2016. № S6. С. 99-103.

3. Karan A., Ali K., Teelucksingh S., Sakhamuri S. The impact of air pollution on the incidence and mortality of COVID-19. // *Glob Health Res Policy*. 2020. №9. P. 5:39. doi: 10.1186/s41256-020-00167-y.

4. Hutter H.P., Poteser M., Moshammer H., Lemmerer K., Mayer M., Weitensfelder L., Wallner P., Kundi M. Air pollution is associated with COVID-19 incidence and mortality in Vienna, Austria // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. №17(24) P.9275. doi: 10.3390/ijerph17249275.

5. Враков З.А., Ягло В.В. Эпидемиологическая особенность заболеваемости, методы борьбы и профилактики COVID-2019 // *Молодежный инновационный вестник*. 2021. Т. 10. № S1. С. 173-175.

6. Налетов А.В., Греков И.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторных проявлений // *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2020. Т. 5. № 3. С 104-111

7. Huang G., Blangiardo M., Brown P.E., Pirani M. Long-term exposure to air pollution and COVID-19 incidence: A multi-country study // *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2021. 39:100443. doi: 10.1016/j.sste.2021.100443. E

8. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Казакова О.А., Мазунина А.А. Иммуногенетические маркеры у населения южных регионов Сибири, подвергающихся воздействию техногенных факторов // *Якутский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 66, № 2. – С. 53-55.

9. Маснабиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудаева И.В. Риск развития сенсбилизации к экополлютантам у подростков с наследственным химическим грузом // *Анализ риска здоровью*. 2021. № 2. С. 123-131.

10. Irfan O., Tang K., Ariya M., Bhutta A. Epidemiology, characteristics and impact of COVID-19 on children, adolescents and pregnant women // *Pediatric pharmacology*. 2020. Vol. 17. № 4. С 352-359

11. Задорожный А. В., Пшеничная Н. Ю., Углева С.В., Еровиченков А.А., Акимкин В.Г., Малеев В.В., Усенко Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности эпидемического процесса covid-19 в общежитиях в зависимости от типа их планировочного устройства // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20. №4. С.40-47. [https://. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-40-47)

12. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Драчева Н.А., Акимкин В.Г. Вспышка новой коронавирусной инфекции covid-19 в образовательном учреждении Москвы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022. Т. 21. № 1. С. 98-102

13. Ефимова Н.В., Кузьмина М.В. Заболеваемость органов дыхания в период пандемии COVID-19: дополнительные риски в промышленных центрах Иркутской области / *Анализ риска здоровью – 2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. Т.1. С.97-101

14. Шастин А.С., Бушуева Т.В., Газимова В.Г., Обухова Т.Ю., Жданов А.Н. Заболеваемость болезнями органов дыхания в период пандемии новой коронавирусной инфекции covid-19 в Российской Федерации // *Врач*. 2021. Т. 32. № 11. С. 11-17.

15. Mousa A., Winskill P., Watson O. J., Ratmann O., Monod M., Ajell M. et al. Social contact patterns and implications for infectious disease transmission – a systematic review and meta-analysis of contact surveys. // *Elife*. 2021. 25;10:e70294. doi: 10.7554/eLife.70294.

Сведения об авторах

Кузьмина Марина Викторовна, зав. отделом санитарно-эпидемиологических экспертиз, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», Иркутск,
Ефимова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор, врач по общей гигиене органа инспекции отдела санитарно-эпидемиологических экспертиз, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований ФГБНУ ВСИМЭИ 89148921947. medecolab@inbox.ru

УДК 616.314.3-004

**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ
 К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

Малышев М.Е.^{1,2}, Швецов М.М.³, Иорданишвили А.К.^{4,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ ООО «Медицинские услуги», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴ Федеральное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. В дентальной имплантологии прикладное значение имеют исследования, результаты которого будут характеризовать состояние мукозального иммунитета у пациентов с постковидным синдромом и, при необходимости, оптимизировать его показатели в целях дентальной имплантации. Целью данного исследования была оценка мукозального иммунитета у пациентов с постковидным синдромом и оптимизировать его в целях дальнейшей дентальной имплантации. Изучено состояние мукозального иммунитета у 62 (19 мужчин и 43 женщины) пациентов с постковидным синдромом и 19 (5 мужчин и 14 женщин) человек пожилого возраста, которые не болели ранее новой коронавирусной инфекцией; оценено влияние иммуномодулятора на мукозальный иммунитет у пациентов с постковидным синдромом. У пациентов с постковидным синдромом выявлялись признаки снижения иммунитета и повышения воспалительной реакции в ротовой полости, о чем свидетельствовало достоверное снижение секреторного иммуноглобулина А с одновременным повышением провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодулятора спустя 2 месяца от начала его применения достоверно приводило к нормализации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со сдвигом в сторону уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-8 и IL-6) в слюнной жидкости пациентов. Также отмечено повышение синтеза sIgA. Пациентам, страдающим постковидным синдромом целесообразно выполнять дентальную имплантацию спустя 2 месяца от начала приема иммуномодулятора, когда нормализуются основные показатели мукозального

иммунитета полости рта, что важно в профилактике воспалительных осложнений дентальной имплантации в послеоперационном и отдаленном периодах.

Ключевые слова: дентальная имплантация, дефекты зубных рядов, постковидный синдром, иммуномодулирующая терапия, иммуноглобулины, цитокины, слизистая оболочка полости рта.

POSTCOVID SYNDROME: FEATURES OF PREPARATION FOR DENTAL IMPLANTATION

M.E. Malyshev^{1,2}, M.M. Shvetsov³, A.K. Jordanishvili^{4,5}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, "St. Petersburg State University" St. Petersburg, Russian Federation;

² State Budgetary Institution "St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russian Federation;

³ OOO "Medical services", St. Petersburg, Russian Federation;

⁴ Federal Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after CM. Kirov" of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;

⁵ St. Petersburg Medical-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In dental implantology, studies are of applied importance, the results of which will characterize the state of mucosal immunity in patients with postcovid syndrome and, if necessary, optimize its indicators for dental implantation. The aim of this study was to evaluate mucosal immunity in patients with postcovid syndrome and optimize it for further dental implantation. The state of mucosal immunity was studied in 62 (19 men and 43 women) patients with postcovid syndrome and 19 (5 men and 14 women) elderly people who had not previously had a new coronavirus infection; the effect of an immunomodulator on mucosal immunity in patients with postcovid syndrome was evaluated. In patients with postcovid syndrome, signs of decreased immunity and increased inflammatory response in the oral cavity were revealed, as evidenced by a significant decrease in secretory immunoglobulin A with a simultaneous increase in proinflammatory cytokines. The use of the immunomodulator 2 months after the start of its use significantly led to normalization of the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines with a shift towards a decrease in the concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-8 and IL-6) in the salivary fluid of patients. An increase in sIgA synthesis was also noted. It is advisable for patients suffering from postcovid syndrome to perform dental implantation 2 months after the start of taking the immunomodulator, when the main indicators of mucosal immunity of the oral cavity are normalized, which is important in the prevention of inflammatory complications of dental implantation in the postoperative and long-term periods.

Keywords: dental implantation, dentition defects, postcovid syndrome, immunomodulatory therapy, immunoglobulins, cytokines, oral mucosa.

Введение

В последнем квартале 2019 г. в Китайской Народной Республике был выявлен первый случай заболевания пациента новой коронавирусной инфекцией. Распространение этой инфекционной патологии по всем странам мира уже к марту 2020 г. привело к пандемии [1]. Группой риска тяжелого течения, а также смерти от COVID-19 стали люди пожилого и старческого возраста, которые имеют сопутствующие соматические заболевания, особенно в стадии декомпенсации или мультиморбидность [2]. Именно люди этих возрастных групп часто нуждаются

в восстановлении целостности зубных рядов с помощью зубных протезов из-за потери естественных зубов [3, 4].

Пандемия COVID-19 привела к невозможности оказания плановой стоматологической помощи, в том числе дентальной имплантации и выполнении зубного протезирования из-за карантинных мероприятий [5]. Клинический опыт показал, что около 20% людей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, могут страдать от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 и более недель. Это состояние было названо – постковидным синдромом, который был внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10) в формулировке «Post COVID-19 condition». Некоторые специалисты стали называть данный синдром как «Long Covid» [6].

Врачам стоматологам-хирургам, а также челюстно-лицевым хирургам важно знание сроков осуществления дентальной имплантации у пациентов, страдающих постковидным синдромом. Главным в реализации этой процедуры должно быть отсутствие воспалительных процессов в полости рта, а также оптимальные показатели мукозального иммунитета. Поэтому представляется необходимым проведение исследования, результаты которого будут характеризовать состояние мукозального иммунитета у пациентов с постковидным синдромом и, при необходимости, оптимизировать его показатели в целях дентальной имплантации.

Цель работы – оценить мукозальный иммунитет у пациентов с постковидным синдромом и оптимизировать его в целях дальнейшей дентальной имплантации.

Материал и методы. В ходе исследования изучено состояние мукозального иммунитета у 62 (19 мужчин и 43 женщины) пациентов с постковидным синдромом и 19 (5 мужчин и 14 женщин) человек пожилого возраста, которые не болели ранее новой коронавирусной инфекцией (1 группа исследования, контрольная). Полость рта, у них ранее была санирована, и пациенты планировали восстановить целостность своих зубных рядов различными конструкциями зубных протезов с использованием дентальных имплантатов. Все пациенты, перенесшие не позднее 2 месяцев, перед их обследованием новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести были разделены на 2 группы. Во 2 группу вошли 35 чел., которым на протяжении 3 месяцев от начала исследования ежемесячно определяли показатели мукозального иммунитета. В 3 группу, которую составили 27 чел., после определения исходных показателей мукозального иммунитета назначали к применению иммуномодулирующее средство «Ликопид» по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 суток. После этого у них также определяли в течение 3 месяцев показатели мукозального иммунитета.

Материалом для изучения мукозального иммунитета служила слюна пациентов. Забор слюны проводили утром с 9.00 до 10.00. Перед сбором слюны пациент полоскал ротовую полость 100 мл теплого, бледно-розового раствора марганцевого кислого калия. После этого в течение последующих 10-15 минут больной собирал слюну в сухую пробирку в количестве около 7 мл. Содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA), провоспалительных (интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- α (TNF α) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия).

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан на персональном компьютере с использованием специализированного пакета для статистического анализа – «Statistica for Windows v. 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение. При первичном обследовании у пациентов 2 и 3 групп исследования, концентрация секреторного иммуноглобулина А достоверно отличалась от аналогичного показателя, полученного в группе пациентов 1 (контрольной) группы исследования ($p \leq 0,001$). Так, если у пациентов 1 группы значение секреторного иммуноглобулина А в слюне составляло в среднем $0,72 \pm 0,12$ г/л, то у пациентов 2 и 3 групп исследования, соответственно, $0,35 \pm 0,12$ г/л и $0,34 \pm 0,13$ г/л. Среди пациентов 2 и 3 группы достоверного отличия показателей полученных в начале исследования не получено ($p \geq 0,05$). Если у пациентов 2 группы на протяжении 2 месяцев исследования достоверных положительных изменений в концентрации секреторного иммуноглобулина А не отмечено (табл. 1), то у пациентов 3 группы, принимавших иммуномодулятор, через месяц от начала обследования, отмечена достоверная положительная динамика рассматриваемого показателя, а через 2 месяца определены практически оптимальные показатели концентрации секреторного иммуноглобулина А (табл. 1), что показывает целесообразность использования иммуномодулятора для нормализации мукозального иммунитета.

Таблица 1 – Концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне у пожилых людей, обследуемых групп

Группы пациентов	sIgA(r/n)/sIgA(g/l)
1 группа: контрольная	$0,72 \pm 0,12\#$
2 группа: начало исследования / через 1 месяц от первого обследования (в числителе) / через 2 месяца после первого обследования (в знаменателе)	$0,35 \pm 0,12^1 / 0,36 \pm 0,12\#^1 / 0,39 \pm 0,09^1$
3 группа: начало исследования / через месяц от первого обследования (в числителе) / через 2 месяца после первого обследования (в знаменателе)	$0,34 \pm 0,13^1 / 0,47 \pm 0,10^*\#^1 / 0,69 \pm 0,11^*\#$

*- достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с контрольной группой

– достоверно по сравнению с группой сравнения (сравниваются 2 и 3 группы)

Нормализация уровня sIgA свидетельствует о повышении иммунитета ротовой полости, что способствует снижению вероятности колонизации эпителия слизистой патогенными и условно патогенными микроорганизмами и, таким образом, способствует профилактике воспалительных заболеваний ротовой полости, в том числе мукозита, а в последующем и периимплантита.

Уровень воспаления в ротовой полости определяется путем измерения концентрации воспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюнной жидкости. Так, например, провоспалительные цитокины (TNF- α и IL-1 β), продуцируемые, в основном, клетками моноцитарно-макрофагального ряда, инициируют острую воспалительную реакцию хозяина, способствуют повышению экспрессии молекул адгезии на эндотелии и способствуют разрушению тканей пародонта, путем активации остеокластов, ответственных за резорбцию кости [7, 8], что важно в дентальной имплантологии. Результаты исследования концентрации провоспали-

тельных цитокинов в слюне (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) в начале исследования, а также спустя 1 и 2 месяца, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Концентрация провоспалительных цитокинов в слюне пациентов обследуемых групп

Группы пациентов	IL-1 β (нг/мл)/ IL-1 β (пг/мл)	IL-6 (нг/мл)/ IL-6 (пг/мл)	IL-8 (нг/мл)/ IL-8 (пг/мл)	TNF α (нг/мл)/ TNF α (пг/мл)
1 группа: контрольная	10,2 \pm 1,5	9,5 \pm 3,2	424 \pm 34	4,2 \pm 2,1
2 группа: начало исследования / через 1 месяц от первого обследования / через 2 месяца после первого обследования (в знаменателе)	19,7 \pm 3,8 ¹ / 18,9 \pm 3,8# / 15,2 \pm 2,7#	34,2 \pm 4,2 ¹ / 26,5 \pm 4,2# / 23,5 \pm 2,5*#	1121 \pm 85 ¹ / 1105 \pm 85# / 878 \pm 33#	9,2 \pm 2,8 ¹ / 8,9 \pm 2,8# / 8,3 \pm 2,9#
3 группа: начало исследования / через месяц от первого обследования / через 2 месяца после первого обследования	19,5 \pm 3,6 ¹ / 18,6 \pm 3,7# / 12,1 \pm 1,9*	32,7 \pm 4,2 ¹ / 21,6 \pm 2,5# / 12,4 \pm 2,0* ¹	1119 \pm 82 ¹ / 921 \pm 85# / 519 \pm 43* ¹	10,2 \pm 2,8 ¹ / 8,2 \pm 1,3# / 6,6 \pm 16#

* - достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с контрольной группой

– достоверно по сравнению с группой сравнения (сравниваются 2 и 3 группы)

Необходимо отметить, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, отмечаются повышенные концентрации всех исследованных провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$). Через 1 месяц после использования иммуномодулятора в слюне у пациентов 3 группы была отмечена положительная динамика в снижении концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8, которая максимальной была к окончанию исследования, то есть спустя 2 месяца от его начала (табл. 2), в то время как у пациентов 2 группы было отмечено только снижение концентрации IL-6, а уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов в слюне оставались достоверно повышенными по сравнению с группой пациентов, которая не болела новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ($p < 0,05$). Это свидетельствует о продолжающейся воспалительной активности в полости рта у пациентов 2 группы на протяжении всего исследования, что важно учитывать при планировании выполнении им дентальной имплантации.

Содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-4, IL-10) в слюнной жидкости приведено в таблице 3.

Следует отметить, что данные цитокины поддерживают необходимый баланс в развитии воспаления путем усиления негативного контроля и усиления репарационных процессов [9, 10]. В нашем исследовании, у пациентов с постковидным синдромом, было отмечено достоверное повышение концентрации RAIL и IL-10 в слюнной жидкости, по сравнению с нормой. Использование иммуномодулятора ликопида существенно приводило к снижению содержания в слюне IL-10, тогда как влияния на уровень IL-4 отмечено не было.

Заключение

Таким образом, у всех пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, отмечались изменения со мукозального иммунитета при отсутствии видимой воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки

Таблица 3 – Концентрация противовоспалительных цитокинов в слюне пациентов исследуемых групп

Группы пациентов	RAIL (пг/мл)/ RAIL (pg/ml)	IL-4 (пг/мл)/ IL-4 (pg/ml)	IL-10(пг/мл)/ IL-10(pg/ml)
1 группа: контрольная	3,4±0,5	12,3±3,3	12,2±1,3
2 группа: начало исследования / через 1 месяц от первого обследования / через 2 месяца после первого обследования (в знаменателе)	16,8±3,6 ¹ / 12,1±2,6 ¹ # / 10,1±2,7#	10,6±2,1 / 11,5±3,2 / 11,5±3,2	43,2±9,4 ¹ / 32,3±8,6 ¹ # / 28,2±7,3 ^{*1} # /
3 группа: начало исследования / через месяц от первого обследования / через 2 месяца после первого обследования	16,9±3,8 ¹ / 8,5±2,8 ¹ #* / 4,5±1,7#*	10,4±2,3 / 10,8±2,5 / 11,5±3,2	43,2±9,4 ¹ / 30,2±7,8 ^{*1} # / 17,1±8,4 ^{*1} #

*- достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с контрольной группой

– достоверно по сравнению с группой сравнения (сравниваются 2 и 3 группы)

полости рта. У пациентов с постковидным синдромом выявлялись признаки снижения иммунитета и повышения воспалительной реакции в ротовой полости, о чем свидетельствовало достоверное снижение секреторного иммуноглобулина А с одновременным повышением провоспалительных цитокинов. Применение иммуномодулятора спустя 2 месяца от начала его применения **достоверно** приводило к нормализации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со сдвигом в сторону уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-8 и IL-6) в слюнной жидкости пациентов. Также отмечено повышение синтеза sIgA как основного компонента противобактериального иммунитета слизистых оболочек, что патогенетически важно для подготовки пациентов к дентальной имплантации. На основании проведенного клинико-лабораторного исследования следует сделать вывод, что пациентам, страдающим постковидным синдромом целесообразно выполнять дентальную имплантацию спустя 2 месяца от начала приема иммуномодулятора, когда нормализуются основные показатели мукозального иммунитета полости рта, что важно в профилактике воспалительных осложнений дентальной имплантации, как в послеоперационном, так и ближайшем и отдаленном периодах после установки дентальных имплантатов.

Список источников

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина – 2020. – Т. 6, No2. – С. 8-30.
2. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020;11(2): 60–80. doi:10.17816/clinpract34851
3. Иорданишвили А.К. Пародонтология. СПб.: Человек, 2020. 220 с.
4. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. СПб.: Человек, 2019. 348 с.
5. Иорданишвили А.К., Солдатов С.В., Рыжак Г.А., Солдатова Л.Н. Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте.-СПб.: МАНЭБ – Нордмедиздат, 2011.- 128 с.

6. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология. 2017. № 2. С. 13–15.
7. Швецов М.М., Малышев М.Е., Иорданишвили А.К. Возможности отечественных индивидуальных средств ухода за полостью рта в устранении стоматологических проявлений последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинский алфавит. 2022;(2):25-29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-2-25-29>
8. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805
9. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Иммунные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Успехи геронтологии. 2015. Т.28. №2. С. 294-298.
10. Малышев М.Е., Петров А.А., Иорданишвили А.К. Оценка противогерпетической активности зубной пасты с растительными компонентами и ополаскивателей при лечении хронического генерализованного пародонтита // Пародонтология. 2020. Т.25. №2. С. 141-147.
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020)». МЗ РФ. – М., 2020. –227 с. – URL:[https://static- 0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf).
12. Gopal J., Muthu M,*, Diby P., Kim D.H., Chun S.Bactericidal activity of green tea extracts: the importance of catechin containing nano particles. Sci. Rep. (2016).6, 19710; <https://doi.org/10.1038/srep19710>].
13. Masopust D, Soerens AG. Tissue-Resident T Cells and Other Resident Leukocytes. Annu Rev Immunol. 2019;37:521-546. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053214
14. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021;184(4):861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
15. Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F., Finkin S., Viant C., Gaebler C., Cipolla M., Hoffman H.-H., Oliveira T.Y., Oren D.A. Enhanced SARS-CoV-2 Neutralization by Secretory IgA in vitro. bioRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.09.09.288555.

Сведения об авторах

Иорданишвили Андрей Константинович, д.м.н., профессор, главный ученый секретарь Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник Центра стоматологического образования – зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Медико-социального института, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Малышев Михаил Евгеньевич, д.б.н., заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Швецов Михаил Максимович, член-корреспондент Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, врач-стоматолог-хирург, ООО «Медицинские услуги», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

УДК 616.31

ПУЛЬПИТЫ ЗУБОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

Митрофанов А.А., Иорданишвили А.К., Пузин И.В.

Лечебно-реабилитационный центр Главного центра обеспечения деятельности Федеральной службы войск национальной гвардии Российской Федерации, Москва
ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Аннотация. Общая численность лиц, страдающих сахарным диабетом в России составляет 4 584 575 (3,12% населения), из них на основную массу приходится сахарный диабет 2 типа – 4,24 млн. С 2000 г. численность пациентов с сахарным диабетом в РФ выросла в 2,2 раза. По мнению ВОЗ, развитие сахарного диабета к 2030 году так же приведёт к двукратному увеличению количества больных. В большинстве случаев (80-97%) развивается сахарный диабет 2-го типа. Важно отметить, что на одного пациента с установленным диагнозом данного заболевания приходится один с недиагностированной болезнью. Существуют данные о том, что каждый двадцать третий – двадцать девятый пациент стоматологической клиники болеет сахарным диабетом. Тем не менее, по данным проведённого опроса пятидесяти врачей-стоматологов, было установлено, что только каждый четвёртый респондент спрашивал о наличии эндокринных заболеваний у пациентов. Среди же пациентов лишь шестнадцать процентов регулярно обращались к врачу стоматологу, остальные – «от случая к случаю». На ряду с сахарным диабетом, гипертоническая болезнь так же является одним из наиболее распространённых хронических неспецифических заболеваний. Доступные статистические данные указывают на то, что в России гипертонией страдают не менее 40% населения. Гипертоническая болезнь является основной причиной смертности не только у пациентов, страдающих сахарным диабетом, но и в популяции в целом. Учитывая свыше 200 миллионов ежегодных обращений к стоматологу, доля которых по поводу различных форм пульпитов составляет от 14 до 20%, становится очевидным объём пациентов, страдающих сахарным диабетом и гипертонической болезнью, и посещающих врача-стоматолога на повседневном приёме. Именно поэтому на первый план и выступает актуальность изучения особенностей клинических проявлений и морфофункционального состояния пульпы при её воспалении у лиц с данной сопутствующей патологией. Учитывая наличие хронических заболеваний и чётко представляя течение патологических процессов в пульпе при различных её состояниях, появится возможность индивидуального подхода к лечению различных форм пульпитов, выбора максимально эффективного способа терапии и скорейшего купирования клинических проявлений.

Ключевые слова: пульпит, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, морфологический анализ.

PULPITIS AND FEATURES OF THEIR MANIFESTATION IN DIABETES MELLITUS AND HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

Mitrofanov A.A., Iordanishvili A.K., Puzin I.V.

Treatment and Rehabilitation Center of the main Center for ensuring the activities of the Federal Service of the National Guard Troops of the Russian Federation, Moscow
Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Abstract. The total number of people suffering from diabetes in Russia is 4,584,575 (3.12% of the population), of which type 2 diabetes accounts for the bulk – 4.24 million. Since 2000, the number of patients with diabetes mellitus in the Russian Federation has increased 2.2 times. According to WHO, the development of diabetes mellitus by 2030 will also lead to a twofold increase in the number of patients? In most cases (80-97%), type 2 diabetes mellitus develops. It is important to note that for one patient with an established diagnosis of this disease, there is one with an undiagnosed disease. There is evidence that every twenty-third to twenty-ninth patient of a dental clinic has diabetes mellitus. Nevertheless, according to a survey of fifty dentists, it was found that only one in four respondents asked about the presence of endocrine diseases in patients. Among the patients, only sixteen percent regularly went to the dentist, the rest – “on a case-by-case basis.” Along with diabetes mellitus, hypertension is also one of the most common chronic nonspecific diseases. Available statistics indicate that at least 40% of the population in Russia suffer from hypertension. Hypertension is the main cause of death not only in patients with diabetes mellitus, but also in the general population. Considering over 200 million annual visits to the dentist, the proportion of which for various forms of pulpitis ranges from 14 to 20%, it becomes obvious the volume of patients suffering from diabetes mellitus and hypertension, and visiting a dentist on a daily basis. That is why the relevance of studying the features of clinical manifestations and morph functional state of the pulp in its inflammation in persons with this concomitant pathology comes to the fore. Taking into account the presence of chronic diseases and clearly representing the course of pathological processes in the pulp in its various conditions, it will be possible to take an individual approach to the treatment of various forms of pulpitis, choosing the most effective method of therapy and the earliest relief of clinical manifestations.

Keywords: pulpitis, diabetes mellitus, hypertension, morphological analysis.

Введение

В стоматологической практике широко используются различные способы лечения пульпитов. Недостаточно выраженная их эффективность, у лиц, страдающих сопутствующими заболеваниями в виде сахарного диабета и гипертонической болезни, является существенной проблемой современной стоматологии, так как известно, что у данной категории пациентов есть нарушения, связанные не только с процессами метаболизма, но и изменением пластической и трофической функций тканей. Так же данные заболевания влияют не только на функции иммунной системы, но и существенно снижают реактивность всего организма [1, 2]. Именно поэтому исследование пульпы с помощью доступных морфологических методов, оценка порога её возбудимости, пульпарного кровотока и состояния сосудов, у лиц, имеющих сахарный диабет и гипертоническую болезнь, представляет высокий практический интерес в терапевтической стоматологии. По данным литературы

[3], воспалительные процессы в пульпе и, как следствие, в околозубных тканях, довольно часто заканчиваются преждевременной утратой зубов и негативно влияют на организм в целом, что требует своевременного обращения к стоматологу с целью подбора оптимального способа лечения, основанного на показателях патоморфологических, физиологических и генетических процессов в данных тканях. Воспаление пульпы ведёт к серьёзным патологическим процессам в околопульпарном дентине, которые проявляются дистрофическими изменениями и некрозом в одонтоблестах, а, следовательно, способствует образованию участков скопления микрофлоры, которая проникает в апикальные ткани по множественным дентинным каналам [4]. Именно поэтому для выбора максимально рационального варианта лечения появляется необходимость в знании объёма изменений на патоморфологическом и функциональном уровнях, при различных формах пульпитов, с учётом сопутствующей соматической патологии. Знание этих особенностей позволит максимально дополнить данные о патогенезе форм пульпитов, усовершенствовать имеющиеся способы лечения, а, следовательно, и увеличить число положительных клинических исходов. Врачи-стоматологи, на данный момент, не располагают достаточным арсеналом современных методик диагностики, позволяющих подробно исследовать функциональное состояние пульпы зуба. Стоматологию на современном этапе развития можно охарактеризовать как, находящуюся на стадии поиска максимально перспективных диагностических методов. Пульпит довольно распространённое заболевание, а сложный и трудоёмкий алгоритм лечения, связанный с большим процентом некачественной терапии и всевозможных осложнений, является социально значимым. Анализируя данные литературы, становятся видны всевозможные варианты трактовки исхода различных методов терапии пульпитов, так как схожие ситуации, возникшие в ходе лечения, различные исследователи отнесли как к осложнениям, так и к неудачам [5]. Мы придерживаемся мнения, что рост качественной терапии пульпитов идёт параллельно с разработкой новых методов, оптимизирующих лечение, основанных на изучении патофизиологических аспектов воспаления пульпы, а также факторах, которые влияют на прогноз заболевания после воздействия доступными лекарственными средствами. В пульпе зуба соматически здоровых пациентов изучены различные изменения, вакуолизация слоя одонтобластов, сетчатая дистрофия, фиброз корневой её части. Однако подробный анализ состояния пульпы у пациентов, имеющих сахарный диабет и гипертоническую болезнь, проведён недостаточно. Перспективность гистологического исследования пульпы зуба уже показана в ряде работ [6,7]. Наряду с этим, количество сведений о частоте возникновения различных форм пульпитов, как и о формах патологических процессов у данной категории пациентов довольно малочисленны. В доступной литературе мы не встретили работ, посвящённых подробному изучению данного вопроса. Этим и объясняется необходимость работы в этом направлении. Изучение морфологии пульпитов даёт понимание о реакции пульпы при воспалении. В рассмотрении структуры волокон и основного вещества соединительной ткани пульпы зуба человека делаются пока лишь первые шаги, а попытки «выхода» за пределы клеток пульпы в окружающую их «среду» описаны в единичных работах [8].

Цель. Проведение подробного анализа литературных источников, освещающих методы оценки жизнеспособности пульпы, изменения пульпы зуба при различных соматических состояниях организма, в частности при сахарном диабете и гипертонической болезни.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ научной литературы и литературных данных (статьи, серии случаев, систематические обзоры, мета-анализы), посвящённых методикам диагностики жизнеспособности пульпы, изменениям пульпы зуба при её воспалении с учётом различных соматических состояний организма, таких как сахарной диабет и гипертоническая болезнь.

Методы оценки жизнеспособности пульпы зуба

На данный момент достаточно известны методы, дающие возможность диагностировать витальность пульпы. Ряд зарубежных коллег используют при этом лазерную доплерофлоуметрию. Минусом считается не возможность регистрации кровотока в корневой пульпе, так как доказана его эффективность только в коронковой части [9]. Так же получил распространение метод – электроодонтодиагностики, за счёт стимуляции пульпы при прохождении через неё электрического тока. Подтверждено, что электровозбудимость пульпы интактных зубов регистрируется в пределах от 2 до 20 мкА и зависит от их групповой принадлежности, наличия сопутствующих заболеваний и возрастных изменений [10]. Так же в ходе проведённого анализа электровозбудимости пульпы, было выявлено, что при наличии у пациентов гипертонической болезни регистрировалось повышение уровня электровозбудимости пульпы, но в основном в жевательной группе зубов [11]. При этом не был отражён вариационный ряд этих показателей, подтверждающий достаточный объём исследований. Учитывая имеющиеся данные, необходимо учитывать наличие соматических заболеваний, и сопровождать классические методы лечения глубокого кариеса и пульпита профилактическими мероприятиями, направленными на улучшение трофики пульпы и снижение неблагоприятных исходов лечения, связанных с сопутствующей патологией. Отсутствуют так же объективные данные об изменении порога электровозбудимости пульпы у лиц, страдающих сахарным диабетом. В данное время основываясь на экспериментальных исследованиях обоснована эффективность реодентографического метода, который позволяет оценить состояние гемодинамики в пульпе во время амбулаторного приёма. Основываясь на проведённых исследованиях морфологии и реодентографии пульпы [12] были выявлены реографические показатели кариеса и пульпитов. При помощи реодентографии так же проведено исследование сосудистой реакции в пульпе на биологический метод лечения пульпита. Это и подтолкнуло к применению реодентографии при изучении реакции пульпы на пломбирование полостей различными пломбировочными материалами [13]. С помощью реодентографии можно оценить реакцию пульпы при непосредственном воздействии на конкретный зуб. В современных условиях, наряду с необходимостью контроля кровотока во всех тканях нашего организма, появилась возможность регистрации гемодинамики в пульпе зубов, посредством ультразвуковой доплерографии. Ряд авторов уже проводили контроль гемодинамики пульпы [14], но нет сведений касающихся критериев оценки состояния её кровотока при патологических состояниях. Также

отсутствуют сведения о соответствующих изменениях сосудов пульпы у лиц, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Отсутствие стандартных методов диагностики и контроля функционального состояния пульпы с учётом сопутствующей патологии ограничивает возможности внедрения в практику прогрессивных методик терапии пульпитов у данной категории пациентов. Исследователи утверждают, что соматическая патология заметно изменяет состояние пульпы [15]. Для подтверждения данного факта и необходимы морфологические исследования, оценка показателей электровозбудимости и гемодинамики кровотока пульпы зубов у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания.

Изменения пульпы зуба при различных соматических состояниях организма

Связь между соматической патологией и органами полости рта обусловлена нарушением гемодинамики, метаболизма, иммунологическими и нейрорегуляторными нарушениями в организме. Через год после постановки диагноза сахарный диабет 2 типа, по имеющимся данным [16], практически сто процентов пациентов имеют явные симптомы воспаления пародонта. К явным осложнениям сахарного диабета 2 типа относят заболевания, сказывающиеся на глазах, почках, нижних конечностях, центральной и периферической нервной системе. Так же поражения органов вызывают микроангиопатия и стойкие изменения нервных стволов. Заболевания ротовой полости при этом к осложнениям диабета не относятся. Состояние пульпы достоверно изучено при многих общесоматических патологических состояниях. Многочисленные данные о физиологии пульпы подтверждают, что она имеет мощные приспособительные реакции, способна реагировать на раздражители местного и общего характера. Данный факт позволяет ей принимать участие в процессах борьбы с патологическими агентами. Пульпа чувствительна ко всем патологическим процессам, происходящим в организме. Она может остро реагировать как на инфекционные заболевания, так и на нарушение функций паразитовидных желёз и авитаминоз [17]. Наиболее распространёнными проявлениями нарушения обмена веществ в пульпе являются присутствие петрификатов и атрофия. Эти процессы часто наблюдаются при атеросклерозе, гипертонической болезни, пародонтитах и патологической стираемости зубов [18]. Изменения в пульпе, вызванные тканевой гипоксией, характерны для лиц, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания [19]. Эти изменения чаще вызывает микроангиопатия, характерная для данной группы пациентов. Это сопровождается процессами редуцирования капилляров, их атрофией и гиалинозом артериол. Жировая и вакуольная дистрофии преобладают в одонтобластиках. Присутствие склероза и петрификации характерны для корневой пульпы. Наличие остеопороза так же характерно и для диабета. Декомпенсация диабета, повышение уровня сахара, увеличение потребности в сахароснижающих препаратах обуславливают длительность течения пародонтита. Отёк, гиперемия дёсен, их кровоточивость, появление патологических зубодесневых карманов и межзубных промежутков, гнойного отделяемого, наличие неприятного запаха изо рта, неприятного привкуса, и, в конечном итоге, потеря зубов – характеризует поздние стадии пародонтита. На кровоточивость дёсен во время чистки зубов не

всегда обращает внимание больной диабетом, однако это опасный признак развития пародонтита. Жалобы на сухость во рту, вследствие ксеростомии, один из ранних признаков проявления сахарного диабета в полости рта, так как у больных диабетом состав и свойства ротовой жидкости имеют отличия от таковых у здоровых людей. Ещё один характерный признак изменения состава ротовой жидкости, содержание глюкозы на порядок выше, что явно снижает кариесрезистентность. Доказана зависимость объёма глюкозы в ротовой жидкости от её количества в крови [20]. Наряду с лицами, имеющими сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, тканевая гипоксия, влияющая на реактивность пульпы, характерна и для пациентов, имеющих в анамнезе дыхательную недостаточность и патологию лёгких. Но гиалиноз артериол, при этом, встречается достаточно редко. При наличии же у пациентов ревматизма, изменения пульпы связаны со склерозом и инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и плазмочитами. При этом протекают процессы эндоваскулита и пролиферации эндотелия, за счёт иммунных комплексов, циркулирующих в крови. Так же регистрируются локальные соединительнотканые дезорганизации и хемотаксис нейтрофилов, за счёт участия компонентов, фиксированных в тканях. Одонтобласты подвергаются как дистрофии, так и атрофии. У пациентов, имеющих в анамнезе почечную недостаточность, часто наблюдается смена вакуольной дистрофии одонтобластов процессом клеточной атрофии [21]. Вид сопутствующей патологии при заболеваниях эндокринной системы диктует и характер соответствующих изменений. Известно, что сахарный диабет способствует не только нарушениям в микроциркуляторном русле пульпы в виде образования ложных аневризм и запуска процесса гиалиноза, но и вызывает атрофию и дистрофию одонтобластов. Дефицит витамина С, в свою очередь, вызывает дегенерацию периферического слоя пульпы. При наличии авитаминоза, появляются ложные микрокисты с серозным содержимым, диапедезные кровоизлияния, полнокровие, что, в свою очередь, снижает реактивность самой пульпы. Недостаток витамина А и D замедляет процессы дентинообразования [22]. У пациентов с онкологическими заболеваниями так же наблюдаются процессы атрофии и дистрофии клеток-одонтобластов, но они обусловлены раковой интоксикацией и кахексией. При гемобластозах в пульпе выявляются специфические лейкозные клетки. У данных пациентов появляются мелкие кровоизлияния в коронковой пульпе при прогрессирующем геморрагическом синдроме. Подавление обменных процессов за счёт нарушения белкового синтеза и замедления процессов репарации, так же свойственно для сахарного диабета. Вскрывается несоответствие наличия капиллярной сети высокого уровня организации потенциалу дренажной системы пульпы при её воспалении [23]. Имеющиеся данные диктуют нам необходимость в более тщательном изучении состояния пульпы у пациентов, страдающих сопутствующей соматической патологией.

Патологические изменения тканей пульпы при сахарном диабете

Сахарный диабет не щадит органы и системы, являясь одним из наиболее распространённых заболеваний цивилизации. Он является причиной нарушения углеводного, белкового, жирового и минерального обменов. Следовательно, нарушение связи белкового и минерального компонентов эмали приводят к снижению резистентности и нарушению специфической и неспецифической

защиты, что увеличивает вероятность появления кариозного процесса [24]. Пульпа выполняет очень важные функции, участвуя в жизнедеятельности тканей пародонта и зуба в целом. Являясь примером необыкновенного анатомического образования, она чётко реагирует на все негативные внешние и внутренние факторы, в том числе на различные заболевания. Но она бессильна перед таким заболеванием как сахарный диабет. В настоящее время практикующие врачи не всегда обращают внимание на изменение пульпы при сопутствующих заболеваниях, в то время как, правильно подобранные профилактические мероприятия могут предупредить её гибель. Несколько зарубежных авторов исследовали на животных влияние сахарного диабета на патологические процессы в пульпе. В ходе исследований, у крыс с сахарным диабетом 2 типа, они наблюдали замедление процесса образования дентинного мостика и нарастание воспалительных явлений в пульпе после её покрытия МТА. Так же после 30 и 90 дней лечения крыс стрептозотоцином, авторы наблюдали присутствие медиаторов воспаления в пульпе. Было также доказано, что наличие грамотрицательных анаэробных бактерий в корневых каналах значительно выше у диабетических крыс с сахарозной диетой [25], что свидетельствует о том, что данное метаболическое состояние, способствует снижению устойчивости пульпы к бактериальной инфекции. Это обусловлено генерализованными нарушениями кровообращения, снижением микробицидной активности лейкоцитов крови и нарушением работы иммунной системы, обусловленных сопутствующей патологией, что и приводит в конечном итоге к некрозу пульпы с последующим возникновением периапикальных очагов воспаления. Так же известно, что пациенты с сахарным диабетом связаны с риском удаления зубов после лечения корневых каналов чаще, чем соматически здоровые люди. Данные пациенты часто имеют заболевания пародонта в дополнение к патологии пульпы, в следствие чего клинические показатели эндодонтического лечения снижаются. Рядом авторов была выдвинута гипотеза, что витамин D может улучшить исход эндодонтического лечения у больных сахарным диабетом, но она так и не получила практического подтверждения [26]. Немногочисленные данные патогистологического анализа пульпы, взятой у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания пародонта и сахарный диабет, показывают, что имеющиеся нарушения свойственны как воспалению, так и дистрофии. Пульпарные ткани у данных пациентов содержат множество дентиклей, чаще достаточно крупных. Существует мнение, что в основе поражения тканей, в том числе и пульпы, при сахарном диабете лежит обеднение кровеносными сосудами и нервными структурами за счёт избыточного синтеза свободных радикалов, в частности супероксида, что ведёт к нарушению деятельности митохондрий, которые обеспечивают энергетические потребности, и заканчивается гибелью клеток. А ангио – и нейропатия, действуя параллельно с гипергликемией, открывают входные ворота для бактериальной и грибковой инфекции. Доказана зависимость снижения меди и цинка в зубах от продолжительности течения сахарного диабета, что позволяет предположить высокую вероятность влияния данных факторов на кариесрезистентность. У лиц, страдающих сахарным диабетом, при декомпенсации течения заболевания, отмечается снижение вкусовой чувствительности, что находится в обратной зависимости от продолжительности и тяжести заболевания. Это объясняется включением

компенсаторных механизмов. При этом снижение качества и количества слюны приводит к развитию кариеса и его осложнений, вовлекая в процесс пульпу не только через кариозную полость, но и через пародонт, вынуждая таких пациентов чаще обращаться к стоматологу.

Патологические изменения ткани пульпы при гипертонической болезни

Данные, посвящённые изучению пульпы зуба при гипертонической болезни, довольно малочисленны. Известно, что ещё в 1952 году предпринимались попытки изучения данного вопроса путём проведения исследования морфофункциональных процессов в пульпе и периодонте после смерти пациентов с данной сопутствующей патологией [27], разделив исследуемые челюстные блоки на три небольших группы: первая — пациенты с гипертонической болезнью, причиной смерти которых послужило мозговое кровоизлияние; вторая — пациенты с почечной недостаточностью, скончавшиеся от уремии; третья — пациенты чья смерть наступила от сердечно-сосудистой недостаточности. Везде обнаруживались сходные изменения. Имелись различия только по интенсивности и протяжённости процессов. Стало понятно, что одонтобластам пульпы при пульпитах у данной категории пациентов присущи вакуольное и жировое перерождение [28]. В коронковой части пульпы видны наличие выраженного склероза и сетчатой атрофии. Если атрофия выражена незначительно, то в корневой пульпе наблюдается отёк. Склероз, участки гиалиноза, петрификаты, в данном случае, характерны для корневой пульпы. Изменения в сосудах играют ведущую роль. Интима, в основном набухшая и разрыхлённая, сосуды в ней наиболее выражены. Клетки эндотелия входят в просвет сосудов. Ядра этих клеток пикнотичны, имеют яркую окраску. Иногда можно увидеть пролиферацию эндотелиальных клеток, сливающихся в сосудистом просвете. Наличие утолщения, набухания, потери извилистости, оттеснение волокон в сторону мышечного слоя, характерны для внутренней эластической мембраны. Просвет сосудов сужается, деформируется, образуются бухтообразные выпячивания. Эти изменения обусловлены утолщением интимы и гипоплазией внутренней эластической мембраны. Некроз интимы встречается редко. Чаще поражаются сосуды и окружающие ткани. В коронковой части пульпы кровоизлияния видны чаще чем в корневой. Важным является то, что со свежими очагами кровоизлияний в пульпе часто видны участки старых, причём у этих же пациентов было отмечено наличие аналогичных очагов кровоизлияний в головном мозге. Так же в результате исследования видового состава микрофлоры у данной категории пациентов [29] была определена структура микробного спектра содержимого пульпы схожая с пациентами с ревматизмом, ишемической болезнью сердца, нейроциркуляторной дистонией. В пульпе зубов, при данных сопутствующих заболеваниях, она представлена следующими видами: *S.angens*, *S.epidermitis*, *Streptococcus a haemolyticus*, *S.pyogenes*, *Actinomyces sp.-p.*, *Streptococcus viridans*, *Prevotella melaninogenus*, *Neisseria sp.-p.*, *Fusobacterium nuclatum*, *Bacteroides sp.-p.*, *Actinomyces odontolificus*, *Candida sp.-p.*, *Micrococcus*, *Porphyromans sp.-p.* Среди облигатной флоры наиболее часто высевался *Streptococcus viridans* (33,4±45,6%). Затем относительно меньше – *Prevotellamelaninogenus* (7,3-9,0%), *Actinomyces sp.-p.* (5,6-7,3%), *Neisseria sp.-p.* (5,9-2,85%). С более низкой частотой регистрировались *S.epidermitis* (1,5-3,6%), *Streptococcus a haemolyticus* (1,1-2,1%), *S.pyogenes* (1,1-

2,1%), *Micrococcus* (1,1-2,4%). Существенные различия были выявлены в частоте обнаружения представителей факультативной микрофлоры. Так, грибы рода *Candida* регистрировались с различной частотой (3,6±2,05 %), но количественное содержание было низким. Также редко высевались *Fusobacterium nuclatum* (3,6±2,05%). Другие факультативные виды – *Bacteroides* sp-p., *Neisseria* sp-p. тоже регистрировались с различной частотой (3,63,6±2,05% и 5,9±2,85%) и были обнаружены у всех групп обследованных.

Выводы

Исследования, опровергающие данные, описанные в обзоре или, наоборот, подчёркивающие их, на данный момент практически отсутствуют, чем и подтверждается перспективность изучения данного вопроса. Практически отсутствует информация о морфофункциональных исследованиях пульпы, экстирпируемой при жизни, у лиц с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. Данные обстоятельства диктуют необходимость более детального изучения пульпы зубов при её воспалении у лиц, страдающих данной сопутствующей патологией, с целью оптимизации имеющихся методик лечения, а также поиска новых эффективных методов терапии пульпитов.

Список источников

1. Левкович М.А., Галкина Г.А., Воропай А.А. Иммунная дисфункция у подростков с сахарным диабетом 1 типа и микроангиопатией // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. № 5. С.18. [Levkovich M.A., Galkina G.A., Voropai A.A. Immune dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus and microangiopathy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;5:18. (In Russ).]
2. Гаврилюк Е. В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // *Иммунология*. 2016. Т.37. №1. С. 29-35. [Gavrilyuk E. V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologiya*. 2016;37(1):29-35. (In Russ).] doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35
3. Манак Т.Н., Чернышева Т.В. Материалы и методы, применяемые в стоматологии для сохранения жизнеспособности пульпы // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2019. Т.34. №2. С. 10-24. [Manak T.N., Chernysheva T.V. Materials and methods used in dentistry to preserve pulp viability. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2019;34(2):10-24. (In Russ).]
4. Berkiten M., Berkiten I., Berkiten R. In Vitro Study of the Penetration of *Streptococcus sanguis* and *Prevotella intermedia* Strains into Human Dentinal Tubules. *Journal of endodontics*. 2000;26(4):236-9. doi: 10.1097/00004770-200004000-00011
5. Сахарук Н.А., Зеков Н.И., Веретенникова А.А. Оценка ближайших и отдалённых результатов эндодонтического лечения // *Вестник ВГМУ*. 2015. Т.4. №5. С. 108-113. [Sakharuk N.A., Zekov N.I., Veretennikova A.A. Otsenka blizhaishikh i otdalennykh rezul'tatov ehndodonticheskogo lecheniya. *Vestnik VGMU*. 2015;4(5):108-113. (In Russ).]
6. Рогожников Г.И., Четвертных В.А., Логинова Н.П., Вершинин В.А. Гистологические изменения в твердых тканях зубов при повышенной их стираемости // *Проблемы стоматологии*. 2006. №1. С. 29-35. [Rogozhnikov G.I., Chetvertnykh V.A., Loginova N.P., Vershinin V.A. Gistologicheskie izmeneniya v tverdykh tkanyakh zubov pri povyshennoi ikh stiraemosti. *Problemy stomatologii*. 2006;1:29-35. (In Russ).]

7. Williamson R.A. Histological preparation of teeth and tooth growth. *Archives of Oral and Dental Research*. 2015;3(3):1-6. doi: 10.7243/2053-5775-3-3
8. Iezzi I., Pagella P., Mattioli-Belmonte, M., Mitsiadis T.A. The effects of ageing on dental pulp stem cells, the tooth longevity elixir. *European Cells and Materials*. 2019;37:175-185. doi: 10.22203/eCM.v037a11
9. Суфиярова Р.М., Герасимова Л.П. Значение лазерной доплерографии пульпы зуба и денситометрии в диагностике кариеса дентина // Современные проблемы науки и образования. 2016. Т.13. № 3. С. 42-46. [Sufiyarova R.M., Gerasimova L.P. The significance of laser dopplerography of tooth pulp and densitometry in the diagnosis of dentin caries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;13(3):42-46. (In Russ.)] doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-3-42-46
10. Любомирский Г. Б. Электровозбудимость пульпы различных групп «Здоровых» зубов // ПМ. 2009. Т.1. №33. С. 91-92. [Lyubomirskii G.B. Ehlektrovozbudimost' pul'py razlichnykh grupp «Zdorovykh» zubov. *PM*. 2009;1(33):91-92. (In Russ.)]
11. Беккожина Г.Р. Клинические и электрометрические показатели состояния пульпы зуба при кариесе дентина // Вестник хирургии Казахстана. 2014. Т.3. №39. С. 64-66. [Bekkozhiba G.R. Klinicheskie i ehlektrometricheskie pokazateli sostoyaniya pul'py zuba pri kariесе dentina. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. 2014;3(39):64-66. (In Russ.)]
12. Шевченко Д. П., Беглюк Д. А. Изменение гемодинамики в пульпе зуба и тканях пародонта под влиянием артериального давления // Образовательный вестник «Сознание». 2010. Т.12. №6. С. 278-280. [Shevchenko D. P., Beglyuk D. A. Izmenenie gemodinamiki v pul'pe zuba i tkanyakh parodonta pod vliyaniem arterial'nogo davleniya. *Obrazovatel'nyi vestnik «SoznaniE»*. 2010;12(6):278-280. (In Russ.)]
13. Панина Т.М. Причины возникновения повышенной чувствительности зубов в пришеечной области после пломбирования и методы её предотвращения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 136 с. [Panina T.M. Prichiny vozniknoveniya povyshennoi chuvstvitel'nosti zubov v prishechnoi oblasti posle plombirovaniya i metody ee predotvrashcheniya. [dissertation] Moskva; 2003. 136 p. (In Russ.)]
14. Абакаров С.И., Панин А.В., Гасангусейнов А.О. Результаты исследования функционального состояния сосудов пульпы зуба при препарировании твёрдых тканей под металлокерамические коронки. // Стоматология. 2007. Т.86. №2. С. 57-62. [Abakarov S.I., Panin A.B., Gasanguseynov A.O. Results of the study of the functional state of the vessels of the tooth pulp during the preparation of hard tissues for metal-ceramic crowns. *Stomatologiya*. 2007;86(2):57-62. (In Russ.)]
15. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. Т.2. №50. С. 25-27. [Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. Vzaimosvyaz' stomatologicheskikh i somaticheskikh zabolevanii: obzor literatury. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2016;2(50):25-27. (In Russ.)]
16. Алексеева О.А. Влияние сахарного диабета на состояние пародонта и полости рта // Медицинская газета. – 2002. №74. С. 25. [Alekseeva O.A. Vliyanie sakharnogo diabeta na sostoyanie parodonta i polosti rta. *Meditsinskaya gazeta*. 2002;74:25. (In Russ.)]
17. Наврузова Л.Х. Клинико-морфологические особенности состояния зубочелюстной системы у больных, при повышении функции околощитовидной железы. Особенности оказания стоматологической помощи // Биология и интегративная медицина. 2020. №3(43). С. 54-63. [Navruzova L.KH. Kliniko-morfologicheskie osobennosti zhubochelustnoy sistemy u bolnykh, pri povyshenii funktsii okoloschitovidnoy zhelezy. Osobennosti okazaniya stomatologicheskoy pomoshchi // *Biologiya i integrativnaya medicina*. 2020. №3(43). С. 54-63. (In Russ.)]

sostoyaniya zubochehyustnoi sistemy u bol'nykh, pri povyshenii funktsii okoloshchitovidnoi zhelezy. Osobennosti okazaniya stomatologicheskoi pomoshchi. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2020;3(43):54-63. (In Russ).]

18. Бурда А.Г., Митронин А.В., Шумский А.В., Емельдяжев И.В., Ткач Т.М., Бурда Г.К., Мартынова С.А. К вопросу о кальцификациях пульпы зубов. *Российская стоматология*. 2015. Т.8. №1. С. 76-77. [Burda A.G., Mitronin A.V., Shumskii A.V., Emel'dyazhev I.V., Tkach T.M., Burda G.K., Martynova S.A. K voprosu o kal'tsifikatsiyakh pul'py zubov. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2015;8(1):76-77. (In Russ).]

19. Almutlaq M., Mathew S. Al-Eidan R., Alkhraisi D. Adam H. Prevalence of pulp stones and its relation with cardiovascular diseases and diabetes mellitus using digital radiographs: a retrospective study. *Annals of dental specialty*. 2019;7(4).

20. Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., Соколов А.В. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркёры ротовой жидкости // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 14. [Myakisheva Yu.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Yu., Sokolov A.V. Noninvasive diagnostics of the state of metabolic processes in the body: markers of oral fluid. *Modern problems of science and education*. 2017;5:14. (In Russ).]

21. Майбородин И.В., Миникеев И.М., Ким С.А., Рагимова Т.М. Состояние полости рта при почечной недостаточности. *Стоматология*. 2014. Т.93. №1. С. 72-79. [Maiborodin I.V., Minikeev I.M., Kim S.A., Ragimova T.M. Sostoyanie polosti rta pri pochechnoi nedostatochnosti. *Stomatologiya*. 2014;93(1):72-79. (In Russ).]

22. Zhang X., Rahemtulla F., Macdougall M., Thomas H. Vitamin D receptor deficiency affects dentin maturation in mice. *Archives of oral biology*. 2008;52(12):1172-9. doi:10.1016/j.archoralbio.2007.06.010

23. Sang P., Ling Ye, Love R., Farges J.C., Yumoto H. Inflammation of the Dental Pulp. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-2. doi: 10.1155/2015/980196.

24. Митрофанов А.А., Иорданишвили А.К., Перемышленко А.С., Чернегов В.В. Морфологический анализ пульпы зуба при сахарном диабете 2 типа. Главврач Юга России. 2022. №3 (84).

25. Garber S.E., Shabahang S., Escher A.P., Torabinejad M. Effect of hyperglycemia on pulp healing in rats. *Journal of endodontics*. 2009;35(1):60-2. doi: 10.1016/j.joen.2008.09.010

26. Say E., Yell A. Can taking vitamin D help improve the results of endodontic treatment of diabetic patients? *Medical Hypotheses*. 2010;74(4):673-5. doi: 10.1016/j.mehy.2009.11.005

27. Молчанова А.К. Морфологические изменения тканей зуба и амфодонта при гипертонической болезни. *Стоматология*. 1952. №3. С. 17-21. [Molchanova A.K. Morphological changes in tooth and amphodont tissues in hypertensive disease. *Stomatologiya*. 1952;3:17-21. (In Russ).]

28. Wang C.H., Chueh L.H., Chen S.C., Feng Y.C., Hsiao C.K., Chiang C.P. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *Journal of Endodontics*. 2011;37(1):1-5. doi: 10.1016/j.joen.2010.08.054

29. Сафаров М.А. Изучение состава микрофлоры содержимого пульпы у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т.6. №2. С. 400-402. [Safarov M.A. Izuchenie sostava mikroflory soderzhimogo pul'py u patsientov s zabolevaniyami serdechno-sosudistoi sistemy. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2010;6(2):400-402. (In Russ).]

Сведения об авторах

Митрофанов Александр Андреевич, начальник стоматологического кабинета – врач-стоматолога-терапевт консультативно-диагностического отделения (с дневным стационаром на 7 коек) Лечебно–реабилитационного центра Главного центра обеспечения деятельности войск национальной гвардии Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: mitrofan450@gmail.com.

Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: professoraki@mail.ru.

Пузин Игорь Владимирович, начальник стоматологического отделения Лечебно-реабилитационного центра главного центра обеспечения деятельности Федеральной службы войск национальной гвардии Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: ipuzin@yandex.ru.

УДК: 616.34-008.87-006

МИКРОБИОТА И РАК: СОЮЗНИКИ ИЛИ ВРАГИ?

А.А. Селезнева, Н.С. Козлова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; anastselezneva@list.ru

Аннотация. По современной концепции персонализированной медицины микробиота представляет собой особый отдельный орган, который индивидуален для каждого и который представляет собой огромное поле для научного поиска. В связи с широким распространением онкологических заболеваний крайне актуальным в настоящее время является выявление взаимосвязи микробиоты с развитием злокачественных новообразований и других неинфекционных заболеваний. В статье рассматриваются механизмы влияния микроорганизмов на процесс канцерогенеза, изменение чувствительности к терапии рака и возможность их использования в качестве диагностического критерия онкологических заболеваний.

Ключевые слова: микробиота, дисбактериоз, дисбиоз, микробиом, неинфекционные заболевания, рак, опухоль, злокачественные новообразования, канцерогенез, эндометриоз.

MICROBIOTA AND CANCER: ALLIES OR ENEMIES?

A.A.Selezneva, N.S.Kozlova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; anastselezneva@list.ru

Abstract. According to the modern concept of personalized medicine, the microbiota is a special separate organ that is individual for everyone and which is a huge field for scientific research. Due to the wide spread of oncological diseases, it is extremely important to identify the relationship between the microbiota and the development of malignant neoplasms and other non-communicable diseases. This article discusses the mechanisms of the influence of

microorganisms on the process of carcinogenesis, changes in sensitivity to cancer therapy and the possibility of their use as a diagnostic criterion for oncological diseases.

Keywords: microbiota, dysbiosis, dysbiosis, microbiome, non-communicable diseases, cancer, tumor, malignant neoplasms, carcinogenesis, endometriosis.

Введение. Микроорганизмы составляют значительную часть нашего организма. В количественном отношении клетки собственно человека – это только 10% от всего клеточного состава единой системы «человек-микробиота», поэтому не подлежит сомнению, что микроорганизмы значительно влияют на наш организм. В 2008 г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека», который показал, что в макроорганизме обитает более десяти тысяч видов микроорганизмов. Подавляющее большинство из них относится к *Firmicutes* (51%) и *Bacteroidetes* (48%), в оставшийся один процент входят *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes* *Verrucomicrobia* и *Lentisphaerae*, при этом общее число всех генов микроорганизмов составляет более 8 миллионов [1, 2].

В настоящее время роль микроорганизмов в развитии злокачественных новообразований не подлежит сомнению. Всем известно значение вируса папилломы человека в возникновении рака шейки матки и рака другой локализации, роль *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка, *Salmonella Typhi* – рака желчного пузыря и т.п. [4, 5]. Но как обстоят дела с представителями собственной микробиоты организма человека, может ли она как-то способствовать развитию злокачественных новообразований? Или она служит только добру? Известно, что дисбаланс состава микробиоты не только ухудшает общее состояние человека, но и вызывает различные неинфекционные заболевания, в том числе психические [3]. В связи с этим в последнее время все больше усилий ученых направлены на выявление связи между дисбалансом микробиоты и возникновением различных болезней, в том числе и онкологических.

Цель исследования. Оценка положительной и отрицательной роли микробиоты человека и ее нарушений в возникновении и развитии онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Научные публикации зарубежных и отечественных исследователей, описывающие взаимосвязь микробиоты человека и появления онкологических заболеваний.

Результаты и обсуждение. В последние два десятилетия взгляд современной науки на микроорганизмы, населяющие организм человека, значительно изменился по сравнению с прошлым веком. Произошла даже коррекция самого термина, описывающего такие бактерии, с первоначального обозначения «микрофлора», на современную «микробиоту». Микробиота — это эволюционно сложившийся открытый биоценоз микроорганизмов (не только бактерий, но и вирусов, грибов, простейших), заселяющих поверхности и полости тела, сообщающиеся с окружающей средой [1]. Значение микробиоты для организма человека трудно переоценить. Помимо участия в пищеварении, рециркуляции желчных кислот и других биомолекул, стимуляции моторики кишечника, детоксикации, представители микробиоты обладают антагонистическим действием на патогенные микроорганизмы, стимулируют иммунную систему за счет активации синтеза IgA, увеличения продукции колоноцитами цитокинов и интерферонов, а также попадания небольшого количества липополисахаридов клеточной стенки в кровотоки [1, 3].

Современные ученые все чаще пытаются найти связь между изменениями микробиоты и различными заболеваниями человека. Так, выделяют патогенетические и клинические оси взаимосвязи, как, например, «микробиота-кишечник-печень» [6] или «микробиота-кишечник-мозг» [3]. Особенно актуальны данные исследования в области онкологических заболеваний, количество которых неуклонно растет. Так, в 2012 году на 100 000 человек приходилось около 2000 онкологических больных, что дает повод ряду исследователей утверждать, что по нашей планете идет пандемия рака и других злокачественных новообразований [16]. В 2021 г. в Российской Федерации было выявлено 580 415 первичных случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4% [17]. В связи с этим крайне важным представляется выявление причин такого высокого распространения злокачественных новообразований, их предупреждения и анализ связи микробиоты организма и возникновения онкологии, а также возможности предотвращения развития онкологического заболевания при нормализации микробиоты.

Стоит напомнить о том, как организм получает свою собственную микробиоту, так как это может повлиять на качественный и количественный состав микроорганизмов и на наличие факторов риска развития рака. На развитие и разнообразие кишечной микробиоты у младенцев оказывают влияние способ родоразрешения (естественные роды по сравнению с кесаревым сечением) и другие многочисленные факторы. У детей, рожденных при естественных родах в отличие от рожденных кесаревым сечением, колонизация бактериальными штаммами осуществляется за счет вагинальной микробиоты матери, причем эти различия в большинстве случаев сохраняются на протяжении всего периода младенчества. Нормальная микробиота кишечника, полученная в процессе естественного родоразрешения, защищает хозяина от инфекции, снижает провоспалительный ответ, морфологически связана с иммунной системой клеток кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue), что минимизирует риск развития таких состояний, как аллергия или раковые заболевания кишечника [7, 8]. Соответственно, напрашивается вывод, что дети, рожденные естественным путем, менее подвержены раковым заболеваниям. Конечно, это очень громкий тезис, пока не подтвержденный и нуждающийся в проведении рандомизированных исследований. В дальнейшем на видовой состав микробиоты влияет уже питание, образ жизни, профессия и заболевания самого человека.

Известно, что хроническое воспаление является предраковым состоянием и может трансформироваться в злокачественное новообразование. Изменение состава микробиоты может послужить причиной возникновения постоянного местного воспаления, примером чего может служить такое заболевание, как эндометриоз. Эндометриоз представляет собой гинекологическое гормонозависимое заболевание, при котором происходит внематочное разрастание тканей, похожих по структуре и функции на эндометрий. Считается, что с эндометриозом связано возникновение некоторых подтипов рака яичников [9, 10]. Но как же микробиота влияет на развитие эндометриоза? При ее дисбалансе возникает иммунная реакция, в результате которой происходит выброс огромного количества провоспалительных цитокинов, что приводит одновременно к образованию спаечного процесса и

развитию хронического воспаления, увеличивающего адгезию и ангиогенез, которые усугубляют течение заболевания. На фоне хронического воспаления к тому же повышается активность эстромбола, что лежит в основе эндометриоза [11]. Соответственно, можно сделать вывод, что дисбаланс микробиоты лежит в основе развития эндометриоза и его осложнений, что потенциально может служить причиной развития рака яичников.

Нарушение микробиоты – это основа некоторых неинфекционных заболеваний, основа хронического воспаления. В свою очередь, хроническое воспаление может послужить началом развития онкологических заболеваний. **Служит ли в таком случае дисбаланс микробиоты одним из этиологических факторов развития рака?** Микроорганизмы, которые существуют на участках слизистой оболочки, могут стать частью микроокружения злокачественных новообразований пищеварительного тракта, а также бактерии внутри опухоли могут влиять на рост и распространение рака различными способами [12]. В противовес роли дисбаланса микробиоты в развитии ракового процесса стоит помнить, что нормальный состав микробиоты поддерживает иммунитет в нашем организме, что является одним из факторов его защиты от опухолевого роста. Варианты влияния микробиоты на канцерогенез подразделяются на три категории:

- изменение баланса пролиферации и гибели клеток хозяина,
- управление функцией иммунной системы
- влияние на метаболизм употребляемых питательных веществ, а также лекарственных и токсических веществ, попадающих в макроорганизм.

Как же микробиота способствует канцерогенезу? Микроорганизмы могут стимулировать изменение генов клеток хозяина, влияя на стабильность генома, **устойчивость к клеточной гибели и передачу сигналов, которые стимулируют пролиферацию.** Многие бактерии разработали механизмы выживания, в рамках которых происходит повреждения ДНК конкурентов. К сожалению, эти бактериальные защитные факторы могут приводить к мутациям в клетках различных тканей организма, которые способствуют канцерогенезу. Примерами таких микроорганизмов могут служить кишечная палочка и другие энтеробактерии [12]. Еще одним примером влияния микробиоты на изменение генов макроорганизма и усиление канцерогенеза могут быть исследования, подтверждающие роль в развитии опухолей толстой кишки энтеротоксигенных штаммов *Bacteroides fragilis* [13]. Кроме влияния на ДНК напрямую, микроорганизмы используют и специальные белки, чтобы отрицательно влиять на бактерий-конкурентов. Например, наша собственная микробиота вырабатывает сигналы для активации β-катенина, связанного с развитием гепатобилиарного рака, чтобы изменить состав микробиоты в собственную пользу. Этот белок влияет на микроокружении опухоли, составляя как бы барьер, что способствует прогрессии злокачественной опухоли.

Изменение состава микробиоты не только запускает и усиливает провоспалительные иммунные цепи, но также вызывают иммуносупрессивные реакции во избежание уничтожения избытка определенных микроорганизмов. Вызванная микробами иммуносупрессия также может способствовать нарушению противоопухолевого иммунитета. Так, *Fusobacterium nucleatum*, ассоциированная с раком толстой кишки, может напрямую ингибировать противоопухолевый

иммунитет, задействуя TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain — T-клеточный иммуноглобулин и ITIM (тирозинсодержащий ингибиторный мотив иммунорецепторов), рецептор с доменами иммуноглобулина и ITIM, экспрессируемые на некоторых T-клетках и естественных киллерах и блокирующие его способность убивать опухолевые клетки [12]. Примерами управления функцией иммунной системы и влиянием метаболитов могут служить изменения микробиоты в результате нарушения питания. Дисбиоз кишечника — достаточно частое явление в современном обществе. Бесконтрольное применение антибиотиков, неполноценное питание, неблагоприятная экология, состояние хронического стресса — это неполный список причин дисбиоза, с которым сталкивается современный человек. Однако никто не задумывается о том, что дисбиоз кишечника может привести к доминированию некоторых видов бактерий, способствующих активации механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных опухолей толстой кишки за счет хронического воспаления или местной иммуносупрессии [7]. Так, например, диеты с высоким содержанием углеводов и низким содержанием аминокислот приводят к нарушению соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, что **благоприятно влияет на кишечную стенку и предотвращает возникновение хронического воспаления**. С другой стороны, потребление диеты с низким содержанием углеводов и высоким содержанием аминокислот (красного мяса) не только изменяет кишечную микробиоту, но и усиливает развитие опухолей. Каков же механизм развития опухолей при избыточном потреблении красного мяса и какова взаимосвязь? Содержащееся в красном мясе железо захватывается не только нашим организмом, но и микроорганизмами. Существует исследование, согласно которому микробное липопероксидирование гемового железа играет роль в канцерогенезе (Martin et al., 2018). Потребление красного мяса также увеличивает популяцию видов бактерий, таких как *Fusobacteria* и *Alistipes*, что сопровождается снижением распространенности тех, которые ограничивают индукцию новообразований (виды, продуцирующие SCFA). В дополнение к красному мясу потребление жиров, особенно ненасыщенных жирных кислот, играет одну из главных ролей в возникновении рака желудка и толстой кишки из-за участия этих веществ. Микробиота перерабатывает поступающие липиды при метаболизме жиров в организме микроорганизма в канцерогенные побочные продукты [9]. Также считается, что диета, богатая жирами, может стимулировать выделение большого количества желчи. Затем желчь дегидрируется анаэробными кишечными бактериями с образованием канцерогенных побочных продуктов. То есть изначальный дисбаланс состава микробиоты и нарушение соотношения видов микроорганизмов, в неё входящих, в течение жизни может привести к развитию злокачественных новообразований.

Соответственно, возникает вопрос, можем ли мы использовать нормализацию микробиоты и иммунотерапию для лечения онкологических заболеваний? Результаты достаточно большого количества исследований показывают, что при внесении бактериальных образцов доноров в организм онкологического больного повышает способность организма осуществлять контроль над механизмом канцерогенеза путем стимуляции роста собственной сбалансированной микробиоты [7]. Интересно то, что наиболее выраженных эффект иммунотерапии онкологических

заболеваний ожидается у пациентов, имеющих более широкий видовой состав микробиоты, что влечёт за собой еще один вопрос об антибиотиках. Существует мнение о том, что отрицательное влияние антибиотиков на формирование ответа на иммунотерапию обусловлено их способностью подавлять «эссенциальную» микробиоту кишечника [12,14]. Соответственно, исследования в данной области доказывают, что определение дефицитных энтеротипов и проведения фекальной микробной трансплантации необходимо для улучшения противоопухолевого ответа различных злокачественных заболеваний на иммунотерапию. Кроме этого, существуют исследования, согласно которым трансплантация микроорганизмов на слизистые оболочки, пораженные раком, приводит к тому, что эти микроорганизмы вызывают иммунный ответ, положительно влияющий и на уничтожение злокачественного образования [12].

Кроме самого влияния микробиоты на процесс канцерогенеза стоит отметить, что существует возможность использования оценки микробиоты в качестве скринингового метода диагностики рака и других неинфекционных заболеваний. Существует достаточно широкий набор методов скрининговой диагностики для выявления дисбиоза: классический бактериологический анализ, газожидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия, копрологические исследования и др. Так, по содержанию малых молекул микробного происхождения (SMOM) можно выявить заболевание при отсутствии клинических проявлений при стертой и бессимптомной форме. Так, ученые из Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского провели исследование крови пациентов методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии на содержание малых молекул микробного происхождения (SMOM) для изучения состояния микробиома у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и раком кишечника. Согласно полученным данным, при онкологическом заболевании кишечника в крови снижается концентрация жирных кислот и стеролов, что может быть связано с подавлением общего роста микроорганизмов из-за проводимой химиотерапии. Однако на фоне снижения жирных кислот и стеролов обнаружено увеличение концентрации SMOM, принадлежащих флотипу *Proteobacteria*, что свидетельствует о повышении концентрации бактериального эндотоксина, высвобождаемого этими микроорганизмами, что косвенно подтверждает связь между *Proteobacteria* и возникновением рака кишечника [15].

Выводы. Таким образом, современные исследования показывают наличие связи между дисбалансом микробиоты и потенциальным развитием определенных онкологических заболеваний, включающая потенцирование хронического воспаления, продукцию веществ, вызывающих мутации ДНК клеток, и специальных белков, таких как **β-катенин**, способных влиять на микроокружение опухоли, способствуя ее усиленному росту, но данная связь требует более детального изучения. Более подробное изучение механизмов взаимосвязи микробиоты и неинфекционных заболеваний может лечь в основу профилактики и создания новых способов лечения таких заболеваний. Крайне важным является возможность использования оценки состава микробиоты для скрининга раковых и предраковых заболеваний, а также нормализации микробиоты для предупреждения развития онкологических заболеваний. В основу скрининга

должны лечить молекулярно-генетические методы диагностики, а не длительные по времени бактериологические посеvy. Соответственно, наличие сбалансированного качественного и количественного состава микробиоты является одним из важных пунктов сохранения здоровья человека.

Список источников

1. Нилова Л. Ю., Оришак Е. А. Микробиоценозы тела человека: микробиота желудочно-кишечного тракта. Современные методы изучения: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016: 40 с.
2. Moiraa M., Annamariab C., Peppinoc M et al. Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer’s Disease; *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2020; 78(2): 683-697.
3. Крупин, Н. О. Влияние кишечной микробиоты на психическое здоровье человека. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16 (2): 634-643.
4. Тойгонбеков А.К., Осомбаев М.Ш., Рамалданов Р.А. и др. Рак желудка и геликобактер пилори. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020; 3:71-75.
5. Сеньчукова М. А., Стадников А. А. О роли бактерий в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 2: 79-86.
6. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота-кишечник-печень». МС. 2022; 7: 69-75.
7. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И. и соавтр. Эндометриоз и эндометриоидный рак яичников. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2017; 1 (15): 44-48.
8. К. С. Лукьянова, А. С. Подгорная, А. Ю. Захарко Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XIV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых. Гомель : ГомГМУ, 2022; 2: 32–34.
9. Садеков Т.Ш., Загеталов А.М. и соавтр. Взаимодействие макроорганизм-микробиота при различных неинфекционных заболеваниях. XIV Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. 2022; 244-246.
10. Семиглазова Т.Ю., Бриш Н.А., Галунова Т.Ю. и др. Значение кишечной микробиоты при иммунотерапии злокачественных новообразований. Взгляд онколога, иммунолога, гастроэнтеролога и микробиолога – интернет портал Российского общества клинической онкологии, 2018. <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/08/27-2/>
11. Derosa L., Routy B., Baciarello D. et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J ClinOncol*. 2017; 35: 462.
12. Харитоновa Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *ЭиКГ*. 2019; 1 (161): 55-63.
13. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015; 348(6230): 80-86.
14. Ueda K, Yonekura S, Ogasawara N et all The Impact of Antibiotics on Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res*. 2019 Nov; 39(11):6265-6271.
15. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota’s role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(28): 36967-36983.
16. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенков А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 5: 95-101.

17. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 4-24.

Сведения об авторах:

Селезнева Анастасия Алексеевна, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41); e-mail: anastselezneva@list.ru, +79112883949

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41), e-mail: spbkns@gmail.com, +79112104085

УДК:616.9: 615.015.8:578.347

БАКТЕРИОФАГИ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А.А.Селезнева, Н.С.Козлова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова,
Санкт-Петербург; anastselezneva@list.ru

Аннотация. Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов привело в настоящее время к снижению эффективности большинства антимикробных препаратов, что вызывает острую необходимость поиска альтернативных путей лечения вызываемых такими штаммами инфекций, особенно связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Одной из групп таких препаратов являются бактериофаги, немалый опыт применения которых имеется в России. В статье рассмотрены преимущества и недостатки препаратов бактериофагов, а также новое направление в лечении ИСМП – использование новой группы антимикробных препаратов, основанных на фаговых ферментах, дополнительным преимуществом которых является возможность их совместного использования с антибиотиками и самими бактериофагами, что значительно повышает их эффективность.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, *ESCAPE*, инфекционные заболевания, ИСМП, антибиотики, фаговые ферменты, эндолизины, полисахарид-деполимеразы, фаготерапия, фагопрофилактика.

BACTERIOPHAGES AGAINST ANTIBIOTIC RESISTANCE

A.A.Selezneva, N.S.Kozlova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg,
Russia; anastselezneva@list.ru

Abstract. The widespread use of antibiotic-resistant strains has now reduced the effectiveness of most antimicrobials, raising the urgent need to find alternative ways to treat infections caused by such strains, especially those associated with healthcare (HAI). One of the groups of such drugs are bacteriophages, which have a lot of experience in Russia. The article discusses the advantages and disadvantages of bacteriophage preparations, as well as a new direction in the treatment of HCAI – the use of a new group of antimicrobial preparations based on phage

enzymes, an additional advantage of which is the possibility of their joint use with antibiotics and bacteriophages themselves, which significantly increases their effectiveness.

Keywords: bacteriophages, antibiotic resistance, *ESCAPE*, infectious diseases, HCAI, antibiotics, phage enzymes, endolysins, polysaccharide depolymerases, phage therapy, phage prophylaxis.

Введение. Использование бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний берет начало с самого момента открытия этих вирусов, постоянно коэволюционирующих совместно с бактериями, что позволяет фагам преодолевать защитные системы последних. Именно первооткрыватель этих микроорганизмов, Феликс Д'Эррель, впервые предложил использовать бактериофаги с лечебной целью, и уже в начале прошлого века французские исследователи после проведения ряда опытов на себе смогли внедрить в практику лечения дизентерии бактериофаги. Одним из основоположников фаготерапии стал грузинский микробиолог Георгий Элиава. В 1923 году он основал бактериологический институт в Тбилиси – первый в мире научно-исследовательский центр бактериофагологии. Однако открытие антибиотиков, эффективно действующих против бактерий, притормозило исследование бактериофагов.

В настоящее время широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов признано ВОЗ глобальной проблемой, решение которой следует относить к приоритетным задачам национальных систем здравоохранения [1, 2]. Проблема антибиотикорезистентности стала настолько острой, что ее рассматривают как угрозу национальной безопасности. Ежегодно от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, в мире погибает 700 тысяч человек, и число это, по некоторым прогнозам, может увеличиться к 2050 году до 10 млн [3]. Проблема преодоления антибиотикорезистентности привела к возрождению интереса к использованию бактериофагов, которые являются безопасной альтернативой антимикробных препаратов [4, 5] и с давних пор используются в России как в медицине, так и в ветеринарии [4, 6], а в настоящее время привлекают внимание и зарубежных исследователей [7]. Не случайно в 2020 г. в отчете ВОЗ проведен всесторонний обзор нетрадиционных антимикробных препаратов, в который включены бактериофаги и фаговые ферменты [8], именно поэтому крайне важным представляется анализ данных об эффективности использования препаратов бактериофагов против возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе антибиотикорезистентных.

Цель исследования. Оценить применение бактериофагов и фаговых ферментов для лечения заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к антибиотикам.

Материалы и методы. Научные публикации зарубежных и отечественных исследователей, описывающие лечение инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, с помощью бактериофагов и фаговых ферментов.

Результаты и обсуждение. Наиболее опасные в плане антибиотикорезистентности виды микроорганизмов в настоящее время включены в группу *ESKAPE*, введенную в начале нулевых годов экспертами ВОЗ. Первоначально эта группа включала в себя 6 видов микроорганизмов, характеризующихся полирезистент-

ностью к антибиотикам. Позже эта группа стала насчитывать уже 12 патогенов. Ситуацию с антибиотикорезистентностью усугубила продолжающаяся до сих пор пандемия COVID-19 [9], наиболее опасная для людей со сниженным иммунитетом [10], которая привела к значительному увеличению потребления антимикробных препаратов.

Так как разработка новых антимикробных препаратов (АМП) является крайне долгим и дорогим процессом, доступным только крупнейшим фармацевтическим концернам, снова встал вопрос об использовании в терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, бактериофагов. При этом если в Европе препараты бактериофагов практически не производились в связи со сложностью их стандартизации, то в Советском Союзе бактериофаги входили в арсенал лекарственных средств и были доступны населению страны, в результате чего отечественные ученые имеют большой опыт в применении этих препаратов. Фаготерапия применялась уже в годы Великой Отечественной войны, при этом особое внимание уделялось разработке бактериофагов против кишечных инфекций – холеры, брюшного тифа, дизентерии и сальмонеллеза. Всего в военное время для фронта было изготовлено более 200 тысяч литров бактериофагов. Использовались они и в странах Восточной Европы, так, в Польше в 80х годах XX века для лечения бактериальных инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам микробами, в более чем 500 случаев в ряде медицинских учреждений успешно применялись препараты бактериофагов [11]. На протяжении почти всего XX века СССР и в последующем Российская Федерация были признаны лидерами в области применения бактериофагов как в медицине [4, 12], так и в ветеринарии [13]. Кроме этого, даже на законодательном уровне согласно указу Президента Российской Федерации, создание и использование бактериофагов признано альтернативой применения антибиотиков [12]. В настоящее время выпускаются 19 наименований лекарств на основе бактериофагов против множества известных возбудителей инфекционных заболеваний: дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза, гнойно-септических и других. Кроме того, разработаны комбинированные препараты, например «Секстафаг» (Пиобактериофаг поливалентный) и другие. Секстафаг отличается высокой степенью очистки от бактериальных метаболитов, что позволяет успешно использовать его для лечения новорожденных и детей раннего возраста, а также применять для беременных.

В соответствии с современными представлениями для лечения бактериальной инфекции фаговыми препаратами должно соблюдаться несколько условий [14]:

- 1) используемый бактериофаг должен быть литическим;
- 2) необходим подбор титра бактериофага под конкретную инфекцию;
- 3) фаговый рецептор должен быть известен;
- 4) препарат фага должен быть свободен от бактерий;
- 5) должен содержать живые частицы бактериофага.

К преимуществам бактериофагов как лекарственных препаратов относятся их бактерицидное действие на бактерии, в том числе антибиотикорезистентные; отсутствие токсического действия на эукариотические клетки; возможность персонализированного подхода к пациенту; высокая специфичность и отсутствие негативного воздействия на микробиоту, что является важным при лечении дисбиозов [15];

синергидное действие совместного использования бактериофагов и антибиотиков; способность проникать в эукариотические клетки и действовать на внутриклеточные патогены [16]; возможность применения для профилактики инфекционных заболеваний и осложнений и безопасной санации бактерионосителей, что особенно важно для ослабленных и пожилых пациентов [17]; а также эффективное действие на бактерии в биоплёнках и многое другое. Показано, что применение бактериофагов *in vitro* не только препятствует формированию биопленок, но приводит к полному уничтожению биопленок, образованных такими бактериями, как: *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis* [18]. Такая способность бактериофагов разрушать биопленки, в том числе и на медицинских девайсах, является крайне важной и делает их более эффективными и экономичными по сравнению с антибиотиками при лечении и профилактике соответствующих инфекций [18], так как бактерии в биопленках становятся более устойчивыми к АМП. Особенно важен этот эффект в отделениях реанимации, особенно детских, где биопленки – это основное звено патогенеза распространения госпитальных инфекций, а применение антибиотиков крайне нежелательно [19]. Примером может служить успешное использование бактериофагов в одном из отделений реанимации новорожденных на 24 койки для купирования вспышки заболевания, вызванного золотистым стафилококком. Перед началом назначения бактериофага проводилась обязательная оценка литической активности препарата фага в отношении выделенных штаммов от пациентов [20]. После пятидневного лечения контрольное бактериологическое исследование показало отсутствие в клиническом материале ранее выделенных микроорганизмов. Кроме этого, в течение 2 месяцев после окончания фаготерапии в данном отделении не отмечалась ни одного случая внутрибольничного инфицирования *S. aureus*. Аналогичный эффект был получен в другом отделении реанимации новорожденных при вспышке, вызванной уже метиллинрезистентным штаммом золотистого стафилококка [12]. Из-за отсутствия эффективности антибиотиков было принято решение использовать стафилококковый бактериофаг. И так же после пятидневного лечения контрольное бактериологическое исследование показало отсутствие в клиническом материале золотистого стафилококка.

Интересно отметить, что использование бактериофагов приводит к снижению резистентности к АМП, например у представителей крайне проблемного для стационаров рода *Klebsiella*. После применения соответствующих бактериофагов было выявлено достоверное увеличение удельного веса штаммов, чувствительных к тетрациклину, что, как предполагается, связано с новыми плазмидами, которые вносят бактериофаги в геном бактерий [13].

В настоящее время разработана концепция персонализированного подхода к фаготерапии ИСМП, в результате использования которой эффективность санации локусов, инфицированных возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью повысилась на 50%, составляя в среднем в участвующих в исследованиях клиниках 84% [21]. Особенно это может быть актуальным для санации очагов хронической инфекции в ротовой полости и санации носителей антибиотикорезистентных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus* [22].

В то же время есть у препаратов бактериофагов и ряд недостатков. Прежде всего, это возможность развития побочных эффектов, связанных с наличием примесей вследствие недостаточной очистки препарата или так называемый эффект Герксгеймера, связанный с высвобождением эндотоксинов при массовой гибели бактерий. Существенным недостатком при использовании бактериофагов является развитие к ним устойчивости, которая может появиться как у грамположительных, так и у грамотрицательных микроорганизмов [23, 24, 25] достаточно быстро в результате селективного отбора мутантных штаммов. Так, в ходе экспериментов была выявлена штаммы *Klebsiella pneumoniae*, устойчивые к бактериофагам. Согласно генетическому типированию у таких штаммов в ходе делеции одного нуклеотида со сдвигом рамки считывания в пределах гена *wzx* происходит изменение капсульной структуры в результате синтеза модифицированных капсульных полисахаридов. Соответственно, изменение адсорбционного аппарата может привести к устойчивости штаммов к бактериофагам [26, 27, 28]. Появляются и изоляты с одновременной устойчивостью и к АМП и к бактериофагам. Так, в ходе мониторинга в одной из клиник выявили коагулонегативные стафилококки, которые оказались устойчивы и к бактериофагам, и к антибиотикам (пенициллинам, макролидам и др.) [29]. Для того, чтобы преодолеть резистентность к бактериофагам, необходимо постоянно проводить определение чувствительности циркулирующих в стационарах и внебольничных условиях штаммов бактерий к коммерческим препаратам бактериофагов и подбирать новые варианты бактериофагов, к которым эти штаммы чувствительны. Именно для этого на базе компании «Микроген» создан первый в России Биологический ресурсный центр исследования бактериофагов, который станет своеобразной коллекцией, в которой уже насчитывается около 10 тысяч микроорганизмов. Это уникальный материал, на основе которого удастся создать новые препараты бактериофагов и в перспективе 5-7 лет разработать основу для перехода к персонализированной фаготерапии. Персонально подобранный «коктейль» нескольких синергически действующих фагов может не только спасти жизнь пациентам, которым уже не помогают антибиотики, но и минимизировать возникновение резистентности к бактериофагам вследствие расширения диапазона их мишеней [16].

Еще одним недостатком препаратов бактериофагов является их иммуногенность, что приводит к образованию через 2-3 недели после их перорального приема антител, которые в дальнейшем будут нейтрализовать фаги, что приведет к снижению эффективности препаратов при необходимости повторного их использования [21]. Проблемой является и узкий спектр действия фагов, который можно преодолеть использованием комплексных препаратов. Еще одним возможным решением этой проблемы является создание бактериофагов с расширенным спектром действия на бактерии с помощью реверс-инжиниринга, под которым подразумевается создание генно-модифицированных бактериофагов с заданными свойствами [21].

К недостаткам препаратов бактериофагов можно отнести еще и их изменчивость в естественных или реальных экологических матрицах, что приводит к проблемам со стандартизацией его препаратов, сложность подбора правильной дозировки препарата и некоторые другие.

Все перечисленные недостатки значительно ограничивают применение бактериофагов. Но, как оказалось, не только сами бактериофаги можно использовать для лечения инфекционных заболеваний, в том числе вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. В последнее время много внимания уделяют новой группе препаратов, основанных на использовании ферментов бактериофагов, необходимых им для проникновения в клетку и для выхода из нее. Ферменты фагов рассматриваются как наиболее перспективное направление в разработке новых antimicrobных средств вследствие способности быстро разрушать биопленки и элиминировать клетки антибиотикорезистентных штаммов.

К первой группе таких ферментов относятся эндолизины – пептидогликангидролазы, литические ферменты грамположительных бактерий, которые способны извне убивать антибиотикорезистентные бактерии, в том числе ассоциированные с биопленками [30]. Механизм их действия заключается в осмотическом лизисе грамположительных бактерий в результате гидролиза пептидогликана в конце литического цикла, что способствует освобождению фагового потомства [21], при этом действие их не зависит от метаболизма бактерий. Наиболее известными среди них являются эндолизины бактериофагов *Staphylococcus aureus*, которые разрушают и метициллинчувствительные и метициллинрезистентные клетки и эффективны против биопленок и персистеров. Могут действовать эндолизины и на грамотрицательные бактерии, включая энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии и кампилобактер [21]. Эндолизины имеют ряд преимуществ перед бактериофагами: более широкий спектр антибактериальной активности, отсутствие иммуногенности, *биотехнологический способ получения, стандартизация препарата*. Очень важным представляется отсутствие до настоящего времени устойчивых к эндолизинам штаммов золотистого стафилококка и возможность совместного использования эндолизинов и антибиотиков, что возвращает чувствительность штаммов *S. aureus* к неэффективным без эндолизинов АМП. Рассматривается также совместное использование эндолизинов и бактериофагов, например, при образовании бактериями биопленок [21]. Первоначально препараты эндолизинов разрабатывались с сохранением нативной конструкции белка, в настоящее время ведутся исследования по конструированию препаратов на основе рекомбинантных эндолизинов с заданными свойствами и измененной конструкцией литического белка [30]. На сегодняшний день уже выпускается препарат рекомбинантного эндолизина CF-301, который используется для лечения эндокардита, и проходят клинические испытания рекомбинантные эндолизины SAL200, Staphitekt SA.100 и другие.

Вторая группа ферментов бактериофагов включает фаговые полисахариддеполимеразы. Они представляют собой структурные ферменты адсорбционного аппарата бактериофагов, которые обеспечивают специфическое связывание фага с полисахаридами капсулы, экзополисахаридами или липополисахаридами и расщепляют повторяющиеся звенья полисахарида [31]. Это лишает инкапсулированные бактерии одного из основных факторов вирулентности и увеличивает их чувствительность к antimicrobным препаратам и защитным факторам иммунной системы хозяина. Важными свойствами этих белков: являются низкая вероятность возникновения резистентности, высокая специфичность, узкий спектр действия, эффективное разрушение биопленок, отсутствие необходимости

в дополнительной модификации (процессинге), отсутствие прямого бактерицидного действия и вследствие этого эффекта обострения (Герксгеймера). В опытах на животных показана эффективность рекомбинантных препаратов полисахарид-деполимераз [31] в отношении одного из наиболее опасных возбудителей ИСМП – *Klebsiella pneumoniae* [14], механизм действия которых связан с повышением чувствительности лишенных капсулы клебсиелл к действию комплемента сыворотки крови.

Выводы. Значительные преимущества препаратов бактериофагов перед АМП делают фаготерапию и фагопрофилактику ИСМП, прежде всего вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий, включенными ВОЗ в группу ESKAPE, весьма перспективными, особенно учитывая немалый опыт в этой области в России. В то же время препараты бактериофагов имеют и ряд недостатков, что ограничивает их применение, поэтому безусловным прорывом в лечении ИСМП стало новое направление – использование не самих бактериофагов, а новой группы АМП, основанных на их ферментах. В них используются такие фаговые ферменты, как эндолизины и полисахарид-деполимеразы, которые имеют все преимущества бактериофагов при отсутствии их недостатков, некоторые из которых уже доступны клиницистам, а другие проходят в настоящее время клинические испытания. Дополнительным преимуществом рекомбинантных препаратов на основе фаговых ферментов является возможность их совместного использования с антибиотиками и самими бактериофагами, что значительно повышает их эффективность.

Список источников

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2014: 232.
2. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий различного происхождения в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18. № 3. С. 30-35.
3. К 2050 г. более 10 миллионов человек будут умирать ежегодно из-за устойчивости к противомикробным препаратам, если не предпринять меры. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/novosti/k-2050-g-bole-10-millionov-chelovek-budut-umirat-ezhagodno-iz-za-ustojchivosti-k-protivomikrobnym-preparatam-9967?ysclid=l8rk9575m2987786475>
4. А.Г. Бойцов, В.П. Иванов, О.Н. Ластовка и др. Бактериофаги СПб.: Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2006. 100 с.
5. Дубинина А.Ю., Мезина Е.Ю., Камнева Н.С. и др. Фагорезистентность *Staphylococcus aureus*, выделенных при носительстве у медперсонала. Проблемы медицинской микологии. 2019. 21 (2): 65-66.
6. Метляева А.В., Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А. и др. Чувствительность патогенных энтеробактерий к антибиотикам и бактериофагам. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019. 14 (1): 493-498.
7. Европейское исследование PhagoBurn 2013-2019. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.phagoburn.eu/>
8. Глобальный дефицит инновационных антибиотиков способствует возникновению и распространению лекарственной устойчивости – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>

9. Селезнева А.А., Козлова Н.С. *Klebsiella pneumoniae* и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 357-365.
10. Баранов И.А., Козлова Н.С. Сигнальный путь mTOR в связи с патогенезом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(1): 301-309.
11. Вакарина А.А., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. 2: 2-7.
12. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам. МС. 2015. 13: 106-111.
13. Урбан В.П., Кузьмин В.А., Бойцов А.Г. и др. Химиобиологические препараты при сальмонеллезе птиц. В книге: Новые фармакологические средства в ветеринарии. Тезисы докладов к 1-ой межвузовской научно-практической конференции. 1989: 39.
14. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия. Вестник РГМУ. 2018. 1: 5-16.
15. Городничев Р. Б., Корниенко М. А., Купцов Н. С., и др. Молекулярно-генетическая характеристика трех новых бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*, перспективных для применения в фаговой терапии. Медицина экстремальных ситуаций. 2021. 3: 90-98.
16. Venturini C., Fabijan A.P., Lubian A.F. et all. Biological foundations of successful bacteriophages therapy. EMBO Mol Med. 2022. 14:e12435
17. Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А. и др. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2019. 7: 38-42.
18. Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. Журнал инфектологии. 2019; 11 (1): 65-70.
19. Бокова О.В., Морозова В.В., Бабкин И.В. и др. Характеризация хвостовых белков бактериофагов *Proteus mirabilis* с целью создания бактериофага с расширенным спектром хозяев. Всероссийская мультikonференция с международным участием «Биотехнология – медицине будущего» 29 июня – 2 июля 2019 г., г. Новосибирск, Россия: 150. Асланов Б.И. и др. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных. Медицинский альманах. 2015. 5: 115–118.
20. Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. и др. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных. Медицинский альманах. 2015. 5: 115–118.
21. Алешкин А.В., Воробьев А.М., Бочкарева С.С. и др. Эндолизины vs бактериофаги: перспективы производства, эффективность и безопасность применения. Бактериология. 2022; 7(3): 12.
22. Худогонова З.П., Евстропов, А.Н., Васильева Н.Г. и др. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. Российская оториноларингология. 2011. 6: 175-180.
23. Жукова В.В., Куфтырев Д.М., Гишян А.А., Косякова К.Г. Фагорезистентность эшерихий различного происхождения. Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23. № 2. С. 80.
24. Куфтырев Д.М., Каменева О.А., Ильясов Ю.Ю. и др. Фагорезистентность

стрептококков серогрупп С и G. Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23. № 2. С. 102.

25. Пунченко О.Е., Косякова К.Г., Жукова В.В., Куфтырев Д.М., Каменева О.А. Чувствительность к фагам бактерий из группы ESCAPE выделенных в детском стационаре г. Колпино. В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Сборник тезисов. Москва, 2022. С. 92.

26. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология, 2012; 5(3): 8-16.

27. Воложанцев Н.В., Красильникова В.М., Вережкин В.В. и др. Устойчивые к бактериофагам *Klebsiella pneumoniae*, образующиеся при фаготерапии клебсиеллезного сепсиса у мышей – Проблемы медицинской микологии. 2022: 67.

28. Красильникова В.М., Борзилов А.И., Вережкин В.В. и др. Сравнение терапевтической эффективности полисахарид-деполимеризующих ферментов бактериофагов, специфичных для *Klebsiella pneumoniae* капсульного типа K57. Проблемы медицинской микологии. 2020. 3: 92.

29. Н. С. Купцов, М. А. Корниенко, Р. Б. Городничев и др. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESCAPE. Вестник РГМУ. 2020. 3: 19-27.

30. Абаев И.В. Эндолизины *Staphylococcus aureus* как инновационные средства против MRSA. Бактериология. 2022; 7(3): 11.

31. Воложанцев Н.В., Красильникова В.М., Вережкин В.В. и др. Полисахарид-деполимеразы бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*: специфичность и антивирулентные свойства. Бактериология. 2022; 7(3): 24.

Сведения об авторах:

Селезнева Анастасия Алексеевна, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41). e-mail: anastselezneva@list.ru, +79112883949

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41), e-mail: spbkns@gmail.com, +79112104085

УДК:616.157:615.015.8:614.21(470.61-25)

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРА РОСТОВА-НА-ДОНУ

Старовойтова В.О., Козлова Н.С.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; Starovoytova99@list.ru

Аннотация. Была определена чувствительность к антимикробным препаратам 100 штаммов бактерий 12 видов, выделенных из крови пациентов стационара Ростова-на-Дону. Среди изолятов преобладали антибиотикорезистентные культуры (99,0%) с высоким удельным весом метициллинрезистентных стафилококков (60,3%). Преобладание среди выделенных штаммов (80,0%), особенно среди грамотрицательных

бактерий (100%), полирезистентных изолятов значительно сужает список АМП для лечения инфекций крови в стационаре и свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в стационарах. Неблагоприятным для стационара прогностическим признаком является высокий удельный вес (20,0%) среди выделенных возбудителей инфекций кровотока полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*.

Ключевые слова: инфекции кровотока, антибиотикорезистентность, антибиотики, стационар, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA ISOLATED FROM THE BLOOD OF ROSTOV-ON-DON HOSPITAL PATIENTS

V.O.Starovoytova, N.S.Kozlova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, Starovoytova99@list.ru

Abstract. Antimicrobial sensitivity was determined for 100 bacterial strains of 12 species isolated from the blood of patients in the Rostov-on-Don hospital. Among the isolates, antibiotic-resistant cultures prevailed (99.0%) with a high content of methicillin-resistant staphylococci (60.3%). The predominance among isolated strains (80.0%), especially among gram-negative bacteria (100%), of multiresistant isolates significantly narrows the list of AMPs for the treatment of blood diseases in hospitals and the need for preventive monitoring of antibiotic resistance of diseases circulating in hospitals. An unfavorable prognostic sign for a hospital is a high proportion (20.0%) among the isolated pathogens of bloodstream infections of multiresistant strains of *K. pneumoniae*.

Keywords: bloodstream infections, antibiotic resistance, antibiotics, hospital, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*.

Введение. По данным некоторых общественных организаций, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), поражают в среднем от 5 до 15% госпитализированных пациентов, достигая в отделениях особого риска 40% больных [1]. Усугубляет ситуацию продолжающаяся пандемия COVID-19 на фоне снижения иммунитета [2] и долгого пребывания пациентов в ОРИТ, при этом социальный и экономический ущерб от ИСМП составляет в России ежегодно 10-15 млрд рублей [1]. Наибольшую угрозу среди ИСМП представляют инфекции кровотока, характеризующиеся высокой летальностью, связанной с ростом резистентности возбудителей к антибиотикам [3]. Частота развития нозокомиальных ангиогенных инфекций составляет от 1,3 до 14,5 человек на 1 тыс. поступивших в стационар [4]. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) являются одной из наиболее актуальных форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Инвазивность манипуляции в условиях нарастания устойчивости микробов к антимикробным препаратам микроорганизмов обуславливает сопряженность пункционной катетеризации сосудов с риском развития инфекционных осложнений, в том числе сепсиса, характеризующегося показателем летальности среди пациентов с КАИК от 19 до 25% [5].

Антибиотикорезистентность возбудителей ИСМП обусловлена уникальными условиями, создающимися в стационаре в результате взаимодействия факторов больничной среды и селективного давления антибиотиков [6]. Все больше инфекций, в том числе и инфекции кровотока, с трудом поддаются лечению из-за снижения эффективности антибиотиков [7].

Наиболее опасные в плане антибиотикорезистентности виды микроорганизмов в настоящее время включены в группу ESKAPE, введенную в начале нулевых годов экспертами ВОЗ. Первоначально эта группа включала в себя 6 видов микроорганизмов, характеризующихся полирезистентностью к антибиотикам. Вскоре эта группа стала насчитывать уже 12 патогенов [8], представляющих угрозу человечеству в связи с их антибиотикорезистентностью и требующих создания новых антимикробных препаратов (АМП).

К первой самой приоритетной группе относятся грамотрицательные бактерии – представители *Enterobacteriaceae* (прежде всего *Klebsiella pneumoniae*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* sp и *Pseudomonas* sp). Они часто являются возбудителями тяжелых и часто смертельных инфекций кровотока. Во вторую и третью группы входят бактерии с высоким и средним уровнем приоритетности с растущей лекарственной устойчивостью, такие как *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину, *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину и некоторые другие [9]. Они также являются частыми возбудителями инфекций кровотока в стационарах, при этом превалирующие виды таких возбудителей отличаются в каждом конкретном лечебном учреждении [3, 10], как отличается и их антибиотикорезистентность. Именно поэтому крайне важным представляется определение чувствительности к АМП микроорганизмов, выделенных из крови пациентов отдельных стационаров.

Цель исследования. Анализ чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) штаммов бактерий, выделенных в 2020-2021 гг. из крови пациентов в стационаре Ростова-на-Дону.

Материалы и методы. С 03.07.2020 по 04.07.2021 в стационаре Ростова-на-Дону было исследовано 518 проб крови больных. Для определения стерильности крови была использована система VacT/ALERT 3D 60 Microbial Detection System. Было выделено 100 штаммов бактерий, определение вида которых проводилось с использованием MALDI Biotyper 3.0 Bruker Daltonic. Для определения антибиотикорезистентности были использованы бактериологический анализатор VITEK 2 Compact или анализатор чувствительности к антибиотикам ADAGIO.

Результаты и обсуждение. 19,3% проб крови пациентов стационара оказались положительны, из них были выделены бактерии 12 видов. Более трех четвертей изолятов относились к грамположительным микроорганизмам (76,0%), среди которых преобладали стафилококки (76,3% от числа грамположительных бактерий и 58,0% от общего количества культур). Удельный вес энтерококков был ниже и составил 23,7% от количества грамположительных штаммов и 18,0% от общего числа изолятов. Стафилококки были представлены 7 видами (рис. 1) – *Staphylococcus epidermidis* (41,4% от числа стафилококков и 24,0% от общего числа изолятов), *Staphylococcus aureus* (25,9% и 15,0% соответственно), *Staphylococcus*

hominis и *Staphylococcus haemolyticus* (по 13,8% и 8,0%), *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis* (по 1,7% и 1,0%). Энтерококки включали *Enterococcus faecium* (10,0% от общего числа культур) и *Enterococcus faecalis* (8,0%).

Грамотрицательные бактерии составили 23% от общего числа культур и были представлены в основном энтеробактериями (3,0% *Escherichia coli* и 20,0% *Klebsiella pneumoniae*), только один штамм (1,0%) относился к неферментирующим грамотрицательным бактериям (*Stenotrophomonas maltophilia*).

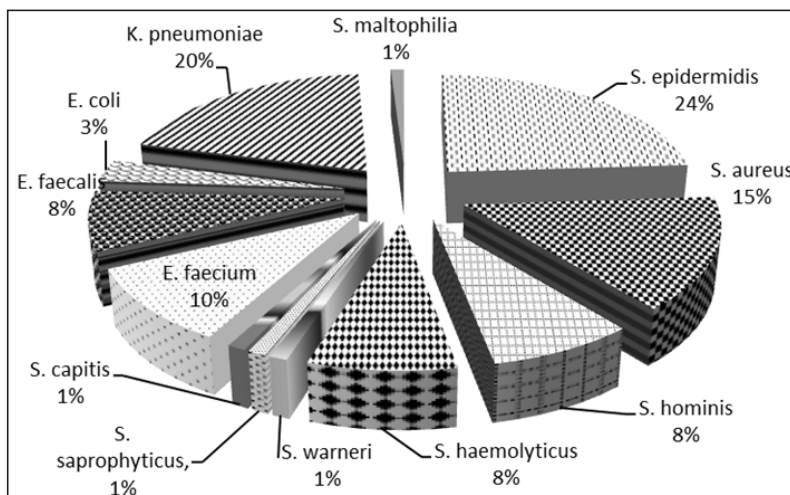


Рис.1. Видовой состав микроорганизмов, выделенных из крови в стационаре.

Подавляющее большинство выделенных штаммов (99,0%) оказались устойчивыми хотя бы к одному АМП, при этом 80,0% культур были полирезистентными. Чувствительным ко всем АМП был только один изолят *E. faecium*.

Наибольшую опасность среди возбудителей ИСМП представляет *S.aureus*, устойчивый к метициллину (*MRSA*) и, следовательно, ко всем бета-лактамам антибиотикам, так как в большинстве случаев устойчивость к метициллину сопряжена с полирезистентностью ко многим другим АМП разных механизмов действия. Частота внутрибольничных инфекций, вызванных *MRSA* в России, значительно варьирует в разных стационарах и составляет в среднем 33,6% [8] По данным ВОЗ, вероятность смерти больного, инфицированного метициллин-резистентным *S.aureus*, на 64% выше, чем пациента с чувствительным к препарату штаммом [7].

В проведенном нами исследовании большинство культур стафилококков были нечувствительны к эритромицину (94,8%) и гентамицину (82,8%), более половины из них (60,3%) оказались метициллинрезистентными (*MRS*, устойчивыми к цефокситину), более двух третей проявляли устойчивость к норфлоксацину и амикацину (по 43,1%) и клиндамицину (37,9%). Более трети (34,3%) метициллинрезистентных стафилококков (*MRS*) были представлены *S. epidermidis*, доля *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* и *S.capitis* составила среди таких культур 22,9%, 20,0%, 17,1%, 2,9% и 2,9% соответственно (рис. 2), при этом все изоляты *S. hominis*, *S. saprophyticus* и *S.capitis* и 87,5% *S. haemolyticus*

являлись MRS. Единственный штамм *S. warneri* был метициллинчувствительным. Удельный вес MRS был значительно ниже среди *S. epidermidis* (50,0%) и *S. aureus* (40,0%). Относительное снижение этиологической роли MRSA среди возбудителей внутрибольничных инфекций в настоящее время характерно для большинства стационаров России [11]. Доля полирезистентных штаммов среди стафилококков составила 81,0%.

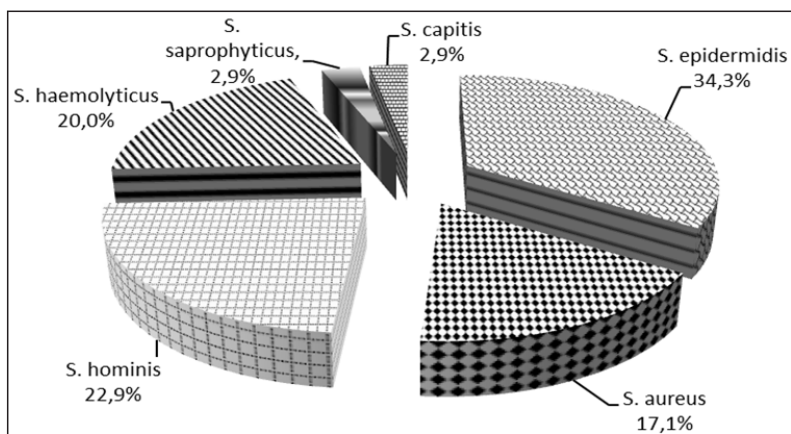


Рис. 2. Удельный вес стафилококков разных видов среди метициллинрезистентных штаммов.

За последние десятилетия наблюдается увеличение устойчивости *Enterococcus spp.* к противомикробным препаратам [12]. Для энтерококков характерна природная и приобретенная резистентность к антибиотикам, включая ванкомицин [13]. Наиболее распространёнными видами энтерококков, вызывающих инфекции кровотока являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*. Особенности их генома позволяют легко приобретать резистентность к широко используемым в терапии антибиотикам, посредством мутаций или путём горизонтального переноса генетических детерминант устойчивости [14]. Со времени появления в 1986 г. первого штамма *E. faecium*, устойчивого к ванкомицину, распространение ванкомицинрезистентных штаммов произошло повсеместно [13].

В проведенном нами исследовании большинство штаммов энтерококков (88,9%) были устойчивы к норфлоксацину, половина и более – к гентамицину (61,0%) и ампициллину (50,0%). Удельный вес культур, резистентных к линезолиду, составил 27,8%, при этом все они относились к *E. faecalis* (62,5% штаммов). Не было выявлено изолятов, резистентных к ванкомицину. 50% изолятов энтерококков были полирезистентными.

Все штаммы *K. pneumoniae* были устойчивы ко всем определяемым АМП, в том числе к карбапенемам и амикацину. Необходимо отметить, что в настоящее время *K. pneumoniae* вышла в лидеры среди возбудителей внутрибольничных инфекций [15, 16], при этом ее штаммы сочетают дополнительные факторы вирулентности и панрезистентность к большинству антимикробных препаратов, включая карбапенемы за счет продукции ими разных типов карбапенемаз [17, 18, 19], что в условиях широкого их использования на фоне массового снижения иммунитета при непрекращающейся пандемии COVID-19 делает этот микроорганизм чрезвы-

чайно опасным [16]. Поэтому высокий удельный вес (20,0%) среди выделенных возбудителей инфекций кровотока полирезистентных штаммов клебсиелл является для данного стационара неблагоприятным прогностическим признаком. В целом все грамотрицательные бактерии, выделенные в стационаре, оказались полирезистентными (рис.3).

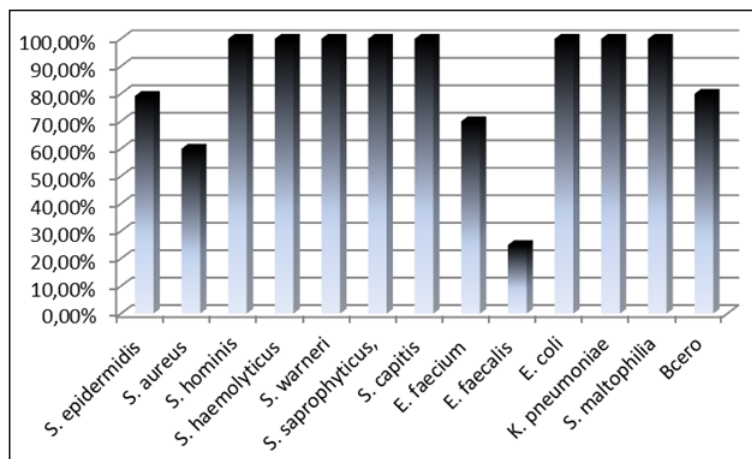


Рис. 3. Удельный вес полирезистентных штаммов среди микроорганизмов разных видов

Выводы. Таким образом, из крови пациентов стационара Ростова-на-Дону были выделены микроорганизмов 12 видов, большинство из которых относились к группе ESKAPE. Среди изолятов преобладали антибиотикорезистентные культуры (99,0%) с высоким удельным весом метициллинрезистентных стафилококков (60,3%). Преобладание среди выделенных штаммов (80,0%), особенно среди грамотрицательных бактерий (100%), полирезистентных изолятов значительно сужает список АМП для лечения инфекций крови в стационаре и свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в стационарах. Неблагоприятным прогностическим признаком для стационара является высокий удельный вес среди выделенных возбудителей инфекций кровотока полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* (20,0%).

Список источников

1. Алешкин А.В., Воробьев А.М., Бочкарева С.С. и др. Эндолизины vs бактериофаги: перспективы производства, эффективность и безопасность применения. Бактериология. 2022; 7(3): 12.
2. Баранов И.А., Козлова Н.С. Сигнальный путь mTOR в связи с патогенезом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(1): 301-309.
3. Бонда Н.А., Лагун Л. В., Тапальский Д.В. Этиологическая структура инфекций кровотока. Проблемы здоровья и экологии. 2018; 4: 15-20.
4. Везирова З.Ш. Развитие вторичной нозокомиальной бактериемии среди пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией в отделениях интенсивной терапии. Вестник Авиценны. 2014; 4: 100-104.

5. Квашнина Д.В. Современные эпидемиологические особенности и технологии эпидемиологического надзора и контроля катетер-ассоциированных инфекций кровотока: дис. д-р мед. наук: 14.02.02. Нижний Новгород: 2018; 198 с.
6. Смирнова М.В., Артемук С.Д., Белькова Е.И., Мельцер А.А., Козлова Н.С., Тимирбаева О.Ю., Куготова Д.А. Антибиотикорезистентность штаммов энтеробактерий, выделенных из крови. Теория и практика. 2019; 4(3): 91-98.
7. Устойчивость к антибиотикам. Всемирная организация здравоохранения. 2020. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 25.09.2022).
8. Ефимова Т.В., Глазовская Л.С., Брусина Е.Б., Гончаров А.Е. Эпидемиологические особенности инфекций, вызванных метициллинрезистентными *Staphylococcus aureus* в Кемеровской области. Медицинский альманах. 2011; 5: 204-206.
9. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Всемирная организация здравоохранения. 2017. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 26.09.2022).
10. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Косякова К.Г. и др. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий, выделенных в стационарах двух районов Санкт-Петербурга. Проблемы медицинской микологии. 2017. Т. 19. № 1. С. 34-42.
11. Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королюк А.М. и др. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре. Педиатр. 2021; 12(6): 43-53.
12. Фёдорова А. В. Клясова Г. А. Фролова И. Н. Хрульнова С. А. Ветохина А. В. Капорская Т. С. Молчанова И. В. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. Онкогематология. 2021; 16(1): 54–63.
13. Козлова Н.С. Смирнова М.В. Артемук С.Д. Белькова Е.И. Мельцер А.А. Тимирбаева О.Ю. Куготова Д.А. Антибиотикорезистентность энтерококков, выделенных из крови пациента многопрофильного стационара. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019; 482-487.
14. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (11): 38-48.
15. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий различного происхождения в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18. № 3. С. 30-35.
16. Селезнева А.А., Козлова Н.С. *Klebsiella pneumoniae* и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 357-365.
17. Эйдельштейн М. В., Журавлев В. С., Шек Е. А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России. Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017; 17(1): 36–41.
18. Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г. и соавт. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. Медицинский алфавит. 2018; 2(35): 14-19.
19. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт.

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(1): 49–56.

Сведения об авторах

Старовойтова Виктория Олеговна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; e-mail: Starovoytova99@list.ru, +79281475134

Козлова Надежда Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; e-mail: spbkns@gmail.com, +79112104085

УДК 616.9-036.2:614.44(470.6)

МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОПАСНЫМИ ТРАНСМИССИВНЫМИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ЮГЕ РОССИИ.

Титков А.В.¹, Прислегина Д.А.^{1,2}, Платонов А.Е.¹, Дубянский В.М.^{1,2}, Малеев В.В.¹

¹ ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва.

² ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь.

Аннотация. В статье представлены результаты оценки эффективности ранее созданных (на примере лихорадки Западного Нила (ЛЗН) и апробации вновь разработанных (на примере Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) «Прогнозных» и «Объясняющих» моделей заболеваемости. Полученные данные свидетельствуют о наиболее высокой точности моделей для ЛЗН на примере Астраханской области. Менее высокой результативностью характеризовались модели для Ростовской (совпадения составили 43 %) и Волгоградской (правильный ранг динамики определен в одном случае) областей. Полное совпадение данных прогноза по КГЛ для Ставропольского края варьировало от 26,9 % до 88,5 % и от 16,7 % в до 83,3 % – для Астраханской области. При проверке «Объясняющих» моделей КГЛ полностью совпадающие результаты для Ставропольского края составили от 30,8 % до 61,5 % и от 16,7 % в до 100 % – для Астраханской области. Но наиболее полное представление о работе моделей может быть получено только в условиях учета факторов, влияющих на регистрацию больных ЛЗН и КГЛ, и стабилизации эпидемиологической ситуации по COVID-19.

Ключевые слова: «Прогнозные» модели, «Объясняющие» модели, лихорадка Западного Нила, Крымская геморрагическая лихорадка, природно-очаговые инфекции, климатические параметры, природный фактор, эпидемический процесс, профилактические меры.

MODELS OF THE INCIDENCE OF DANGEROUS VECTOR-BORNE NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE SOUTHERN RUSSIA.

Anton V. Titkov¹, Daria A. Prislegina^{1,2}, Alexander E. Platonov¹, Vladimir M. Dubyanskiy^{1,2}, Viktor V. Maleev¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

² Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russia

Abstract. The article presents the results of evaluating the effectiveness of previously created (on the example of West Nile fever (WNF) and testing of newly developed (on the example of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF)) “Predictive and “Explanatory” models of morbidity. The data obtained indicate the highest accuracy of the models for WNF on the example of the Astrakhan region. Less high performance was characterized by models for the Rostov (coincidences were 43%) and Volgograd (the correct rank of dynamics was determined in one case) regions. The complete coincidence of the forecast for the CCHF varied from 26.9% to 88.5% for the Stavropol Territory and from 16.7% to 83.3% for the Astrakhan region. When checking the “Explanatory” CCHF models, the completely identical results varied from 30.8% to 61.5% for the Stavropol Territory and from 16.7% to 100% for the Astrakhan region. But the most complete understanding of the work of the models can be obtained only in conditions of reducing the factors affecting the registration of patients with WNF and CCHF, and stabilizing the epidemiological situation according to COVID-19.

Keywords: Prediction model, Explanatory model, West Nile fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever, natural focal infections, climatic factors, the natural factor, epidemic process, preventive measures.

Введение. Благоприятные природно-климатические условия юга России способствуют поддержанию высокой активности природных очагов трансмиссивных инфекций и, как следствие, сохранению напряженной эпидемиологической ситуации по этим опасным заболеваниям на данной территории [1]. Наибольшую угрозу среди множества эндемичных нозологических форм природно-очаговых болезней как для жителей Европейских стран, так и для нескольких регионов России представляют Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) и Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) [1-3]. В связи с отсутствием на сегодняшний день препаратов для специфической профилактики этих инфекций, помимо контроля за качеством проводимых акарицидных и инсектицидных обработок, особое внимание следует уделять составлению прогноза заболеваемости – как основы для планирования профилактических мероприятий [4,5]. Вместе с тем, прогнозирование эпидемиологической ситуации по КГЛ и ЛЗН сопряжено с определёнными трудностями. В связи с тем, что интенсивность проявлений эпидемического процесса ЛЗН и КГЛ в значительной мере зависит от численности и активности членистоногих переносчиков возбудителей этих инфекций при составлении эпидемиологического прогноза требуется обязательный учёт климатических факторов, оказывающих прямое действие на жизнедеятельность клещей и комаров [6]. Поиск путей решения этой важной проблемы проводится авторами уже в течение нескольких лет. Так, на основании анализа сведений о заболеваемости ЛЗН за период с 2001 по 2012 г. в Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях и сопоставлении этих данных с природно-климатическими параметрами, были созданы несколько «Прогнозирующих» и «Объясняющих» моделей, призванных прогнозировать динамику и уровень заболеваемости, с помощью показателя среднемесячной температуры воздуха нескольких месяцев года, а также при учёте показателей заболеваемости в предыдущие годы [7]. Также авторами была разработана риск-ориентированная методика краткосрочного прогнозирования заболеваемости КГЛ для Ставропольского края, учитывающая комплексное действие погодных условий на клещей *Hyalomma marginatum* –

основных переносчиков вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки. Успешная апробация данных моделей и практическое использование методики позволили продолжить исследования по данному направлению, основные результаты которых отражены в настоящей работе.

Цель исследования. Ретроспективно оценить эффективность «Прогнозирующих» и «Объясняющих» моделей динамики заболеваемости Лихорадкой Западного Нила в трех регионах Южного федерального округа Российской Федерации в период с 2015 по 2021 г., разработать «Прогнозные» и «Объясняющие» модели заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой (на примере Ставропольского края и Астраханской области).

Материалы и методы. Для анализа уровня динамики заболеваемости ЛЗН использовались относительные показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) формы статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Информация по заболеваемости КГЛ была взята из разработанных в формате проекта (№ 19-75-20088) баз данных и карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (Ф. №357/у), предоставленных Управлениями Роспотребнадзора по Ставропольскому краю и Астраханской области. Значения климатических факторов для составления прогноза получены из базы данных ОИ ЦКП «ИКИ-мониторинг» и портала «Вега-Про» Института космических исследований РАН. «Прогнозирующие» и «Объясняющие» модели динамики заболеваемости для ЛЗН были созданы методом «дерева решений» программы SPSS. «Прогнозные» и «Объясняющие» модели заболеваемости КГЛ были разработаны с использованием непараметрической статистики (метода Кульбака – для определения коэффициентов информативности факторов, теоремы Байеса и последовательного статистического анализа Вальда), математические расчеты были выполнены по ранее созданному алгоритму на основе Microsoft Excel 2010 [8,9].

Результаты и обсуждение. Для решения первой задачи – анализа эффективности моделей заболеваемости ЛЗН были взяты 6 ранее разработанных моделей, по две для каждого рассматриваемого субъекта (Волгоградской, Астраханской и Ростовской областей), описанных в статье 2014 г. [1]. Согласно используемой методике, была определена динамика показателя заболеваемости за 7-летний период с 2015 по 2021 г., отдельно по каждому из регионов [1]. Полученные данные были ранжированы относительно среднего показателя за период с 2001 по 2021 г. для каждого из выбранных субъектов. В результате было показано, что в Ростовской области 3 года из 7 лет охарактеризованы как «повышение», 2 года – «снижение» заболеваемости и 2 года – «стабильности». В Волгоградской области 3 года составили «повышение» и 4 года – «снижение», в Астраханской области – 4 года «повышение» и 3 года «снижение». Годы повышения и снижения активности проявлений эпидемического процесса во всех регионах сменялись циклично.

Наименьшая результативность расчетов направления динамики заболеваемости была получена для моделей Волгоградской области. Правильный ранг динамики определился в одном случае как для «Объясняющей», использующей на первом этапе условие разделения по совместной среднемесячной температуре мая и июня, а затем уточняющей решение по средней температуре сентября, так и для

«Прогнозирующей», где на первом этапе учитывался показатель заболеваемости ЛЗН предыдущего года, а на втором – температура июня.

Модели для Ростовской области объясняли ситуацию с заболеваемостью ЛЗН более успешно. Так, для первой из них, использующей температуру мая и января текущего года, совпадения составили 43 %. Вторая, менее результативная модель, расчеты для которой на первом этапе базировались на показателях заболеваемости прошлого года, далее – на значениях среднемесячной температуры мая, а затем на третьем этапе условия разделялись по среднему показателю температуры декабря предыдущего года и января текущего, соответствовала действительности в 29 %.

Наиболее высокую результативность продемонстрировали «Объясняющие» модели, созданные для Астраханской области. Одна из них на первом этапе, прогнозирует повышение уровня заболеваемости ЛЗН, если средняя температура декабря предыдущего года и января настоящего года составит более -4°C , что оказалось верным для всех лет «повышения» заболеваемости в области за изучаемый 7-летний период. На втором этапе первой модели было успешно определено одно из трех «снижений», показанное для более холодных (менее -4°C) зимних месяцев, а затем обусловленное средней температурой мая ниже $+20,5^{\circ}\text{C}$. Вторая модель также правильно определила все 4 года «повышения», путем последовательного отбора лет с заболеваемостью ЛЗН предыдущего года на уровне ниже 3 на 100 тыс. населения, а затем по среднемесячной температуре декабря предыдущего года выше -4°C . Таким образом, проверка эффективности «Объясняющих» моделей для заболеваемости ЛЗН в Астраханской области, при соблюдении прочих условий, подтвердила прогностическую важность такого фактора как относительно теплый декабрь предыдущего года, как обстоятельство, при котором во всех случаях происходило ухудшение эпидемиологической ситуации.

С целью решения второй задачи – построения «Прогнозных» и «Объясняющих» моделей КГЛ были усовершенствованы структура и алгоритм работы, взятой за основу ранее разработанной риск-ориентированной методики краткосрочного прогнозирования на примере Ставропольского края:

- расширен перечень используемых гидрометеорологических и экологических данных (с включением значений максимальной и минимальной температуры воздуха, нормализованного вегетационного индекса (NDVI), температуры и влажности почвы на глубине 10 и 40 см);

- добавлен «временной аспект» – анализ климатических факторов с определением их информативности проведен не за предшествующий эпидемический сезон, а за длительный период (с 2005 по 2019 г. и с 2013 г. по 2019 г. – для Ставропольского края и Астраханской области соответственно);

- в качестве пороговых уровней для поэтапного составления прогноза были выбраны значения 0,000009 (что соответствовало отсутствию больных – меньше относительного показателя заболеваемости 1 случай на 100 тыс. населения) и автоматически рассчитываемых для каждого субъекта значений медианы, среднего и третьего квартиля заболеваемости.

При проведении расчётов в качестве «зависимых» переменных были использованы относительные показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) по каждому административному району за соответствующий период, «независимых»

– значения климатических факторов предшествующего эпидемического сезона для «Прогнозных» моделей и текущего – для «Объясняющих». Аprobация моделей была проведена на 2018–2020 гг. (ретроспективно) и на 2021 г.

Полученные результаты свидетельствуют, что полное совпадение данных прогноза с фактическими составило для Ставропольского края от 26,9 % в 2020 г. до 88,5 % в 2018 г. и от 16,7 % в 2021 г. до 83,3 % в 2020 г. – для Астраханской области. При проверке «Объясняющих» моделей на долю «Полностью совпадающих» результатов для Ставропольского края пришлось от 30,8 % в 2020 г. до 61,5 % в 2021 г. и от 16,7 % в 2020 г. до 100 % в 2021 г. – для Астраханской области.

Вместе с тем, следует отметить, что два года апробации всех предлагаемых моделей совпали с периодом пандемии COVID-19, которая внесла значительные изменения в организацию медицинской деятельности профильных инфекционных стационаров, что, вероятно, повлияло на своевременную и достаточно полную регистрацию заболеваемости по природно-очаговым инфекциям, особенно протекающим в лёгкой форме [10]. Подтверждением данного факта также служит преобладание в 2020 г. «ложноположительных» результатов работы моделей, составивших 53,8 % и 50,0 % для Ставропольского края, и 83,3 % для «Объясняющей» модели в Астраханской области.

Выводы. Таким образом, среди всей многомерности сочетания параметров природного фактора эпидемического процесса даже одной инфекции, очевидно, есть условия (климатические параметры), которые можно выделить как принципиально важные для прогноза, несмотря на использование очень усредненных показателей. Попытки оценить влияние климатических условий на эпидемический процесс – важная научная задача, при решении которой практически всегда будет существовать погрешность измерения, т.к. невозможно приблизиться к одному точному значению параметра, особенно для субъектов РФ с различным ландшафтом, где разброс реальных показателей, например, температуры воздуха, для одного квадрата в сетке существующих измерений, может достигать нескольких градусов. Сам предмет изучения – показатель заболеваемости населения, для трансмиссивных инфекций, в некоторых случаях слишком отдаленно может отражать влияние природного фактора. Наиболее перспективным, при анализе изменений климатических параметров, как указание на активацию первого звена эпидпроцесса, может служить увеличение численности и активности переносчиков. Например, влияние показателя присасывания клещей для других природно-очаговых трансмиссивных инфекций, в связи с изменениями климатических условий, можно рассматривать в качестве важной предпосылки роста заболеваемости с отсроченным на длительность среднего инкубационного периода эффектом, что открывает возможности для использования превентивных мер. Существующие модели будут дополняться новыми данными и пересматриваться для увеличения точности описываемых процессов.

Кроме того, следует подчеркнуть важность различия двух подходов к прогнозированию заболеваемости трансмиссивными инфекциями, переносчиками возбудителей которых являются членистоногие разных классов. На начальном этапе разработки методик (выборе наиболее влиятельных климатических параметров и первичном соотношении их с показателями заболеваемости) было

проанализировано множество комбинаций. Установлено, что наиболее зависимыми от основополагающих климатических факторов, таких как температура воздуха, оказались показатели заболеваемости тех инфекций, переносчиками которых были комары, смена фаз жизненного цикла которых сильно зависит от погодных условий окружающей среды [5,11–13]. В связи с этим, составление эпидемиологического прогноза для этих инфекций может опираться на небольшую по количеству комбинацию наиболее влиятельных климатических факторов. Клещи, напротив, в отношении условий выживания, менее зависимы от основополагающих климатических показателей [14–16]. Поэтому разрабатываемые модели по «клещевым» инфекциям для получения более точного прогноза заболеваемости должны быть сложнее, учитывать больше дополнительных гидрометеорологических параметров и их комбинаций.

Вместе с тем, о перспективности и целесообразности продолжения проводимого исследования также свидетельствуют относительно удовлетворительные результаты апробации «Прогнозных» и «Объясняющих» моделей заболеваемости КГЛ для Ставропольского края и Астраханской области. Повышение точности получаемых результатов (в том числе с включением в расчеты значений других абиотических и биотических факторов) позволит повысить эффективность и экономическую обоснованность дифференцированного подхода при планировании профилактических мероприятий и подготовки медицинских учреждений для оказания квалифицированной лечебно-диагностической помощи больным на территории каждого административного района. Однако, наиболее полное представление о работе моделей с выявлением недостатков их функционирования может быть получено только в период стабилизации эпидемиологической ситуации по COVID-19 и снижения столь выраженного действия внешних, не влияющих непосредственно на интенсивность проявлений эпидемического процесса трансмиссивных инфекций, социальных факторов.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-75-20088)

Список литературы

1. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Шпак И.М., Фомина В.К., Несговорова А.В., Батулин А.А., Молчанова Е.В., Прилепская Д.Р., Пименова Е.В., Викторов Д.В., Топорков А.В. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2022. – №1.
2. Farooq Z. et al. Artificial intelligence to predict West Nile virus outbreaks with eco-climatic drivers //The Lancet Regional Health-Europe. – 2022. – Т. 17. – С. 100370.
3. Semenza J. C., Rocklöv J., Ebi K. L. Climate Change and Cascading Risks from Infectious Disease //Infectious Diseases and Therapy. – 2022. – С. 1-20.
4. Дубянский, В. М. Прогнозирование заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на основе данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) на примере Ставропольского края / В. М. Дубянский, Д. А. Прислегина, А. Е. Платонов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 322-335.

5. Сафронов В.А., Смоленский В.Ю., Смялянский В.П., Савченко С.Т., Раздорский А.С., Топорков В.П. Оценка динамики эпидемических проявлений лихорадки Западного Нила в Волгоградской области в зависимости от климатических условий, предшествующих началу эпидемического сезона // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, – № 6. – С. 42–46.
6. Сычева К.А., Федорова М.В., Макенов М.Т., Журенкова О.Б., Григорьева Я.Е., Морозкин Е.С., Карань Л.С. Переносчики и резервуарные хозяева возбудителя лихорадки Западного Нила во время вспышки заболевания в Москве. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского. Москва. – 2022. – С. 159.
7. Platonov A. E. et al. The incidence of West Nile disease in Russia in relation to climatic and environmental factors //International journal of environmental research and public health. – 2014. – Т. 11. – №. 2. – С. 1211-1232.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. – 1978. – С. 294.
9. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина. – 1973. – С. 141.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – С. 256.
11. Keyel A. C. et al. Seasonal temperatures and hydrological conditions improve the prediction of West Nile virus infection rates in Culex mosquitoes and human case counts in New York and Connecticut //PLoS One. – 2019. – Т. 14. – №. 6. – С. e0217854.
12. Ahmed T. et al. Climatic conditions: conventional and nanotechnology-based methods for the control of mosquito vectors causing human health issues //International journal of environmental research and public health. – 2019. – Т. 16. – №. 17. – С. 3165.
13. Marcantonio M. et al. Identifying the environmental conditions favouring West Nile virus outbreaks in Europe //PloS one. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. e0121158.
14. Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Клещевые трансмиссивные инфекции Сибири. Практическое руководство. Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник». – 2019. – С. 146.
15. Тохов Ю.М., Дегтярев Д.Ю., Дубянский В.М. Иксодовые клещи (морфология, медицинское значение, регуляция численности). Ставрополь. – 2015. – С. 84.
16. Jung Kjør L. et al. Predicting the spatial abundance of Ixodes ricinus ticks in southern Scandinavia using environmental and climatic data //Scientific Reports. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 1-16.

Сведения об авторах

Титков Антон Владимирович, науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия, anton.titkov@bk.ru

Прислегина Дарья Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РФ

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия, daria775@rambler.ru.

Платонов Александр Евгеньевич, докт. биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Дубянский Владимир Маркович, докт. биол. наук, зав. отделом эпизоотологического мониторинга и прогнозирования ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РФФ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Малеев Виктор Васильевич, докт. биол. наук, академик РАН, заместитель директора ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия.

УДК 614.78:613.5:579.63

МИКРОФЛОРА ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЫ КАК ПРОБЛЕМА ГИГИЕНЫ ЗАМКНУТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МЕГАПОЛИСОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Чугунова В.В., Жукова Е.С., Щербатюк Т.Г., Позднякова М.А.

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии,
Нижний Новгород, Россия veronikachyg@gmail.com

Аннотация. Создание здоровьесберегающего и биобезопасного микроклимата в помещениях, в которых городские жители проводят большую часть времени, является актуальной, многокомпонентной задачей. Результаты международного проекта «Микробиом человека» позволили пересмотреть значение взаимодействия микроорганизмов и человека. В связи с этим необходимо обратить внимание на уровень исследованности микрофлоры замкнутых помещений как одного из важных компонентов микроклимата искусственной среды, причины ухудшения самочувствия человека и развития у него различных заболеваний. Целью настоящей работы явилось обобщение данных литературы по вопросу видового состава микрофлоры воздуха и поверхностей замкнутых помещений различного назначения, а также проанализировать существующие подходы по управлению биоценозов микроорганизмов искусственной среды. Показано, что воздух и поверхности помещений различного назначения имеют отличающийся видовой состав микроорганизмов, в том числе и патогенных, а дезинфицирующие средства химической и физической природы не способны в полной мере обеспечить биобезопасность внутреннего пространства зданий. Исходя из этого, необходимы исследования взаимодействия различных компонентов микрофлоры искусственной среды и создание комплексного подхода в управлении микросообществ помещений.

Ключевые слова: городская среда, замкнутые помещения, микрофлора помещений, микроорганизмы воздуха, микроорганизмы неживых поверхностей.

MICROFLORA OF THE ARTIFICIAL ENVIRONMENT AS A PROBLEM OF HYGIENE OF ENCLOSED SPACES OF MEGACITIES: LITERATURE REVIEW

V.V. Chugunova, E.S. Zhukova, T.G. Shcherbatyuk, M.A. Pozdnyakova

Abstract. Creating a health-saving and biosafety microclimate in the premises in which urban residents spend most of their time is an urgent, multi-component task. The «HMP» forced to reconsider the importance of the interaction of microorganisms and humans. It's necessary to pay attention to the level of study of the microflora of enclosed spaces as one of the components of the microclimate of the artificial environment. The purpose of this work was to summarize the literature data on the microflora of air and surfaces of enclosed spaces, and analyze existing approaches to the management of it. It's shown the air and surfaces of premises for various purposes have a different species composition of microorganisms, and disinfectants and devices aren't able to ensure the biosafety of the internal space of buildings, so we need to create an integrated approach in the management of micro-communities of premises.

Keywords: urban environment, enclosed spaces, indoor microflora, air microorganisms, microorganisms of inanimate surfaces.

Введение. Жители крупных городов проводят более 90% своего времени в помещениях различного назначения (в домах, офисах, общественных зданиях, транспорте), в том числе укрываясь от загрязняющих факторов окружающей среды мегаполисов [1]. Этот факт говорит о том, что микроклимат замкнутых пространств будет во многом влиять на здоровье человека. Пандемия COVID-19 и существующая опасность распространения новых зоонозных заболеваний [2,3] актуализируют необходимость пересмотра требований к микроклимату помещений с длительным пребыванием людей, и в особенности на его микробиологическую составляющую.

Источником формирования микрофлоры искусственной среды, в первую очередь, является сам человек. Микроорганизмы, населяющие кожу и слизистые оболочки, выделяются при контактах с поверхностями, разговоре, кашле и чихании в количестве около миллиона клеток в день от одного человека, составляя большую часть микромира воздуха и различных поверхностей [4]. Так, чем выше плотность населения и активность перемещения людей, тем выше уровень биологической загрязненности.

Наименее значимыми, по сравнению с человеком, но оттого не менее опасными источниками загрязнения выступают комнатные растения, домашние животные, сантехника, отопительные и вентиляционные системы, а также кондиционеры [5]. Одежда, обувь и другие вещи также способствуют контаминации, накапливая и переноса, в том числе, споры грибов и фрагменты мицелия [6]. Поскольку в замкнутых помещениях почти отсутствует воздухообмен, обеспечивающий естественное самоочищение, за год в среднестатистической двухкомнатной квартире может накопиться до 18 кг пыли, каждый грамм которой включает около 200 клеток микроорганизмов [7]. Исходя из этого, пыль является главным резервуаром микрофлоры помещения, оказывая существенное влияние на самочувствие человека.

Таким образом, внутри помещений формируется биозагрязнение, которое является одной из причин развития различных респираторных заболеваний и общих проблем со здоровьем [8-10], снижая работоспособность и увеличивая число не-

выходов на работу по состоянию болезни [11]. Так, если у 20% проживающих или работающих в здании людей без видимой причины наблюдаются головная боль, раздраженность глаз, слизистых носа и горла, усталость, тошнота и их ослабление вне нахождения в данном помещении, это рассматривают как «синдром больного здания», которому на данный момент подвержено 50% эксплуатируемого массива жилых и существенная часть общественных зданий [12].

Исходя из вышесказанного, цель настоящей работы – обобщить данные литературы по вопросу видового состава микрофлоры воздуха и поверхностей замкнутых помещений различного назначения, а также проанализировать существующие подходы по управлению биоценозов микроорганизмов искусственной среды.

Материалы и методы. Объектами исследования стали отчеты о научно–исследовательских работах, публикации в отечественных и зарубежных научных журналах и сборниках по теме «состав микрофлоры и методы дезинфекции помещений различной направленности». Применены методы научного гипотетико–дедуктивного познания, общелогические методы и приемы исследований: анализ, синтез, абстрагирование, обобщение.

Результаты. Загрязненные поверхности искусственной среды представляют собой резервуар для патогенных микроорганизмов. Контаминация помещений и предметов, связанных со здравоохранением, может стать источником передачи внутрибольничных инфекций, которые относятся к наиболее частым осложнениям. Исследования показали, что более 50% поверхностей больничных палат проходят недостаточную дезинфекцию от патогенных возбудителей даже при использовании химических бактерицидов. В свою очередь, присутствующие в микрофлоре воздуха микроорганизмы могут не только угрожать здоровью населения, но и являться носителями генов устойчивости к антибиотикам вследствие обмена генетическим материалом друг с другом [11]. Так, *Staphylococcus aureus*, энтерококки, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и даже вирусы (например, *Norwalk virus*) способны сохранять инфекционность в течение нескольких дней/недель на сухих поверхностях, когда споры *Clostridium difficile* сохраняют свою жизнеспособность в течение месяцев [13].

Исследования, проведенные в городах Калуга и Волгоград, показали, что количество микроорганизмов в учебных заведениях до начала занятий соответствовало нормам ВОЗ, но после занятий наблюдался очень высокий уровень контаминации, несмотря на периодическую уборку. Характерной особенностью микробиологического пейзажа стало обнаружение значительного количества разнообразных кокков (*Staphylococcus roseus*, *St. albus*, *St. flavus*, *St. aureus*, *Streptococcus flavus*, микрококки, сарцины и др.) [11,14].

Результаты исследований воздуха в жилых помещениях отразили разнообразие количественного и качественного состава микрофлоры в зависимости от назначения помещения. В крупных городах России и Белоруссии (Иркутск, Москва, Минск) были представлены схожие данные о наличии грибов в домашней пыли. Доминирующими родами в структуре микобиоты пыли являлись *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Trichoderma*, *Penicillium*, реже встречались *Cladosporium*, *Rhizopus* и *Stemphylium* [15,16,8]. На кухнях преобладали плесневые грибы (муковровая плесень, пенициллы) и кокки (микрококки, диплококки,

стрептококки и стафилококки). В залах были идентифицированы *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* и *Serratia spp.* В ванных комнатах помимо вышеупомянутых часто поселялись также грибы родов *Humicola* и *Rhizopus* [17]. Так, по данным исследования, общая концентрация микроорганизмов в жилых помещениях почти в 1,5–2 раза превышает концентрацию на открытом воздухе.

Распространенность клещей в жилых помещениях зависит от микроклиматических характеристик помещения, биотических факторов, а также социальных и бытовых особенностей населения страны. При этом наибольшей аллергенной активностью обладают их мелкие фрагменты, личиночные шкурки и фекальные частицы, которые, поднимаясь в воздух, попадают в дыхательные пути или на кожные покровы человека, вызывая аллергические реакции. Так, частота встречаемости пылевых клещей в жилых помещениях больных аллергией составляет 87% [18].

В отечественных источниках установлена прямая зависимость между свободным объемом помещения и количеством микроорганизмов в воздухе. Таким образом, чем меньше свободного пространства в жилище, тем выше бактериальная обсемененность воздуха. Еще один важный фактор в оценке загрязненности помещений – наличие бактерий кишечной группы (источники – низкая эффективность систем вентиляции и несовершенство конструкции канализационных систем) [19]. Последним индикатором «здоровья» помещения является наличие плесневых грибов. Было отмечено, что видовой состав и структура грибов зависят от времени постройки дома и материалов, использованных при их строительстве. Наиболее устойчивыми к их заселению считаются новые монолитные дома, а в домах панельного типа (наибольшее видовое разнообразие отмечено в домах 60–80 гг.) часто отсыревают торцевые стены и стыки, создается благоприятная среда для поражения их грибами [20]. Тем не менее, независимо от времени постройки здания при нарушении техники установки или при эксплуатации пластиковых окон их поражают грибы, становясь причиной порчи резиновых утеплителей и поверхности рам [16].

В соответствии с современными требованиями [20], при выполнении асептических процессов на производстве или при контроле качества необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг, включающий исследование воздуха и чистоту рабочих поверхностей. Наряду с этим, в соответствии с МУК 4.2.734–99 и утвержденными стандартными операционными процедурами (СОП), микробиологический мониторинг окружающей лабораторной среды охватывает тестирование эффективности дезинфектантов и подтверждение качества стерилизации. Тем не менее, в настоящее время санитарные правила не предусматривают микробиологических норм для жилых помещений (СанПин 2.1.3678–20, СанПин 1.2.3685–21), а существующие методы дезинфекции не способны обеспечить должного и длительного дезинфицирующего эффекта, являясь дополнительным неблагоприятным для человека химическим агентом.

Для снижения численности микроорганизмов в воздухе замкнутых помещений применяют следующие средства: химические – обработка озоном, двуокисью азо-

та, распыление молочной кислоты, применение хлорной извести и хлорамина, а также перекиси водорода; механические – пропускание воздуха через очистительные фильтры; физические – ультрафиолетовое облучение, высокие температуры [21]. Кроме прочего в замкнутых помещениях для снижения уровня загрязненности должна обязательно проводиться тщательная влажная уборка, регулярное протирание мебели и технических приборов, а также проветривание комнат [22].

За последние десятилетия было создано множество технических приборов для очищения воздуха от пыли и улучшения его физико-химических характеристик. Среди них УФ-лампы, пылесосы, кондиционеры, различные воздухоочистители и обеззараживатели, мойки воздуха и другие [23]. Преимущества этих приборов в эффективном очищении воздуха от различных загрязнений, снижении количества микробов, нормализация температуры и влажности в помещении. Тем не менее, действие УФ-ламп распространяется лишь на те зоны, куда проникают лучи, в то время как «темные» углы продолжают оставаться местом скопления патогенной микрофлоры. Очистительные приборы в свою очередь требуют постоянного сервисного обслуживания, так как после засорения фильтров и обильного отложения пыли производительность очистительных приборов резко падает, очистка воздуха становится неэффективной, а приборы на водной основе могут стать пригодной средой для размножения микроорганизмов, что ведет за собой загрязнение воздушного пространства помещений.

В настоящее время идет активное создание и продвижение биологических средств обеззараживания поверхностей, продуктов питания и помещений в целом. Так, экспериментально было показано, что некоторые комнатные растения (каланхоэ, пеларгония, фикус, бегония, мирт и др.) выделяют активные биологические вещества (терпены, смолы, фенолы) и обладают дезинфицирующей способностью, снижая микробиологическую обсемененность в замкнутых помещениях [24].

Кроме того, активно продвигается идея микробной терапии (метод Брыскина-Колчина), в основу которой входит создание системы очищения пробиотиками (СОПР). СОПР базируется на применении пробиотических биоклинеров – очистителей поверхностей любого замкнутого помещения, в состав которых кроме отделителя видимой грязи входят пробиотики, играющие существенную роль после очистки, поддерживая нормализованную микробную обстановку. На данный момент предложены схемы очистки такими средствами жилых помещений, офисов и бизнес-центров, отелей, спортзалов и тюрем [5]. Зарубежные исследователи также поддерживают это направление и уже показали, что во время пандемии COVID-19 пробиотическая санитарная обработка снизила рост всей популяции патогенов минимум на 80% [25]. Также одним из вариантов биологической дезинфекции может выступать применение бактериальных токсинов, выделяющихся некоторыми бактериями (синегнойная палочка, молочнокислые бактерии и др.) для подавления размножения конкурентных видов микроорганизмов. Тем не менее, вопросы о том, какие именно виды микроорганизмов, в каких концентрациях и комплексах их применять остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Обсуждение. Микрофлора искусственной среды человека должна выполнять

существенную роль в формировании здоровьесберегающей среды обитания. Взаимоотношения макроорганизма с микромиром активно изучаются и пересматриваются в связи с результатами крупного проекта «Микробиом человека». На сегодняшний день сформированы представления о видовом составе биоценозов микроорганизмов замкнутых помещений различного назначения, но не выявлены взаимосвязи между отдельными представителями этих сообществ. Тем не менее, действующая система нормативных расчетов параметров микроклимата и воздухообмена не учитывает всей сложности и комплексности решения задач по созданию экологически безопасной воздушной среды. Санитарные правила не включают в себя микробиологические нормы для жилых помещений, в то время как домашняя пыль, имеющая очень богатый биологический состав, может стать причиной развития различных заболеваний.

Вышерассмотренные исследования показали, что 50% эксплуатируемого жилья имеют синдром «больного здания», а старый фонд высоко подвержен биологической деструкции. Так, нормирование биоклиматической комфортности, включающей контроль микробиологического загрязнения воздушной среды, позволит не только повысить качество жилых застроек, но и снизить негативное воздействие биологических агентов на организм человека с самого раннего возраста – следовательно, уменьшить риск развития хронических заболеваний, связанных с вдыханием пыли, и в дальнейшем уходов работников в больничный отпуск.

Своевременное выявление и устранение повышенной биологической контаминации помещений позволит избежать не только проблем со здоровьем, но и порчи имущества. Помимо этого, в условиях постоянно надвигающихся опасностей в виде инфекционных вспышек и возможного применения биологического оружия усиление данного направления просто необходимо.

Примеры детских садов, школ, больниц в качестве мест массового заражения инфекционными болезнями широко известны, а главная причина – усиленная борьба с микроорганизмами, приводящая к развитию у них устойчивости в отношении сильнейших дезинфектантов, которые зачастую также вредны для организма человека [24]. Это привело к тому, что существующие методы химической дезинфекции требуют повышения концентрации действующего вещества, так как уже не могут обеспечить должного уровня деконтаминации. Существующее многообразие очистительных приборов не способно продезинфицировать скрытые углы комнат, обеспечить долгосрочное действие и предотвратить последующее загрязнение, а в случае с недостаточным очищением сами способны стать резервуаром возбудителей инфекции. На фоне этого биологические методы очистки при помощи фитонцидов и СОПР являются очень актуальными направлениями.

Выводы. Таким образом, проблема микрофлоры искусственной среды недостаточно проработана. Оценки видового состава микросообществ замкнутых помещений в большей степени проводятся в области изучения распространения внутрибольничных инфекций, а исследования встречаемости микроорганизмов в помещениях другого назначения разрознены, носят единичный характер, часть из которых старше 10 лет. Существующие на сегодняшний день решения по улуч-

шению микроклимата в зданиях имеют ряд недостатков. Исходя из этого, необходимы исследования взаимодействия различных компонентов микрофлоры искусственной среды и создание комплексного подхода в управлении микросообществ помещений. Мы предлагаем в основе этого направления использовать автоматизированные системы управления [26,27].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники (соглашение №316–06–16–28/22 от 20.05.2022).

Список литературы

1. Raju S., Siddharthan T., McCormack M.C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health // *Clin Chest Med.* – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 825–843.
2. Организация Объединенных Наций : официальный сайт. – [Электронный ресурс]. – 2022. – URL: <https://news.un.org/ru/story/2022/07/1427762> (дата обращения 01.09.22).
3. Всемирная организация здравоохранения : официальный сайт. – [Электронный ресурс]. – 2021. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease> (дата обращения 01.09.22).
4. Cox J., Mbareche H., Lindsley W.G., Duchaine C. Field sampling of indoor bioaerosols // *Aerosol Sci Technol.* – 2020. – Vol. 54, № 5. – P. 572–584.
5. Колчин В. Микробы. Физика микробных сообществ часть 3 // *Sciences of Europe.* – 2019. – № 42 (2). – С. 3–25.
6. Sanders D., Grunden A., Dunn R.R. A review of clothing microbiology: the history of clothing and the role of microbes in textiles // *Biol Lett.* [Электронный ресурс]. – 2021. – Vol. 17 (1), Article ID 20200700. DOI: 10.1098/rsbl.2020.0700.
7. Марфенина О.Е., Фомичева Г.М. Потенциально патогенные мицелиальные грибы в среде обитания человека. Современные тенденции // *Микология сегодня.* – М.: Нац. акад. микологии. – 2007. – Т. 1. – С. 235–266.
8. Kumar P., Singh A.B., Singh R. Comprehensive health risk assessment of microbial indoor air quality in microenvironments // *PLoS One* [Электронный ресурс]. – 2022. – Vol. 17 (2), Article ID e0264226. DOI: 10.1371/journal.pone.0264226.
9. Ver Heul A., Planer J., Kau A.L. The Human Microbiota and Asthma // *Clin Rev Allergy Immunol.* [Электронный ресурс]. – 2019. – Vol. 57, № 3. – P. 350–363. DOI: 10.1007/s12016-018-8719-7.
10. Chen R., Yang J., Zhang C., Li B., Bergmann S., Zeng F., Wang H., Wang B. Global Associations of Air Pollution and Conjunctivitis Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health.* [Электронный ресурс]. – 2019. – Vol. 16(19), Article ID 3652. DOI: 10.3390/ijerph16193652.
11. Лыков И.Н., Шмелева П.А., Гулордава Н.Т., Ковалева Е.О. Распространенность антибиотикорезистентных микроорганизмов в атмосфере города Калуги, школьных классов и жилых помещений // *Вестник Калужского университета.* – 2021. – № 1 (50). – С. 68–72.
12. Береговой А.М., Береговой В.А. Показатели микроклимата и воздухообмена в объемно-планировочной структуре многоэтажного жилого здания // *Региональная архитектура и строительство.* – 2021. – № 2 (47). – С. 72–76.

13. Caselli E. Hygiene: microbial strategies to reduce pathogens and drug resistance in clinical settings // *Microb Biotechnol.* [Электронный ресурс]. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 1079–1083. DOI: 10.1111/1751–7915.12755.
14. Букова К.А., Шмарина Я.Г., Ряскова К.А. Микрофлора воздуха закрытых помещений Волгоградского государственного университета // *Новая наука: Современное состояние и пути развития.* – 2016. – № 7 (2). – С. 3–6.
15. Антропова А.Б. Казанцева Г.В., Мокеева В.Л., Чекунова Л.Н., Биланенко Е.Н., Черняк Б.А., Желтикова Т.М. Условно–патогенные и аллергенные грибы в современном окружении человека // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* – 2009. – № 2. – С. 41–65.
16. Шабашова Т.Г. Микромицеты жилых и производственных помещений // *Успехи медицинской микологии.* – 2015. – Т. 14. – С. 260–263.
17. Заводник Л.Б., Хоха Р.Н., Хоха А.М. Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли у детей. Часть 2 // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 7–19.
18. Дрозд А.В., Пономарева А.Л., Чернышев В.В., Голохваст К.С. Анализ качества внутренней среды застройки г. Владивосток. Часть 2: Исследование санитарно–микробиологического состояния воздуха квартир // *Строительство: наука и образование.* – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 48–60.
19. Dunichkin I.V., Poddaeva O.I., Golokhvast K.S. Studies and evaluation of bioclimatic comfort of residential areas for improving the quality of environment // *Building Simulation* [Электронный ресурс]. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 177–182. DOI: 10.1007/s12273–018–0495–z.
20. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г № 916) [Электронный ресурс] – 2013. <https://vsc-pro.ru/upload/iblock/1e5/1e57f3308754cd11e958c1319ef4d9c4.pdf> (дата обращения 01.09.22).
21. Лаушкин М.А., Пунченко О.Е. Корреляция между микробным числом, освещённостью помещений и влажностью воздуха // *Профилактическая медицина – 2019: сборник научных трудов Всероссийской научно–практической конференции с международным участием, Санкт–Петербург, 14–15 ноября 2019 года.* – Санкт–Петербург: Северо–Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2019. – С. 12–16.
22. Кожевникова Е.С. Пыль как экологический фактор // *Бюллетень медицинских интернет–конференций.* – 2018. – Т. 8, № 9. – С. 442.
23. Кантаржи А.А. Мойка воздуха: принцип работы и описание // *Актуальные проблемы науки и техники: Сборник научных статей по материалам II Международной научно–практической конференции, Уфа, 22 мая 2020 года.* – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Научно–издательский центр «Вестник науки», 2020. – С. 132–135.
24. Чубатова О.И., Михайлович Е.Г., Скрипникова Е.В., Доброхотский О.Н., Борзенкова Т.Х., Негрий Н.В. Способ снижения риска передачи воздушно–капельных инфекций посредством обработки воздуха помещений // *Бактериология* [Электронный ресурс]. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 38–43. DOI 10.20953/2500–1027–2019–3–38–43.
25. Soffritti I., D'Accolti M., Cason C., Lanzoni L., Bisi M., Volta A., Campisciano G.,

Mazzacane S., Bini F., Mazziga E., Toscani P., Caselli E., Comar M. Introduction of Probiotic-Based Sanitation in the Emergency Ward of a Children's Hospital During the COVID-19 Pandemic // *Infect Drug Resist.* [Электронный ресурс]. – 2022. – Vol. 15. – P. 1399–1410. DOI: 10.2147/IDR.S356740.

26. Наумова Е.М., Ксенофонтова О.Л. «Умный дом» – интеллектуальное управление домом // Сборник научных трудов вузов России «Проблемы экономики, финансов и управления производством». – 2022. – № 50. – С. 80–84.

27. Позднякова М.А., Умнов Л.А., Умнягина И.А., Жукова Е.С. Компьютерное моделирование внутренней среды замкнутых помещений – как перспективное направление исследований ее воздействия на состояние здоровья и работоспособность // Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков: Сборник научных трудов по материалам научно-практической конференции, Нижний Новгород, 07–08 июня 2022 года. – Нижний Новгород: Медиаль, 2022. – С. 139–144.

Сведения об авторах

Чугунова Вероника Владимировна, лаборант-исследователь отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия. E-mail: veronikachug@gmail.com;

Жукова Евгения Сергеевна, научный сотрудник, заведующий лабораторией моделирования эффектов воздействия на организм факторов окружающей среды отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии», Нижний Новгород, Россия. E-mail: evgenya_plekhanova@mail.ru;

Щербатюк Татьяна Григорьевна, главный научный сотрудник, заведующий группой молекулярно-генетических исследований отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия; профессор ФГБОУ ВО «Пущинский государственный естественно-научный институт» Минобрнауки России, г. Пущино, Россия. E-mail: tatiana.g.shcherbatyuk@gmail.com;

Позднякова Марина Александровна, главный научный сотрудник, заведующий отделом медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью, руководитель Центра дополнительного профессионального медицинского образования ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия. E-mail: prof_pozdniakova@mail.ru.

УДК 616.716.3-009

**РЕГУЛЯЦИЯ НАРУШЕНИЙ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
ПОЛОСТИ РТА У ЛЮДЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ
КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19***Швецов М.М.^{1,4}, Малышев М.Е.^{2,5}, Иорданишвили А.К.^{3,4,6}*¹ ООО «Медицинские услуги», Санкт-Петербург, Российская Федерация;² Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Федеральное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ Международная академия наук экологии безопасности человека и природы (МАНЭБ), Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация⁶ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. В работе проведена клинико-лабораторная оценка эффективности применения пациентами отечественной зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей для полости рта «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» (ЗАО «Вертекс», Санкт-Петербург, Россия) у пожилых пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Показано, что у всех пациентов, пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, как и у всех людей старших возрастных групп, отмечаются изменения со стороны тканей полости рта в виде хронического генерализованного пародонтита. При этом у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, патология пародонта протекает при с выраженной кровоточивости десны на фоне и сухости слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. У них также диагностируются признаки снижения иммунитета и повышения воспалительной реакции в ротовой полости, о чем свидетельствовало достоверное снижение секреторного иммуноглобулина А с одновременным повышением провоспалительных цитокинов. Применение зубной пасты на основе аллантоина и растительных компонентов «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» приводило к улучшению состояния десен и всего пародонта, уменьшению жалоб на сухость и чувство «стягивания» слизистой оболочки и губ, а также снижению уровня общего воспаления в ротовой полости путем нормализации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со сдвигом в сторону уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-8 и IL-6) в слюнной жидкости пациентов. Также отмечено повышение синтеза sIgA как основного компонента противобактериального иммунитета слизистых оболочек, что патогенетически важно при рассматриваемой патологии. Поэтому полагаем, что зубную пасту на основе аллантоина и растительных компонентов «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» при одновременном последовательном использовании ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» можно рекомендовать пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), особенно имеющим проблемы со стороны тканей пародонта и слизистой оболочки.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, зубная паста, ополаскиватель для полости рта, стоматологический статус, иммуноглобулин, пародонт, цитокины, иммунитет, гигиена полости рта, COVID-19.

REGULATION OF VIOLATIONS OF MUCOSAL IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY IN PEOPLE WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Shvetsov M.M.^{1,4}, Malyshev M.E.^{2,5}, Iordanishvili A.K.^{3,4,6}

¹OOO "Medical services", St. Petersburg, Russian Federation;

²State Budgetary Institution "St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanlidze, St. Petersburg, Russian Federation

³Federal Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after CM. Kirov» of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁴International Academy of Sciences of Ecology, Human and Nature Safety (MANEB), St. Petersburg, Russian Federation

⁵Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State University" St. Petersburg, Russian Federation

⁶St. Petersburg Medical-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the use by patients of the domestic toothpaste "Asepta® Biocomplex Healthy Gums" and mouthwashes "Asepta® parodontal active" and "Asepta® parodontal fresh" (JSC "Vertex", St. Petersburg, Russia) in elderly patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19). It has been shown that all elderly patients who have undergone a new COVID-19 coronavirus infection, as well as all older age groups, have changes in the oral cavity tissues in the form of chronic generalized periodontitis. At the same time, in persons who have undergone a new COVID-19 coronavirus infection, periodontal pathology occurs with pronounced bleeding of the gums against the background and dryness of the oral mucosa and the red border of the lips. They are also diagnosed with signs of decreased immunity and increased inflammatory response in the oral cavity, as evidenced by a significant decrease in secretory immunoglobulin A with a simultaneous increase in pro-inflammatory cytokines. The use of toothpaste based on allantoin and herbal components "Asepta® Biocomplex Healthy Gums" and rinses "Asepta® parodontal active" and "Asepta® parodontal fresh" led to an improvement in the condition of the gums and the entire periodontal, a decrease in complaints of dryness and a feeling of "tightening" of the mucous membrane and lips, as well as a decrease in the level of general inflammation in the oral cavity by normalizing the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines with a shift towards a decrease in the concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α , IL-8 and IL-6) in the salivary fluid of patients. There was also an increase in the synthesis of sIgA as the main component of the antibacterial immunity of the mucous membranes, which is pathogenetically important in the pathology under consideration. Therefore, we believe that toothpaste based on allantoin and herbal components "Asepta® Biocomplex Healthy Gums" with the simultaneous consistent use of rinses "Asepta® parodontal active" and "Asepta® parodontal fresh" can be recommended to patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19), especially those with problems from periodontal tissues and mucosa shells

Keywords: new coronavirus infection, toothpaste, mouthwash, dental status, immunoglobulin, periodontal disease, cytokines, immunity, oral hygiene, COVID-19.

Введение. В начале 2022 года новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала неотъемлемой частью повседневной жизни людей всех стран мира. За последние 2 года в отечественной и зарубежной литературе приводятся многочисленные данные о том, что у людей, страдающих или перенесших COVID-19, не зависимо от штамма вируса, возникают проблемы со стороны полости рта. В постковидном периоде из стоматологических проблем чаще может встречаться гипосаливия, воспалительная патология пародонта, хейлиты, стоматиты, а также кандидоз и гиперестезия твердых тканей зубов [1,2]. В тоже время в литературе отсутствуют научно обоснованные рекомендации по уходу за полостью рта для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Цель исследования заключалась в оценке эффективности применения пациентами зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей для полости рта «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» (ЗАО «Вертекс», Санкт-Петербург, Россия) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материалы и методы исследования. В ходе исследования были изучено состояние полости рта у 65 (16 мужчин и 49 женщин) человек пожилого возраста (от 61 до 74 лет), которые не позднее 2 месяцев перед их обследованием перенесли новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести (1 группа). Контролем служили 86 (22 мужчины и 64 женщины) аналогичного возраста, которые не страдали COVID-19 (2 – контрольная группа исследования). В ходе исследования пациенты 1 группы были разделены на 2 подгруппы. Пациенты 1А подгруппы (38 чел.) для ухода за полостью рта рекомендовалось использовать отечественную зубную пасту «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» в течение 8 суток с ополаскивателем для полости рта «Асепта® parodontal active» с последующей заменой его на ополаскиватель «Асепта® parodontal fresh» (ЗАО «Вертекс», Санкт-Петербург, Россия). Пациентам 1Б группы (27 чел.) использовали для индивидуальной гигиены полости рта ранее применяемые ими зубные пасты различных фирм без ополаскивателей. Проведено углубленное общепринятое стоматологическое обследование с определением состояния гигиены полости рта, которое оценивали с помощью упрощенного индекса Грина-Вермиллиона (ОHI-S), а для определения кровоточивости десны использовали индекс десневых сосочков (PBI) по MuhlemanandSaxer [3]. Для оценки интенсивности течения патологии пародонта использовали комплексный периодонтальный индекс (КПИ) [5]. Материалом для лабораторного исследования служила слюна пациентов, забор которой проводили по общепринятым правилам [4]. В слюне, методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия), изучали содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а также основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе клинического исследования было установлено, что у пациентов обеих групп исследования чаще диагностирова-

ли хронический генерализованный пародонтит, который у людей 1 группы протекал с выраженной кровоточивостью десен. Так, в начале исследования показатели индекса Грина-Вермиллиона, индекс кровоточивости и индекса КПИ составили в 1 группе, соответственно, $1,65 \pm 0,33$; $2,45 \pm 0,37$ и $2,33 \pm 0,35$, тогда как у людей 2-ой контрольной группы, средние значения указанных показателей составили, соответственно, $0,84 \pm 0,35$; $2,15 \pm 0,34$ и $2,22 \pm 0,31$ усл. ед. Отметим, что в данном клиническом наблюдении все пациенты 1 группы отказались от выполнения им профессиональной гигиены полости рта, что связывали с сохраняющейся слабостью и заверили врача, что специально посетят учреждение здравоохранения для этой процедуры при улучшении своего самочувствия. Таким образом, у пациентов 1 группы исследования, не зависимо от подгруппы, отмечался удовлетворительный уровень гигиены полости рта, в то время как у лиц контрольной группы индивидуальная гигиена полости рта была хорошей ($p \leq 0,05$), хотя у всех пациентов, по показателю КПИ, имелась средняя тяжесть течения патологии пародонта, главным образом ХГП [6].

Осмотр пациентов 1 группы через месяц показал, что у людей, входивших в 1А подгруппу, показатели индекса Грина-Вермиллиона, индекс кровоточивости и индекса КПИ (соответственно, $1,21 \pm 0,31$; $1,25 \pm 0,34$ и $1,71 \pm 0,29$ усл. ед.) имели тенденцию в лучшую сторону, в отличие от пациентов 1Б подгруппы (соответственно, $1,52 \pm 0,29$; $2,45 \pm 0,26$ и $2,11 \pm 0,35$ усл. ед.), что можно объяснить используемыми пациентами 1А группы составами зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны», в которую входят различные компоненты с широким спектром действия: аллантаин – природный антиоксидант, стимулирующий обновление клеток эпидермис, экстракт шалфея - антисептик, снижает воспаление и кровоточивости десен, экстракт женьшеня стимулирует защитные механизмы и ускоряет регенерацию тканей, а также ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» [7,9].

Известно, что значимым биомаркером эффективности местного иммунитета слизистых оболочек является содержание секреторного иммуноглобулина А, который способствует снижению адсорбции патогенов к эпителию слизистых и участвует в утилизации вредных ксенобиотиков. Секреторный IgA обладает повышенной способностью нейтрализовать SARS-CoV-2, поскольку секреторный IgA является димерным [8]. Мы наблюдали достоверное снижение уровня sIgA в слюнной жидкости пациентов, перенесших новую короновирусную инфекцию COVID-19 (табл. 1). При этом через 1 месяц применения зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и указанных ополаскивателей концентрация sIgA возросла в 2 раза и не отличалась от показателей контрольной группы, тогда как в группе без использования пасты, несмотря на некоторое повышение уровня sIgA, данный показатель по-прежнему был достоверно ниже нормального уровня ($p < 0,05$).

Нормализация уровня sIgA свидетельствует о повышении иммунитета ротовой полости, что способствует снижению вероятности колонизации эпителия слизистой патогенными и условно патогенными микроорганизмами и, таким образом, способствует профилактике воспалительных заболеваний ротовой полости [10,13]. Уровень воспаления в ротовой полости определяется путем измерения концентрации воспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюнной жидкости. Так, например, провоспалительные цитокины (TNF- α и IL-

Таблица 1 – Концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 до и после применения зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны»

Группы пациентов	sIgA(г/л)
Основная группа 1А	0,34±0,11#
Основная группа 1А (через 1 мес)	0,73±0,08* ¹
Основная группа 1Б	0,38±0,09#
Основная группа 1Б (через 1 мес)	0,53±0,10#
Контрольная группа 2	0,80±0,10

*- достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с группой 1Б

- достоверно по сравнению с контрольной группой

1β), продуцируемые, в основном, клетками моноцитарно-макрофагального ряда, инициируют острую воспалительную реакцию хозяина, способствуют повышению экспрессии молекул адгезии на эндотелии и способствуют разрушению тканей пародонта, путем активации остеокластов, ответственных за резорбцию кости [12,15]. Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов в слюне (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Концентрация провоспалительных цитокинов в слюне пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 до и после применения зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны»

Группы пациентов	IL-1β (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-8 (пг/мл)	TNFα (пг/мл)
Основная группа 1А	18,4±3,7#	32,6±2,6 #	1015±97#	10,7±1,3#
Основная группа 1А (через 1 мес)	12,3±1,8*	12,7±2,0* ¹	525±48* ¹	8,7±1,6#
Основная группа 1Б	18,8±3,7#	33,4±4,1#	1107±82#	8,8±2,6#
Основная группа 1Б (через 1 мес)	15,1±2,6#	24,3±2,3*#	869±35#	9,1±2,7#
Контрольная группа 2	10,1±1,7	9,2±3,7	427±37	4,2±2,1

*- достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с группой 1Б

- достоверно по сравнению с контрольной группой

Следует подчеркнуть, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, отмечаются повышенные концентрации всех исследованных провоспалительных цитокинов (p<0,05). Через 1 месяц после использования зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» в слюне у пациентов основной группы 1А было отмечено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и IL-8, что подтверждает противовоспалительный эффект применения данной зубной пасты, тогда как в группе 1Б

было отмечено только снижение концентрации IL-6. При этом уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов в слюне пациентов оставались достоверно повышенными по сравнению с группой без перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ($p < 0,05$), что говорит о продолжающейся воспалительной активности в полости рта [14,16].

Таблица 3 – Концентрация противовоспалительных цитокинов в слюне пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 до и после применения зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны»

Группы пациентов	RAIL (пг/мл)	IL-4 (пг/мл)	IL-10(пг/мл)
Основная группа 1А	14,2±2,7#	10,6±2,5	55,6±9,1
Основная группа 1А (через 1 мес)	12,1±2,8 #	10,5±2,2	20,0±8,3* ¹ #
Основная группа 1Б	16,8±3,6#	11,2±3,1	59,3±9,5#
Основная группа 1Б (через 1 мес)	15,0±3,5#	10,2±2,4	42,7±7,9#
Контрольная группа 2	3,5±0,39	12,3±3,3	12,2±1,3

*- достоверно по сравнению с исходным уровнем

¹- достоверно по сравнению с группой 1Б

- достоверно по сравнению с контрольной группой

Содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-4, IL-10) в слюнной жидкости приведено в таблице 3. Данные цитокины поддерживают необходимый баланс в развитии воспаления путем усиления негативного контроля и усиления репарационных процессов. В нашем исследовании было отмечено достоверное повышение концентрации RAIL и IL-10 в слюнной жидкости пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, по сравнению с нормой. Применение зубной пасты «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» приводило к снижению содержания в слюне IL-10, тогда как влияния на уровень рецепторного антагониста IL-1 и IL-4 отмечено не было [11].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что у всех пациентов пожилого возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, как и у всех людей старших возрастных групп, отмечаются изменения со стороны тканей полости рта в виде хронического генерализованного пародонтита. Но у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, эта патология пародонта протекает при выраженной кровоточивости десны на фоне сухости слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. У них также диагностируются признаки снижения иммунитета и повышения воспалительной реакции в ротовой полости, о чем свидетельствовало достоверное снижение секреторного иммуноглобулина А с одновременным повышением провоспалительных цитокинов. Применение зубной пасты на основе аллантоина и растительных компонентов «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» и ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта®

parodontal fresh» приводило к улучшению состояния десен и всего пародонта, уменьшению жалоб на сухость и чувство «стягивания» слизистой оболочки и губ, а также снижению уровня общего воспаления в ротовой полости путем нормализации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со сдвигом в сторону уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-8 и IL-6) в слюнной жидкости пациентов. Также отмечено повышение синтеза sIgA как основного компонента противобактериального иммунитета слизистых оболочек, что патогенетически важно при рассматриваемой патологии. Поэтому полагаем, что зубную пасту на основе аллантина и растительных компонентов «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны» при одновременном последовательном использовании ополаскивателей «Асепта® parodontal active» и «Асепта® parodontal fresh» можно рекомендовать пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), особенно имеющим проблемы со стороны тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Список литературы

1. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020)». МЗ РФ. - М., 2020. -227 с. - URL:https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf.
3. Индексы и критерии для оценки стоматологического статуса населения / под ред. А.М. Хамадеевой. Самара: ООО «ОФОРТ», 2017. 218 с.
4. Иорданишвили А.К. Пародонтология. СПб.: Человек, 2020. 220 с.
5. Иорданишвили А.К., Идрис А.Я. Характеристика индивидуальной гигиены полости рта у курсантов военно-учебных заведений // Воен.-мед. журн. 2020. Т. 341, № 8. С. 54–57.
6. Иорданишвили А.К., Солдатов С.В., Рыжак Г.А., Солдатова Л.Н. Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте.-СПб.: МАНЭБ – Нордмедиздат, 2011.-128 с.
7. Малышев М.Е., Петров А.А., Иорданишвили А.К. Оценка противогерпетической активности зубной пасты с растительными компонентами и ополаскивателей при лечении хронического генерализованного пародонтита // Пародонтология. 2020. Т.25. №2. С. 141-147.
8. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Иммуные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Успехи геронтологии. 2015. Т.28. №2. С. 294-298.
9. Швецов М.М., Малышев М.Е., Иорданишвили А.К. Возможности отечественных индивидуальных средств ухода за полостью рта в устранении стоматологических проявлений последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2022;(2):25-29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-2-25-29>
10. Шестопапов А.В., Шкурят Т.П., Микашинович З.И., Крыжановская И.О., Богачева М.А., Ломтева С.В. Биологические функции аллантина // Биологический бюллетень. 2006. Т. 33, №5. С. 437-440. <https://doi.org/10.1134/S1062359006050037>

11. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–550<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
12. Gopal J, Muthu M,* , Diby P., Kim D.H., Chun S. Bactericidal activity of green tea extracts: the importance of catechin containing nano particles. *Sci. Rep.* (2016.)6, 19710; <https://doi.org/10.1038/srep19710>].
13. Masopust D, Soerens AG. Tissue-Resident T Cells and Other Resident Leukocytes. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:521–546. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053214
14. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol.* (2003) 74:97–102. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.97>
15. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
16. Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F., Finkin S., Viant C., Gaebler C., Cipolla M., Hoffman H.-H., Oliveira T.Y., Oren D.A. Enhanced SARS-CoV-2 Neutralization by Secretory IgA in vitro. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.09.09.288555

Сведения об авторах

Иорданишвили Андрей Константинович, д.м.н., профессор, главный ученый секретарь Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник Центра стоматологического образования, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Медико-социального института, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Малышев Михаил Евгеньевич, д.б.н., заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Швецов Михаил Максимович, член-корреспондент Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, врач-стоматолог-хирург, ООО «Медицинские услуги», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

MOLECULAR ISOLATION OF ESCHERICHIA COLI ISOLATES USING CHU, YIO AND TSPE GENES TAKEN FROM FECAL SOURCES OF 1-5-YEARS-OLD CHILDREN OF KEMANSHAH PROVINCE

Vahide Rahim Hosseini

Ayatollah Amoli University, Iran

Abstract. Introduction: Escherichia Coli is the normal intestinal flora (gut microbiota) of most animals and humans, also. Not all of Escherichia Coli strains are pathogenic; however, some pathogenic strains of Escherichia Coli cause intestinal and extraintestinal diseases. This study aimed to investigate the molecular isolation of phylogenetic groups of the Escherichia Coli (also known as E. coli) bacterium using Chu, Yio and Tspe genes, isolated from 1-5 years-old children of Kermanshah province, Iran. **Method:** The number of 150 samples were taken from Imam Khomeini, Taleghani, Bistoun and Shohaday-e-Tamin Ejtemaei hospitals of Kermanshah, and were cultured on EMB, CHROMagar and MacConkey agar culture media. Later, the identification process was made following gram staining and bio-chemical tests, with molecular isolation of E. coli isolates performed by the PCR method to determine the presence of Chu, Yio and Tspe genes. **Results:** This bacterium fell under six phylogenetic groups of A₀, A₁, B₂, B₃, D₁, D₂, with the highest frequency relating to the phylotypes under the A₁ (53.3%) and B₃ (30%) groups. **Conclusion:** The identification of pathogenic genes using molecular method can greatly contribute to the timely treatment of the pathogenic agent, and prevents the creation of resisting strains, and transfer of these genes to human populations.

Keywords: E. coli, tspe, yio, chu, PCR.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗОЛЯТОВ ESCHERICHIA COLI С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНОВ CHU, YIO И TSPE, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ФЕКАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 1-5 ЛЕТ ПРОВИНЦИИ КЕМАНШАХ

Вахиде Рахим Хоссейни

Университет Аятоллы Амоли, Иран

Аннотация. Введение: E. coli является нормальной кишечной флорой (микробиотой) большинства животных и человека. Не все ее штаммы являются патогенными; однако некоторые патогенные штаммы кишечной палочки вызывают кишечные и внекишечные заболевания. Это исследование было направлено на изучение молекулярной изоляции филогенетических групп бактерии E. Coli с использованием генов Chu, Yio и Tspe, выделенных у детей в возрасте 1-5 лет в провинции Керманшах (Иран). **Метод:** 150 образцов были взяты из больниц имама Хомейни, Талегани, Бистоуна и Шохадай-и-Тамин Эйтемая в Керманшахе и культивированы на агаровых питательных средах EMB, CHROMagar и MacConkey. Позже процесс идентификации был проведен после окрашивания по Граму и биохимических тестов с молекулярной изоляцией изолятов E. coli, выполненной методом ПЦР для определения наличия генов Chu, Yio и Tspe. **Результаты:** эта бактерия попала в шесть филогенетических групп A₀, A₁, B₂, B₃, D₁, D₂, с наибольшей частотой, относящейся к филотипам групп A₁ (53,3%) и B₃ (30%). **Заключение:** Идентификация патогенных генов с помощью молекулярного метода может в значительной степени способствовать своевременной терапии возбудителя, а также препятствует созданию резистентных штаммов и переносу этих генов в популяции человека.

Ключевые слова: E.coli, Tspe, Yio, Chu, ПЦР.

Introduction

E. coli is one of the most infamous agents that cause gastrointestinal infections in humans. Most isolates taken from diarrheal infections, caused by *E. coli*, involve different genes of different virulence, some of which play key roles in the pathogenesis of this type of infection. Thus, many molecular epidemiology studies have been conducted on discovery and identification of these virulence agents (Vang, 2008). *E. coli* falls under major bacteria of Enterobacteriaceae family. It colonizes in the intestines and constitutes part of the natural gut microbiota. It also causes diseases which include bloody diarrhea (dysentery), diarrhea, hemorrhagic colitis, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), and even death in severe cases. In the meantime, the diagnosis of pathogen-specific genes is mostly carried out by PCR method, because it yields fast and reliable results with high accuracy (Moyo et al. 2007). Over the past a hundred years ago, *E. coli* has been widely studied which is now determined to be naturally present on the earth, as its permanent presence in the natural fecal flora has made it be known as an opportunistic pathogen that is capable of causing dangerous infections, if it is displaced from its own natural place in the colons. *E. coli* is recognized as an infectious agent in the urinary tract, infectious ulcers, peritoneal inflammation, meningitis, gram-negative pneumonia, and septicemia (Gyles, 1994). *E. coli* generates STEC shiga toxin, which is one of the most important agents of gastrointestinal diseases that subsequently causes hemolytic uremic syndrome (HUS) in humans. These infections could specifically cause fatalities among the elderly and children of under 5 years of age (Karegar et al. 2011).

Cristian Perez et al. (2007) used M-PCR and the duplex-polymerase chain reaction (PCR) to identify six different diarrheal *E. coli* groups. EPEC and EIEC pathotypes were found to have the highest prevalence with 21 and 19%, respectively. Moyo et al. (2007) used the Multiplex PCR to identify a specific-species gene of *E. coli*, and ten different pathogenic genes to identify five DEC pathogen groups. 29.9% were found to be carriers of DEC. 14.6% were classified under EAEC. 82.90% were classified under the typical EAEC resulting from the AggR gene, while 92.6% were carriers of AAT genes. Four percent of types of EPEC, and 92.3% of the typical EPEC were associated with both EAE and BFPA genes. From March 2005 to 2006, Stenutz et al. used a mixture of eight pairs of primer using an PCR method to simultaneously identify five pathogenic types of diarrhea-producing *E. coli*, concluding that children with diarrhea experienced EIEC of 20.50%. Atypical EPEC, EIEC and EAEC, and EHEC in children with diarrhea were identified as 16, 0.8, 27.8 and 2.1%, respectively. EAEC was found to be the most common pathogenic type.

A review of Enterobacteriaceae family classification has shown it is greater than any other microorganism group classifications. In 1972, only 26 Enterobacteriaceae species had been identified. Today, however, over 25 genus and 110 species are identified, mainly including such bacteria as Salmonella, Shigella, Yersinia, Serratia, Proteus, Escherichia, etc. Out of the 110 species, almost 25 ones are pathogenic species which are frequently isolated from clinical samples, with the rest not being so prevalent (Amouzagar, 2008).

Recent studies have demonstrated that some of the specific *E. coli* strains are major intestinal pathogens which cause gastrointestinal diseases. In addition to *E. coli*, the Escherichia genus also includes other species, which are rarely isolated from human

diseases. These species are distinguished from each other based on such reactions as indole production, glucose fermentation, phenylalanine deaminase, H₂S production and urease and use of citrates as the most important source of carbon (Eckburg, 2005; Madigan, 2005 & Ronald, 2003). As stated, the present research aims to use chu, tpe and yio genes for the molecular isolation of the E. coli isolates of fecal sources of 1-5-years-old children of Kermanshah province, Iran.

Methodology

The present research is a cross-sectional descriptive study which gathers samples under study from 1-5-years-old patients at Imam Khomeini, Imam Hossein, Bistoun, Taleghani and Shohaday-e- Tamn Ejtemai hospitals within a 6-month period.

In this study, the number of 150 suspected fecal infection cases were gathered from Imam Khomeini, Imam Hossein, Bistoun, Taleghani and Shohaday-e- Tamin Ejtemaei, of Kermanshah Province. The samples were then cultured on MacConkey agar, EMB agar, CHROMagar media to identify the E. coli bacterium using microbiology methods such as gram staining, catalase and oxidase testing, and differential media such as TSI, SIM, MRVP, Simmons citrate, phenylalanine agar, urea, as well as complementary biochemical tests such as sugar fermentation and use of amino acids, as suggested by microbiology diagnosis Table. Later, isolated strains were stored in TSA culture media at 4 °C, and in Glycerin-containing TSB medium at -20°C until the experiment was carried out. Synagen Kit was used to extract DNA. Extraction of gram-negative bacteria protocol was made from the Synagen Kit. As suggested by studies, three primer pairs were selected and ordered to the Synagen Co. to be fabricated.

Table 1: Standard primers and strains using phylogenetic PCR (Clermont, 2000).

Standard strains	Product size (bp)	(3' → 5') Nucleotide sequences	Primer
J96B2(B2-2)	279	GACGAACCAACGGTCAGGAT	chuA1
		TGCCGCCAGTACCAAAGACA	chuA2
J96B2((B2-2)	211	TGCCGCCAGTACCAAAGACA	yjaA 1
		ATGGAGAATGCGTTCCTCAAC	yjaA 2
J96B2((B2-2)	152	GAGTAAAGTTCGGGGCATTCA	TSPE4C2.1
		CGCGCCAACAAAGTATTACG	TSPE4C2.2

Primers used in this study were diluted in accordance with the manufacturing company’s guidelines, as suggested by the following formula:

$$N_1 V_1 = N_2 V_2$$

$$100(\text{pm}) \times X = 10(\text{pm}) \times 100(\mu\text{l}) \rightarrow 10(\mu\text{l})$$

Following the electrophoresis process, the strains were grouped based on the presence or absence of the genes and DNA fragments: B2 (chuA +, yjaA +) group, D ((chuA +, yjaA -) group, B₁ (chuA -, TSPE4.C2 +) group and A (chuA -, TSPE4.C2) group (Table 4.3). As given by Table (5-3), different phylogenetic groups are as follows: Presence of bp band indicates the phylogenetic D₁ group; the concurrent presence of 279 bp and 211 bp bands indicate the phylogenetic B₂ group; the concurrent presence of base 279 bp and 152 bp bands indicates the phylogenetic D₂ group; the presence

of base 279, 211 and 152 bp bands indicates the phylogenetic B₃ group; the presence of base 211 bp band indicates the phylogenetic A₁ group; the presence of base 152 bp band indicates the phylogenetic B₁ group, while the absence of all three bands indicates the phylogenetic A₀ group.

Table 2: Different phylogenetic groups

Band	A ₀	A ₁	B ₁	B ₂	B ₃	D ₁	D ₂
chu (279 bp)	-	-	-	+	+	+	+
yja (211 bp)	-	+	-	+	+	-	-
Tsp (152 bp)	-	-	+	-	+	-	+

To fabricate agarose gel, the table below is used:

Table 3: Fabrication of agarose gel

Cast	Buffer	Agar
7	22 ml	0.22 gr
10	35 ml	0.35 gr
15	45 ml	0.45 gr
25	70ml	0.70 gr

The cast intended to prepare the gel was placed on the level, the comb was fixed over the above of the cast at a half a centimeter, and the gel was poured into the cast. When the gel was stiffened, the comb was removed from the gel to create [small] wells inside the gel. The diameter of the gel must have a suitable size, and the wells must be so formed to hold the DNA solution and erythrogl mixture so that it does not spill out. Then, the gel was placed in the electrophoresis tanks containing TAE (1x) buffers to coat the buffer on the gel (note that the buffer's concentration used to fabricate the gel must be equal to the buffer's concentration inside the tank). To load DNA samples, 10 λ of each sample was mixed with 1 λ of erythrogl, and was transferred to the gel wells by a sampler. This study uses erythrogl instead of buffer loading and ethidium bromide. Erythrogl gives the sample the necessary stains and viscosity to be easily placed in the well; also, stains have gram-negative charges and move in the same DNA direction. This way, we can observe the sample moving on the gel. Alongside with the samples, ladder was also poured into one of the wells. When electrodes are connected to a force source, the DNA molecule inside the gel moves from the negative pole to the positive pole. The voltage of the force source is 116 V in this state. After an hour when stains approach the end of the gel's length, the power current is cut, and the gel is removed from the tank. DNA bands are made visible after the gel in the gel device is radiated, also used to take an image of the gel. To stain DNA, erythrogl was used stead of poisonous and cancerogenic substance of ethidium bromide, which was added to the agarose gel by 1 λ .

Findings

Bio-chemical test of isolated strains results

After culturing the gathered samples, a total of 60 samples contaminated with the E. coli bacterium were determined, and isolated by bio-chemical tests. The test results

were as follow: negative citrate, negative SH₂ production, positive nitrate, positive MR, negative VP, negative urease, positive indole, and negative phenylalanine deamination. All strains created a colony with metallic sheen on the EMB medium.

Table 4: Bio-chemical properties (Jawets, 2007)

Arabinose	+
Citrate	-
Orientin	+
β-glucuronidase	+
Glucose	+
H ₂ S	-
Indole	+
Lysine	+
Manitol	+
Orientin	+
Phenylalanine	-
Lactose	+
Urease	-
Voges-Proskauer	-
MR	+
TSI	-

PCR Test Results for Identification of Phylogenetic Groups

PCR experiment to determine the phylogenetic groups of the isolates revealed that they fell under three phylogenetic groups of A (36 isolates), B (20 isolates), and D (4 isolates). Table 5 gives the number and percentage of the isolates in each of the phylogenetic groups.

Table 5: Number and percentage of the isolates in phylogenetic groups

Phylogenetic groups	Number	Percentage
A	36	60
B	20	33.3
D	4	6.7
Total	60	100

PCR Test Results for Identification of Phylogenetic Subgroups

Using PCR experiment results for the identification of phylogenetic groups, it was determined that the studied isolates fell under six subgroups, the most frequent of which, pertained to the Subgroup A₁ with 32 isolates (53.3%), followed by the Subgroup B₃ with 18 isolates (30%), and Subgroup D₂ with one single isolate (Table 6).

Table 6: Number and percentages of the isolates in phylogenetic subgroups

Phylogenetic groups	Number	Percentage
A ₀	4	6.7
A ₁	32	53.3
B ₂	2	3.3
B ₃	18	30
D ₁	3	5
D ₂	1	1.7
Total	60	100

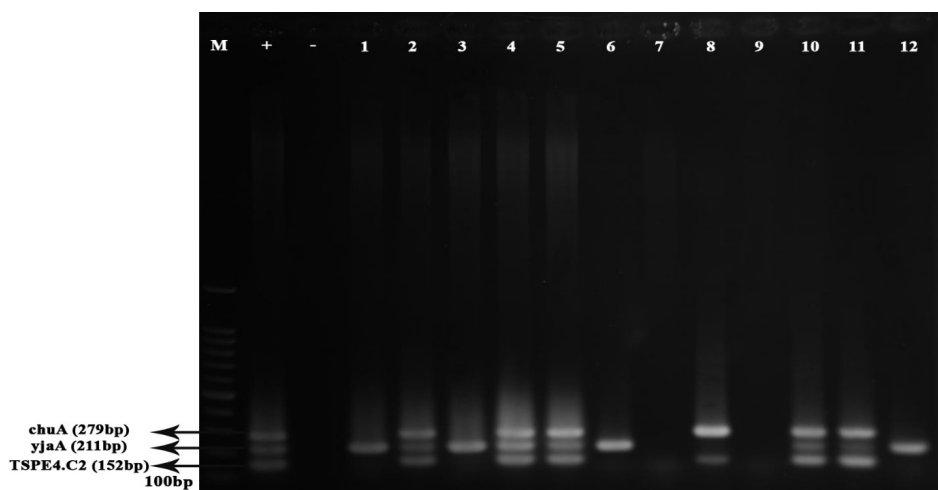


Figure 1: M-PCR test results for identification of phylogenetic groups (left to right: ladder 100bp-positiive control-negative control-samples 11-12, chuA marker with 279 bp-yjaA marker with 211 bp, TSPE4.C2 marker with 152 BP

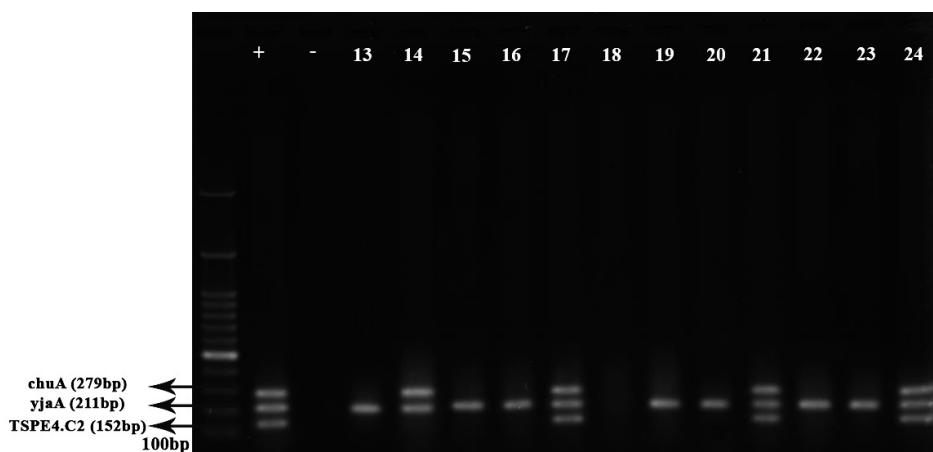


Figure 2: M-PCR test results for identification of phylogenetic groups (left to right: ladder 100bp-positiive control-negative control-samples 13-24, chuA marker with 279 bp-yjaA marker with 211 bp, TSPE4.C2 marker with 152 BP

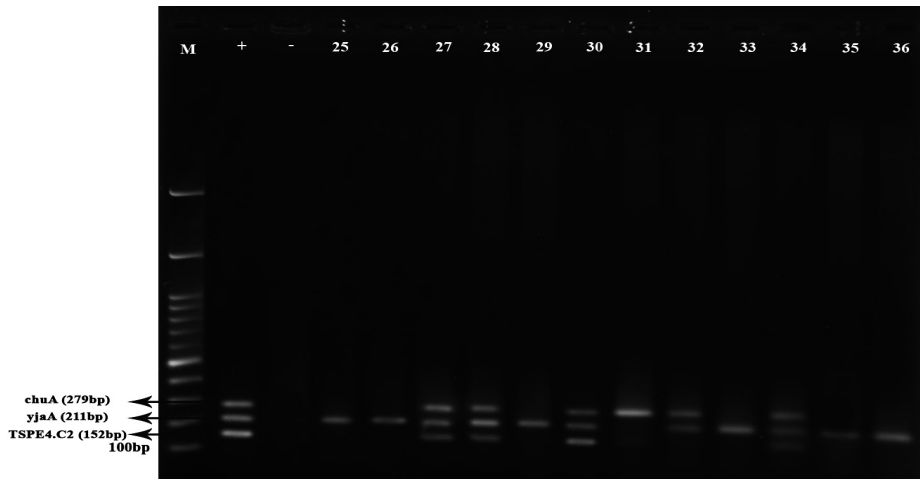


Figure 3: M-PCR test results for identification of phylogenetic groups (left to right: ladder 100bp-positiive control-negative control-samples 25-36, chuA marker with 279 bp-yjaA marker with 211 bp, TSPE4.C2 marker with 152 BP

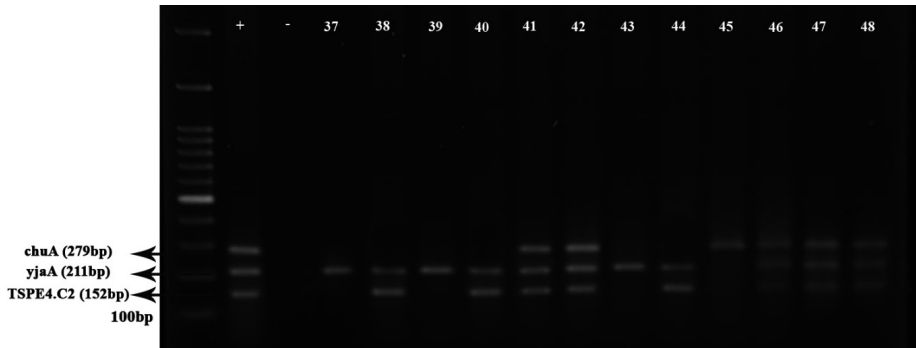


Figure 4: M-PCR test results for identification of phylogenetic groups (left to right: ladder 100bp-positiive control-negative control-samples 37-48, chuA marker with 279 bp-yjaA marker with 211 bp, TSPE4.C2 marker with 152 BP

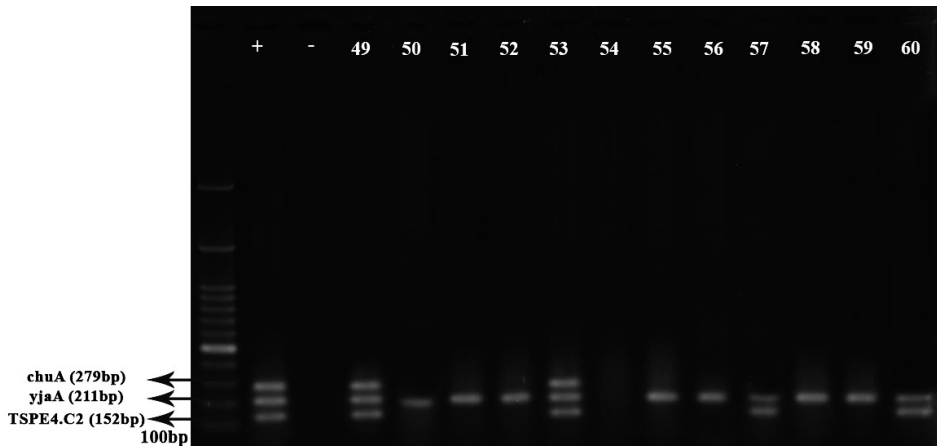


Figure 5: M-PCR test results for identification of phylogenetic groups (left to right: ladder 100bp-positiive control-negative control-samples 49-60, chuA marker with 279 bp-yjaA marker with 211 bp, TSPE4.C2 marker with 152 BP

Conclusion

This study aimed to determine phylogenetic groups and subgroups of *E. coli* isolates from diarrheal infections. A phylogenetic review suggested that the main four phylogenetic groups were present in terms of bio-chemical properties. In this study, the highest frequency pertained to isolates of phylogenetic groups of A, B and D. Also, in this study, phylogenetic subgroups of A₁ and B₃ were most frequent. This finding was somehow in line with findings of other studies. This is because researchers maintain that B₂ and D phylotypes are critical for extra-intestinal diseases, and that these two groups had more virulence genes than A and B₁ groups.

Since strains pertaining to the Group A fall under commensal strains, it is pivotal to observe health issues to prevent the development of this disease which in this case, *E. coli* is likely to play its part as an opportunistic infectious bacterium. However, biologic characteristics of the B₂ phylotype may play a part in spreading this phylotype (Escobar et al. 2004). According to an Italian review in 2008 by Piatti et al., it was determined that the geographical region from where *E. coli* isolates originated could affect the spread of phylogenetic background, virulence genes and antibiotic resistance. On this basis, from a total of 243 *E. coli* isolates taken from urinary infectious cases, 46 ones (19%) fell under the phylogenetic A group, 19 ones (8%) under the phylogenetic B₁ group, 136 ones (56%) under the B₂ group, and 42 ones (17%) under the D group. The findings of this study were significantly different from those of the present study. In a study on 62 patients (31 Norwegian women and 31 Russian women) suffering from bacteriuria and clinical urinary infection symptoms, revealed that *E. coli* had played a major part, with the frequency of virulence genes and their relevant phylogenetic groups being different, though both groups demonstrated higher degrees of antibiotic sensitivity. As regards 31 *E. coli* isolates from Norway, 2 isolates (6%) were in the Group A, 3 ones (10%) in the Group B₁, 14 ones (45%) in the Group B₂, 12 ones (39%) in the Group D, whereas in Russia, 17 isolates (55%) were in the Group (A), 7 ones (23%) in the Groups B₂ and D.

A study by Kawamura-Sato (2010) in Japan showed that various fimbriae virulence genes were present in *Escherichia Coli* isolates that underlined the phylogenetic background of these isolates, as out of 312 *E. coli* isolates, 12 ones (3.8%) were in the phylogenetic A group, 21 ones (6.7%) in the phylogenetic B₁ group, 221 ones (70.8%) in the phylogenetic B₂ group and 58 ones (18.6%) in the phylogenetic D group. The present study determines the phylogenetic spread of *E. coli* isolates to involve virulence genes. 60 isolates were present in the D₁, B₃, B₂, A₁, A₀ and D₂ subgroups, and the presence of isolates under phylogenetic A₁ and B₃ subgroups accounted for the highest frequency. Most studies include virulence factors, such as fimbriae of extra-intestinal infections the phylogenetic B₂ group, and to a lesser extent, those of the D group. However, as our findings showed, the prevalence of these two genes is because of the gastrointestinal infections (Horcajada et al. 2005).

These findings are critical for designing preventive criteria. Also, these findings are consistent with those of the present study in terms of the number of phylogenetic A group. Most studies have demonstrated that the frequency of the strains in the phylogenetic A group involve almost half of the strains; however, there are differences in phylogenetic B and D groups, as the phylogenetic B group is in the second group. These differences also show the frequency of the strains in different geographical regions. For this, it is important to identify the phylogenetic groups in various geographical regions at different

times. Consistent with the literature in different geographical regions, such parameters as geographical region contribute to the frequency of the strains in the phylogenetic groups.

Conclusion

Many studies have been conducted on *E. coli* pathotypes and related genes around the world. Now, using the Multiplex PCR method, the presence of pathogenic genes can be determined in the shortest time with high specificity and sensitivity, as resistant strains can be created, and transfer of these genes in the human population be prevented using appropriate and timely treatment.

References

1. Amouzegar, M.A. (2008). *Microbiology*: Pouran Pajoohesh Publications.
2. Kargar, M., Dyanati, P., & Homayoun, M. (2011). Evaluation of virulence genes and antibiotic resistance of *Escherichia coli* enterohemorrhagic strains in homemade hamburger samples using PCR multiplex method in Shiraz. *Journal of Isfahan Medical School*. 19 (48):977-986.
3. Clermont, O., S.p. Bonacorsi, and E. Bingen, Rapid and Simple Determination of the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. *Applied and environmental microbiology*, 2000. 66(10): p. 4555-4558.
4. Eckburg, P.B., Bikem, Bernstein CN, Purdom E., Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005. 5728(308): p. 1635-1638.
5. Escobar-Páramo, P., Marten J Tymms., A specific genetic background is required for acquisition and expression of virulence factors in *Escherichia coli*. *Molecular biology and evolution*, 2004. 21(6): p. 1085-1094.
6. Grude, N., Patterson, Martin., A comparison of phylogenetic group, virulence factors and antibiotic resistance in Russian and Norwegian isolates of *Escherichia coli* from urinary tract infection. *Clinical microbiology and infection*, 2007. 13(2): p. 208-211.
7. Gyles, C.L., *Escherichia coli* in domestic animals and humans 1994: Cab International.
8. Horcajada, J.P., Soto, A Gajewski., Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *Journal of clinical microbiology*, 2005. 43(6): p. 2962-2964.
9. Kawamura-Sato, K., Ryoshida, K Shibayama., Virulence genes, quinolone and fluoroquinolone resistance, and phylogenetic background of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in Japan. *Japanese journal of infectious diseases*, 2010. 63(2): p. 113-115.
10. Moyo, S.J., Symaselle, M L Matee., Identification of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infectious diseases*, 2007. 7(1): p. 92.
11. Piatti, G., Alesandro Manini and Anna Maria Schito., Virulence factors in urinary *Escherichia coli* strains: phylogenetic background and quinolone and fluoroquinolone resistance. *Journal of clinical microbiology*, 2008. 46(2): p. 480-487.
12. Stenutz, R., A. Weintraub, and G. Widmalm, The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens. *FEMS microbiology reviews*, 2006. 30(3): p. 382-403.
13. Wang, X., Characterization of *Escherichia coli* colonizing the gastrointestinal tract and urinary tract catheters. 2008: Institutionen för mikrobiologi, tumör-och cellbiologi/ Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology.

Information about authors

Vahide Rahim Hosseini, M.Sc., Microbiology Biology, Faculty of Science, Ayatollah Amoli University, Iran. e-mail: Vahide.rahimi101088@gmail.com

1.2.4. COVID-19 и общество

УДК 364.692

НРАВСТВЕННАЯ МОБИЛИЗАЦИЯ ИЛИ МОБИЛИЗАЦИЯ НРАВСТВЕННОСТИ?

Редько А.А.

Санкт-Петербургская профессиональная ассоциация медицинских работников

Аннотация. В статье рассматриваются причины глобальной социопатологии, ее теоретиков и разработчиков, таких как Ж. Аттали, Р. Рокфеллер, З.Бжезинский, К. Шwab, Ж.Сорос и Б. Гейтс, которые приступили к реализации своих глобальных проектов утилизации населения Земли с помощью различных компонентов гибридной войны. Анализируются результаты мобилизации сил и средств во время псевдоэпидемии в 2020 и 2021 и частичной мобилизации 2022 в РФ и их нравственная/ безнравственная составляющая.

Ключевые слова: социопатология, нравственность, мобилизация, глобализм, избыточная смертность, вакцинирование, смертность, псевдоэпидемия, инклюзивный империализм, национальный суверенитет, идеологический суверенитет, эволюционная теория систем, трансгуманистическая интервенция.

MORAL MOBILIZATION OR MOBILIZATION OF MORALITY?

Redko A.A.

St. Petersburg Professional Association of Medical Workers

Abstract. The article discusses the causes of global sociopathology and its developers and theorists such as J. Attali, R. Rockefeller, Z. Brzezinski, K. Schwab, J.Soros and B. Gates, who began to implement their earth population recycling projects using various components of a hybrid war.

The results of the mobilization of forces and means during the pseudo-epidemic of 2020 and 2021, as well as the partial military mobilization of 2022 in the Russian Federation and their moral/ immoral component are analyzed.

Keywords: sociopathology, morality, mobilization, globalism, excess mortality, vaccination, mortality, pseudo-epidemic, inclusive imperialism, national sovereignty, ideological sovereignty, evolutionary theory of systems, transhumanist intervention.

В результате непрерывно нарастающего политического и экономического кризиса империализма к началу XXI века сформировалось господство банковского капитала над промышленным с постепенной деградацией нравственных отношений, разрушением устоявшихся международных и национальных правовых систем, беспрецедентным игнорированием всех прав и свобод трудящегося человека.

С особым драматизмом и бесстыдным откровением данная гуманитарная катастрофа проявилась в 2021-2022 гг. на фоне тотальной информационной и биологической глобалистской атаки, поправшей практически все права и свободы людей, населяющих нашу планету.

Теоретически основу для этого всемирного беспредела многие увидели в книге Клауса Шваба «Великая перезагрузка» (англ. The Great Reset) [16].

Но имеются и другие исследования, раскрывающие подлинную – антисоциальную, то есть фашистскую суть наднациональных и надгосударственных управленческих структур, таких, как ООН, МВФ, ФРС, ВОЗ, ЮНЕСКО, ОГМВ, прогнозирующих дальнейшую глобализацию на основе трансгуманизма. К ним относятся такие авторы, как Жак Аттали [2], Збигнев Бжезинский [3], Дэвид Рокфеллер, Билл Гейтс [6, 7], Сорос [9-11].

Имеет смысл рассмотреть структуру предлагаемого нам нового мироустройства на основе «Эволюционной теории систем» Джорджа Сороса, которая цинично вторгается не только в физику и биологию, но также и в общественные науки [11].

Эта псевдонаучная аморальная теория, с одной стороны, призвана обосновать необходимость и неизбежность произвола, а с другой – убедить в принципиальной непознаваемости общественных отношений. Из её постулатов следует, что никто не имеет права жить так, как он хочет, как он привык, или как он считает нужным.

А чтобы сделать эту невероятную перспективу привлекательной, Сорос включает в число главных угроз миру и стабильности:

- национальный суверенитет,
- идеологический суверенитет,
- рыночный фундаментализм с его «необузданным стремлением к удовлетворению личного интереса».

В современном массовом сознании, не имеющем иммунитета к манипулятивным технологиям, фашизм продолжает ассоциироваться по преимуществу с его поверхностными проявлениями, главным образом – с паразитированием на древних символах.

Между тем в неявной, скрытой своей форме подлинная суть фашизма давно уже заявила о себе как новейшая и в высшей степени зловещая социально-политическая формация современности: как власть Фининтерна над подконтрольными ему марионеточными главами «демократических» режимов.

Финансовый интернационал (Фининтерн) – система прямого взаимодействия и координации крупнейших финансовых капиталов, перешёл из стадии подготовки к процессу порабощения банковским олигархатом всего мира к его реализации.

Знаменательным является тот факт, что все перечисленные кумиры глобализма, либо сами имеют непосредственное отношение к нацизму и фашизму, либо получили эту философию от своих прямых предков:

- Збигнев Бжезинский, отец которого был убежденным союзником Гитлера против СССР [3];

– Дж. Сорос, который в годы Второй мировой войны служил карателем у фашистов [9-11].

– Дэвид Рокфеллер, семья которого была главным спонсором фашизма в Германии. Основателем фашизма был Рокфеллер и его Фарм-мафия.

– Жак Аттали в своих речах похож на лидеров Третьего Рейха до практически полной неразличимости, является своеобразным духовным отцом директора ВЭФ Кл. Шваба с его «Великой перезагрузкой» [2].

– Клаус Шваб, который заявил, что «Ковид – это возможность для глобальной перезагрузки» [16].

– Билл Гейтс – продолжатель не только идей Мальтуса и Зангер, но и человеконенавистнической политики Гитлера. Именно его фонд является источником финансирования глобальных программ сокращения населения [6, 7].

– Генри Киссинджер – человек без морали, идеолог разрядки, был самым могущественным геополитическим кукловодом. С его слов, пожилые являются бесполезными иждивенцами.

Перечисленные персонажи являются яркими представителями партии финансового капитала и религии «Золотого тельца», для которых нравственность, человеколюбие и забота о ближнем – недопустимая слабость.

В рассматриваемой «Эволюционной теории систем» Джорджа Сороса рефлексирующий и нравственный бизнес считается нежизнеспособным, а потому опасным. [11] Проводя аналогию между эволюцией биологических видов и эволюцией финансовых систем, этот «гениальный» стратег пришел к заключению, что наиболее рациональная финансовая корпорация должна обладать чертами хищника, и только в этом случае у нее будет благополучное будущее.

Используя данную аналогию биологических и финансовых систем, мы беремся утверждать, что неизмеримо большей жизнеспособностью обладают высоконравственные организации и субъекты перед их паразитическими оппонентами [14].

Индивидуальное человеческое бытие – не изолированный отрезок времени между рождением и смертью, а особым образом организованный «квант» в не имеющей начала и конца структуре информационно-энергетических взаимодействий, и фатально обманется каждый, делающий свое «я» и его материальный субстрат наивысшей жизненной ценностью [8].

И если рождение и смерть – это не начальная и конечная точка нашего бытия, а переход из одного энергетического состояния в другое с передачей неуничтожимой духовно-нравственной информацией о нас самих из одних накопителей в следующие, то очевидно, что быть в этой жизни нравственным – выгодно для самих же себя.

То есть, нравственность в отличие от её материального носителя, измеряется вечностью, а духовный подвиг и пассионарность личности являются её основополагающими характеристиками.

Святые не умирают, а паразиты не живут.

Для абсолютно всего совершаемого в этой жизни, безусловно, имеется всевышняя нравственная оценка. Столь привычное сегодня противопоставле-

ние друг другу веры и знания, справедливости и милосердия, истины и права, идеалов и интересов – всего лишь досадная, исторически преходящая издержка нашего нынешнего научного полужнания и временно установленной общественной морали, неадекватной нравственному принципу ненанесения вреда себе, другим и среде обитания.

Учитывая выше сказанное о борьбе тёмных и светлых сил, несложно подвести краткие итоги двух мобилизаций, прошедших в нашей стране под агрессивной трансгуманистической интервенцией глобалистов и их приспешников.

Поскольку мобилизация сил и средств перед псевдопандемией была, на наш взгляд, вершиной безнравственных и незаконных действий властей, её результаты оказались крайне негативными для населения нашей страны.

Предварительной оптимизацией здравоохранения было уничтожено 2/3 инфекционного профиля (со 150 тыс. коек до 49 тыс.) и в значительной мере разрушена первичная медицинская помощь (больниц – с 10,2 тыс. до 5,4 тыс., ЦРБ – на 40%, а поликлиник – на 18%). Были в 2 раза сокращены должности врачей-инфекционистов (с 8 тыс. до 4 тыс.), врачей вирусологов – на 88% (с 6 тыс. до 700), а врачей гигиенистов – с 27 тыс. до 18 тыс. [18]

«Подготовившись» таким образом Минздрав и Роспотребнадзор, выведенный из его состава в 2006 году, предприняли ряд смелых и беспрецедентных по своему беззаконию и научной необоснованности мер. В результате них в 2020 году возникла избыточная смертность в целом в 387 тыс. человек (рост к 2019 году на 21%) при смертности от COVID-19 только в 104 тысячи. То есть само заболевание было в 3,5 раза менее опасным для населения, чем действия низкопрофессиональных администраторов от медицины. Особенно это стало очевидным в 2021 году, когда избыточная смертность почти удвоилась, достигнув рекордной величины в 643 тыс. (рост на 38%), а летальность от COVID-19 выросла до 309 тыс. То есть «вакцинированные» в 2021 умирали в три раза чаще, чем не «вакцинированные».

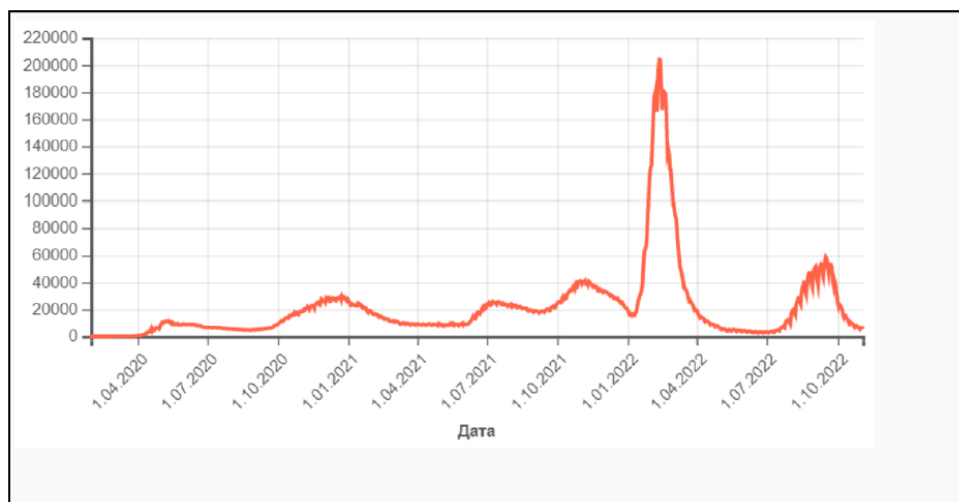


Рисунок 1 – Случаи инфицирования COVID-19 в России за сутки, чел.

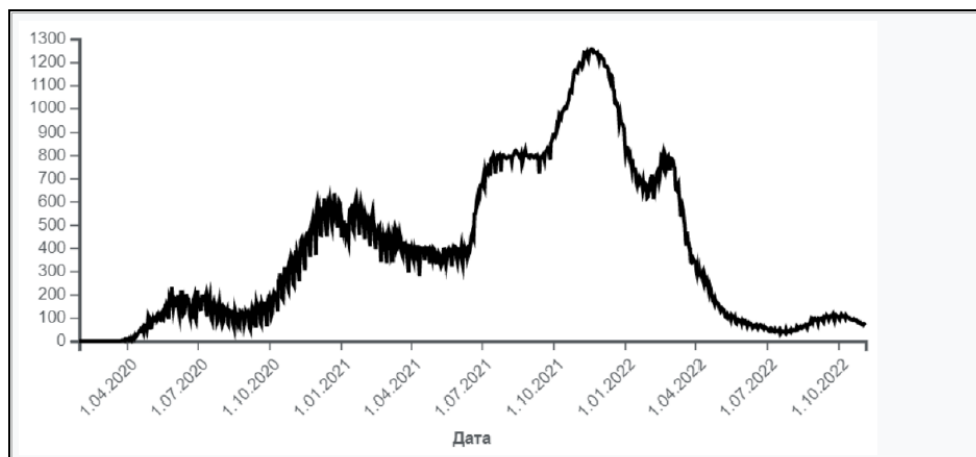


Рисунок 2 – Случаи смерти от COVID-19 в России за сутки, чел.

ДИНАМИКА ВАКЦИНАЦИИ ОТ КОРОНАВИРУСА В РОССИИ [17]

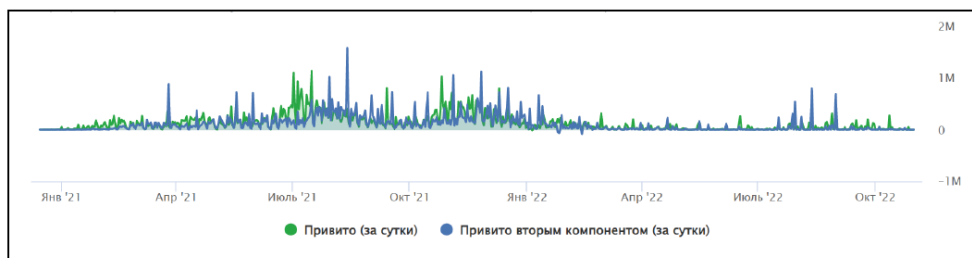


Рисунок 3 – Посуточные данные по вакцинации в России первым и вторым компонентами

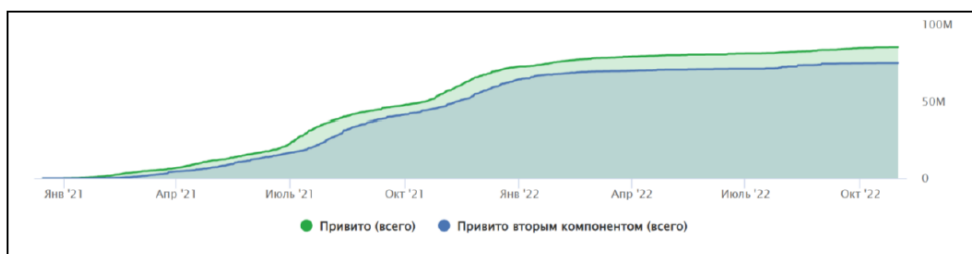


Рисунок 4 – Динамика вакцинации в России нарастающим итогом

Стоит обратить внимание, что на графиках 1-4 мы имеем синхронный подъем в июле 2021 года и 100%-ную корреляцию между количеством инфицированных, умерших вакцинированных [17,18].

Это очевидное обстоятельство говорит об ошибочной (или преступной, на усмотрение компетентных органов) тактике, принятой в стране, по примеру других стран, подчинившихся рекомендациям глобалистской структуры под названием ВОЗ.

Приведенные цифры, без сомнения, свидетельствуют, что принятые меры в виде изоляции, ношения масок, дистанционного обучения, обработки улиц и помещений дезинфектантами типа ПГМГ, лечения больных неспецифическими противовирусными препаратами и антибиотиками и массового эксперимента с попытками создать искусственный иммунитет с помощью не испытанных по протоколу геномодифицированных препаратов, ложно называемых вакцинами, привели к следующим фактам:

1. Избыточная смертность за 2 года достигла небывалой величины – более 1 млн человек.

2. Только на 27% избыточная смертность была обусловлена собственно вирусной патологией, а 73% погибших сверх среднестатистической цифры пострадали от непрофессиональных и безграмотных действий Министерства здравоохранения РФ и Роспотребнадзора.

3. Трёхкратный рост смертности с одновременным ростом заболеваемости в 2021 году по сравнению с 2020 свидетельствует, что:

- применяемые в 2021 году т.н. вакцины статистически достоверно увеличивали рост заболеваемости и смертности [17, 18];
- эксперимент на всей популяции страны декларируемых защитных свойств не имели;
- эксперимент оказался не только провальным, но и завершился беспрецедентным количеством жертв доверчивых добровольцев.

Таким образом, первая мобилизация сил и средств по случаю начала гибридной войны против населения РФ в виде биологической, информационной и экономической атак на наиболее незащищённые слои населения России, была проведена безнравственно в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ее заокеанских спонсоров (Гейтс, Рокфеллер, Сорос), в результате чего населению страны, его вере в справедливость, окружающей среде и экономике страны, был нанесён невосполнимый урон, по своим результатам превосходящий атаку с использованием оружия массового поражения типа ядерной бомбы.

В результате широкомасштабного сопротивления народных масс, возглавляемого лидерами научной, медицинской, культурной общественности, намеченные глобалистами цели о депопуляции и превращению граждан России в молчаливых и покорных исполнителей чужой воли, реализовать не удалось.

Страны НАТО, объединённые лидерами глобалистской группировки, путем концентрации летального оружия на территории Украины и создания военной угрозы на границе с Российской Федерацией, спровоцировали начало СВО с целью самоуничтожения украинского и русского народов.

Поскольку в течение 7 месяцев необходимых результатов по денацификации и демилитаризации Украины Россия получить не смогла, 21 сентября 2022 года в стране была объявлена частичная мобилизация.

К сожалению, практика половинчатых мер, начатая в России еще в 2020 году, продолжилась и имеет такие же неблагоприятные результаты, как и во время псевдоэпидемии.

Поскольку эпидемия так и не была объявлена, все меры, компенсации, поддержка бизнеса, ограничение прав населения были либо неэффективными, либо незаконными. Мы не смогли получить нужных результатов от проводимых мероприятий, потому что принцип «Не навреди» был забыт, и решения, принимаемые руководителями, не могли быть нравственными, они не учитывали нужд и интересов основной массы населения.

Продолжая эту практику, мобилизация коснулась только человеческих ресурсов – ни экономика, ни промышленность, ни наука, ни процесс бюджетирования в стране не изменились. Обещанная амнистия по кредитам и ипотекам, помощь семьям осталась только в проекте. Приобретение экипировки преимущественно легло на семейный бюджет призывников, контрактников и благотворителей.

Отправляя своих граждан на фронт, власть была обязана минимизировать потери личного состава, обеспечить всем необходимым, в том числе и адекватной медицинской помощью на всех этапах эвакуации раненых.

К сожалению, частичная эпидемия и частичная мобилизация прошли по одному сценарию и высоконравственной основы не в той, ни в другой мобилизации нам обнаружить не удалось.

Поэтому, учитывая необходимость перехода к мобилизационной модели управления для «мирного» разрешения нынешнего глобального кризиса, можно уверенно сделать вывод, что за «маской» деклараций инклюзивного капитализма скрывается план Совета внедрить инклюзивный империализм для тоталитарного управления людьми, чтобы подавить всякое их сопротивление будущему обнищанию и гибели с потерями, значительно превышающими потери Второй мировой войны, а в конечном счете превращению их в «счастливых» биороботов. [4]

Считаю, что, прежде чем приступить к глобальным проектам, таким, как борьба с псевдоэпидемией и частичная мобилизация, в которые вовлекаются самые широкие слои населения страны, власть должна мобилизовать, в первую очередь, свои возможности и ресурсы. Без мобилизации нравственности во властных структурах невозможно справиться ни с эпидемией, ни с военной агрессией. Побеждать можно только нравственно.

Список использованной литературы

1. Альпидовская М.Л. Глобальная экономика требует отказа от суверенитета: будущее капитализма // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Экономика и управление. №3 (55). 2021. С. 224-239
2. Аттали Жак. Краткая история будущего [Текст]: Мир в ближайшие 50 лет / пер. Е.Пантелеева. – Санкт-Петербург: Питер, 2014. – 285 с.
3. Бжезинский Зб. Великая шахматная доска – <http://www.sp-ved.narod.ru/MATERS/BZH...>
4. Ведута Е. Манифест инклюзивного капитализма: волки останутся сыты, а что с овцами? - <https://regnum.ru/news/polit/3165745...>

5. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 - <https://www.who.int/ru/director-gener...>
6. Гейтс Б. Бизнес со скоростью мысли / Билл Гейтс при участии Коллинза Хемингуэя; [Пер. с англ.: И. Кудряшова и др.]. - М. : ЭКСМО-Пресс, 2000. – 477 с.
7. Гейтс Б. Дорога в будущее / Билл Гейтс; пер с англ - М: Диалог-Наука, 1997 – 315 с.
8. Горюнков С.В. Кощеево царство» – зловещая социально-политическая формация современности. // Научный консорциум высоких гуманитарных и социальных технологий <https://sci.ast.social/resheniya/376-nkvgst002.html>
9. Сорос Дж. Новая парадигма финансовых рынков / Джордж Сорос; пер. с англ. Кристофа Вагнера. – М.: Манн, Иванов и Фербер, 2008. - 189 с.
10. Сорос Дж. О глобализации. – М.: Эксмо, 2004. – 224 с.
11. Сорос Дж. Открытое общество. Реформируя глобальный капитализм / Пер. с англ. – М.: Некоммерческий фонд «Поддержки культуры, образования и новых информационных технологий», 2001. – 458 с.
12. Туроу Л. Будущее капитализма – http://www.aifet.ru/books/transl_v10_...
13. Шваб Клаус. Какой капитализм нам нужен – <https://www.vedomosti.ru/>
14. Юнацкевич П.И., Чумаков Н.А. Методика оценки доверия высшим должностным лицам и органам исполнительной власти / Серия книг: Теория и методика профессионального обучения и воспитания взрослых. Санкт-Петербурга, Институт нравственной культуры, 2022.
15. Global Business Network (Сценарии для будущего технологии и международного развития)
16. Schwab K., Malleret T. Covid-19: The Great Reset. Geneva Switzerland: World Economic Forum Publishing, 2020.
17. Интернет-сайт <https://www.gdevrach.com> Статистика вакцинации от коронавируса в России
18. Интернет-сайт Росстат <https://rosstat.gov.ru/>
19. Интернет-сайт Стопкоронавирус.рф <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/>

Сведения об авторе:

Редько Александр Алексеевич, директор Института нравственной политики, председатель правления Санкт-Петербургской ассоциации медицинских работников, д-р мед. наук; e-mail:aredko@bk.ru

УДК 616.441-002+578.834.1

ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА И COVID-19

Довгалова А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,
ms.dovgalova@mail.ru

Аннотация. В литературе множатся описания случаев провокации подострого тиреоидита де Кервена новой коронавирусной инфекцией. Нами изучен катамнез 85 пациентов с подострым тиреоидитом де Кервена, 76 из которых наблюдались в доковидном периоде (2001-2019 гг.), а у 9 пациентов болезнь де Кервена возникла на фоне COVID-19. У всех 85 пациентов изучены клинико-лабораторные показатели, в частности, ТТГ, св. Т3, св. Т4, уровни антитиреоидных аутоантител. У подавляющего большинства больных в острой фазе болезни де Кервена наблюдалась клиника гипертириоза без гиперплазии щитовидной железы, которая постепенно переходила в стадию гипотироза различной степени тяжести, что подтверждалось динамикой уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что клиника и течение болезни де Кервена как у лиц в доковидном, так и у лиц в остром и реабилитационном периодах COVID-19 существенно не различается. Во всех 85 случаях дифференциально-диагностический (тест Крайла) и наилучший лечебный эффекты были получены от преднизолона (Рис. 9; библиография 12 назв.).

Ключевые слова: антитиреоидные аутоантитела; аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит); гипертириоз (гипертиреоз); гипотироз (гипотиреоз); преднизолон; подострый тиреоидит (тиреоидит) де Кервена; тест Крайла; тиреоидные (тиреоидные) гормоны; щитовидная железа; COVID-19.

SUBACUTE THYROIDITIS OF DE QUERVAIN AND COVID-19

A. Dovgalova, Yu.I. Stroeov, L.P. Churilov

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
ms.dovgalova@mail.ru

Abstract. Growing number of the de Quervain's subacute thyroiditis cases, provoked by COVID-19 is being described in literature. The catamnesis of 85 patients with subacute de Quervain's thyroiditis was studied, 76 of them were observed in the pre-COVID period (2001-2019), and 9 patients with de Quervain's disease have got it while suffering from COVID-19. In all 85 patients, clinical and laboratory parameters were studied, in particular, serum levels of: TSH, free T3, free T4, and anti-thyroid autoantibodies. In the vast majority of patients in the acute phase of de Quervain's disease, a clinic of hyperthyroidism without hyperplasia of the thyroid gland was observed, which gradually passed into the stage of hypothyroidism of varying severity, confirmed by the dynamics of TSH and thyroid hormones. The results indicate that the clinic and the course of de Quervain's disease do not differ significantly in both patients of the pre-COVID period and in patients in the acute and rehabilitation periods of COVID-19. In all 85 cases, the differential diagnostic (Crile test) and the best therapeutic effects were obtained from prednisolone (Fig. 9; bibl. 12 names).

Keywords: antithyroid autoantibodies; autoimmune thyroiditis; hyperthyroidism; hypothyroidism; prednisolone; subacute de Quervain's thyroiditis; Crile test; thyroid hormones; thyroid gland; COVID-19.

Введение. Подострый тиреоидит – заболевание, индуцируемое вирусной инфекцией, которое отличается ограниченным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с образованием в ней гигантоклеточных гранул, что породило ряд его синонимов (гранулематозный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит, псевдогранулематозный тиреоидит, подострый струмит [1]). Эту редкую форму патологии чаще называют тиреоидитом де Кервена в честь известного швейцарского хирурга Фрица де Кервена (Fritz de Quervain; 1868 – 1940), описавшего заболевание в 1902 г. [2] (Рис. 1).

Рис. 1. Фриц де Кервен (Fritz de Quervain; 1868 – 1940) был ведущим специалистом по заболеваниям щитовидной железы, опубликовав на эту тему множество работ, начиная эпидемиологии заболевания и заканчивая техническими процедурами тиреоидэктомии. Он отвечал в Швейцарии за внедрение йодированной поваренной соли в целях профилактики зоба. В честь Фрица де Кервена названы два эпонима: тиреоидит де Кервена и болезнь де Кервена («туннельный синдром»).



Распространенность подострого тиреоидита де Кервена – 1–2 % от всех заболеваний ЩЖ. Заболевание обычно возникает в осенне-зимний период и наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин (4-6:1), возрасте 30-50 лет. Заболевание обычно появляется вслед за вирусным инфицированием верхних дыхательных путей (грипп, корь, паротит, энтеровирусы Коксаки и ЕСНО, вирус Эпштейна-Барр и др.). Дети и подростки болеют редко. Заболеваемость чаще регистрируется у лиц с носительством антигенов HLA-Bw35, HLA-B67, HLA-Drw8, HLA-Bw35 [3], что говорит о восприимчивости их к вирусным заболеваниям и особенностях репертуара и силы иммунных ответов.

Гистоморфологическая картина тиреоидита де Кервена проявляется наличием в ЩЖ неспецифических воспалительных крупноклеточных инфильтратов и своеобразных дистрофических изменений в тироцитах вплоть до полного исчезновения фолликулярного строения паренхимы органа. Элементы клеток в воспалительных инфильтратах представлены гигантскими, венкообразными клетками (Рис. 2.), что иногда ошибочно принимают за туберкулезное или сифилитическое поражение ЩЖ [1].

Клиника заболевания складывается из появления острых болей в области шеи с иррадиацией в уши, нижнюю челюсть, затылок, выраженной слабости, потливости, болезненной пальпации ЩЖ, преходящего гипертироза без повышения функции ЩЖ, высокой СОЭ и быстрого эффекта от преднизолона (тест Крайла). Эффект от преднизолона при тиреоидите де Кервена – «потрясающий»: уже на следующий день

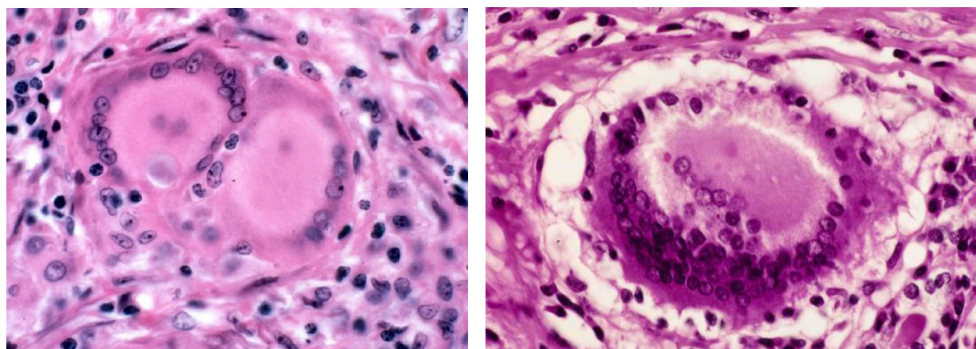


Рис. 2. Гистоморфологическая картина подострого тиреоидита де Кервена.

[Источник: 2003-2022, Pathology Outlines. com, Inc.]

боли в ЩЖ могут исчезнуть, быстро восстанавливается нормальное самочувствие, что позволяет считать тест Крайла даже дифференциально-диагностическим.[1]

Инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) превратилась в глобальную проблему всемирного здравоохранения. На сегодня почти все аутоиммунные заболевания ЩЖ (болезнь фон Базедова – Грейвса, тиреоидит Хасимото, подострый тиреоидит де Кервена, безболезненный и послеродовой тиреоидиты) зарегистрированы как осложнения COVID-19 [3]. В настоящее время с момента первого описания подострого тиреоидита де Кервена у пациента после COVID-19 [4] в литературе сообщалось о 22 пациентах либо в виде отчета о клиническом случае [5,6,7], либо в небольших сериях пациентов [8,9,10]. Более того, известны случаи заболевания подострым тиреоидитом после вакцинации от COVID-19 [11,12, 13].

Цель исследования. Изучить особенности клиники и течение тиреоидита де Кервена в г. Санкт-Петербурге, в частности, во время эпидемии COVID-19.

Материал исследования. Изучены клиника и анамнез у 85 пациентов с тиреоидитом де Кервена, болевших в 2009 – 2022 гг.

Результаты исследования. 50 пациентов (женщин – 47, мужчин – 3) в возрасте от 18 до 66 лет (ср. возраст – $44,6 \pm 1,5$ г.) лечились и обследовались в условиях эндокринологического отделения Мариинской больницы в 2001-2002 гг., в доковидном периоде и до эпидемических вспышек коронавирусных синдромов SARS-CoV-1 и MERS. Больные поступали в клинику преимущественно в осенне-зимний и весенний периоды. В возрасте до 21 года было всего 2 из 50 пациентов. Подавляющее большинство из них были направлены на консультацию к эндокринологу с запозданием, после 1–2 недель безуспешного лечения болей в шее в домашних условиях.

Ведущим симптомом у всех 50 больных были боли в области передней поверхности шеи с иррадиацией в уши или в затылок. Другими симптомами в порядке их убывания были: выраженная общая слабость (14 больных), профузная потливость (14), сердцебиение (11), похудение (8), дисфагия (6), внутренняя дрожь (5), тремор пальцев рук (4), кашель (3), чувство жара (3), головная боль (1), судороги (1), плаксивость (1). Повышение температуры тела имели 30 из 50 больных: до 38°C – 6, $38-39^{\circ}\text{C}$ – 20, выше 39°C – 4 больных.

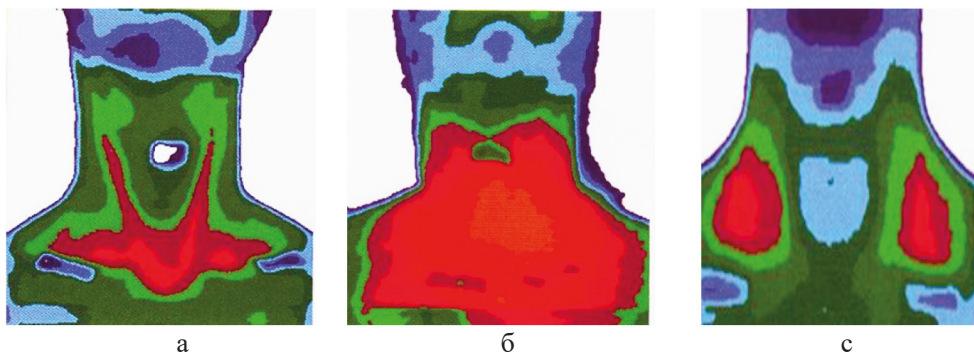


Рис. 3. Тепловизионное исследование щитовидной железы:

а) в норме; б) при гипертирозе; в) при гипотироze (собственные наблюдения).

Число лейкоцитов в периферической крови колебалось от $3,9 \times 10^9/\text{л}$ до $17,5 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем – $9,01 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). Утверждать, что для подострого тиреоидита типичен лейкоцитоз, трудно, так как часть пациентов поступила в стационар уже на фоне лечения преднизолоном – стимулятором лейкопоэза. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево не был выраженным: число палочкоядерных клеток колебалось от 1 до 11%, (в среднем – $5 \pm 0,32\%$). Частой была высокая СОЭ – до 67 мм/ч (в среднем – $43,5 \pm 2,06$ мм/ч).

У большинства больных была клиника гипертироза, что подтверждалось уровнем гормонов в плазме крови (св. Т3 составил в среднем 2,6 нМ/л, св. Т4 – 171,03 нМ/л, а ТТГ соответственно – 0,51 мкЕд/мл). Гипертироз четко подтверждался тепловизионным исследованием ЩЖ (Рис. 3). Ее нормальное тепловизионное изображение (а) было только в одном случае ПТ. В остальных случаях отмечались различные патологические изменения термограмм: усиление инфракрасного излучения над проекцией ЩЖ наблюдалось у 17 больных (б). Неоднородность термографической картины зарегистрирована также у 17 больных. Снижение инфракрасного излучения (с) – признак гипофункции ЩЖ было всего в 3 случаях.

Ультрасонография ЩЖ была выполнена у 37 больных. У 19 из 37 больных выявлена ее неоднородность. В 1 случае в обеих долях щитовидной железы наблюдались крупные, неправильной формы, без четких границ симметричные гипоэхогенные участки (Рис. 4). В 9 случаях в железе были выявлены узловые образования, в 1 – киста.

Во всех случаях максимальный лечебный эффект был получен при применении преднизолона, что является лишним доказательством,

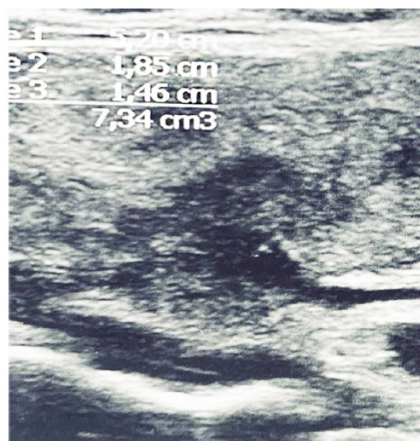


Рис. 4. Ультрасонограмма щитовидной железы при подостром тиреоидите де Кервена. Очаг деструкции в правой доле (собственное наблюдение).

в пользу диагноза «подострый тиреоидит де Кервена». Как известно, быстрый положительный лечебный эффект от преднизолона до сих пор является одним из важнейших дифференциально-диагностических признаков подострого тиреоидита де Кервена.

35 пациентов с подострым тиреоидитом наблюдались нами амбулаторно в доковидном периоде с 2009 по 2022 гг. амбулаторно в условиях Санкт-Петербургского Центра семейной медицины «БалтМед Гавань». Средний их возраст был $48,13 \pm 2,12$ Г. Женщин было 34, мужчин – 1. Большинство пациентов (20) обратилось к нам в осенне-зимний период.

На рисунке 5 представлена частота обращений амбулаторных пациентов с подострым тиреоидитом де Кервена к эндокринологу Центра семейной медицины «БалтМед Гавань» с 2009 по 2022 гг. Из рисунка следует, что наибольшее количество пациентов (6 чел.) обратилось в 2014 году. Динамика этих цифр, однако, совершенно не соответствовала динамике эпидемий гриппа в Санкт-Петербурге в эти же годы.

Совершенно другой стала обращаемость пациентов с тиреоидитом де Кервена в 2020-2022 гг., т.е. во время всплеск в Санкт-Петербурге эпидемий COVID-19. Так, если за весь доковидный 10-летний период (2009–2019 гг.) число обратившихся к нам пациентов составило 26 человек, то за последние два года – уже 9! Это свидетельствует в пользу роли коронавируса в учащении заболеваемости подострым тиреоидитом, что соответствует данным литературы последних двух лет [4,6,8].

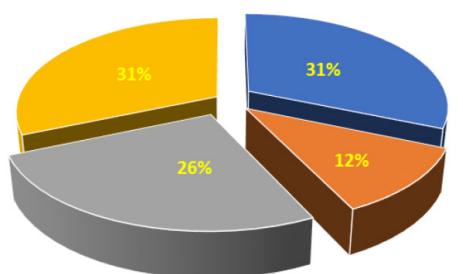


Рис 5. Частота обращений пациентов с подострым тиреоидитом де Кервена к эндокринологу Центра «БалтМед Гавань» по времени года за период с 2009 по 2022 гг.

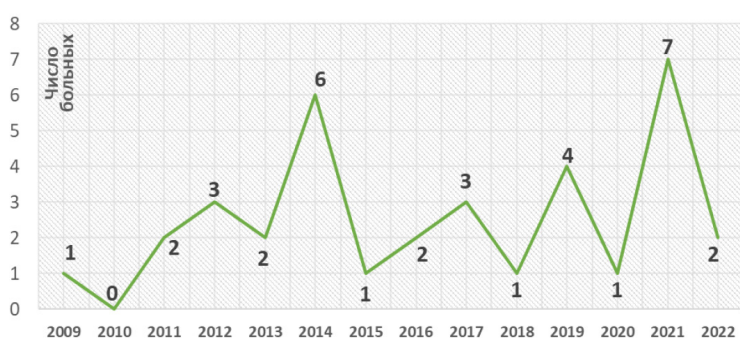


Рис 6. Динамика зарегистрированных случаев болезни де Кервена в 2009-2022 гг.

Ведущим симптомом у всех 35 исследуемых пациентов были боли и дискомфорт в области передней поверхности шеи с иррадиацией в область ушей или в затылок. Другими симптомами в порядке их убывания по частоте встречаемости были: выраженная общая слабость (15 больных), профузная потливость (9), сердцебиение (7), похудение (6).

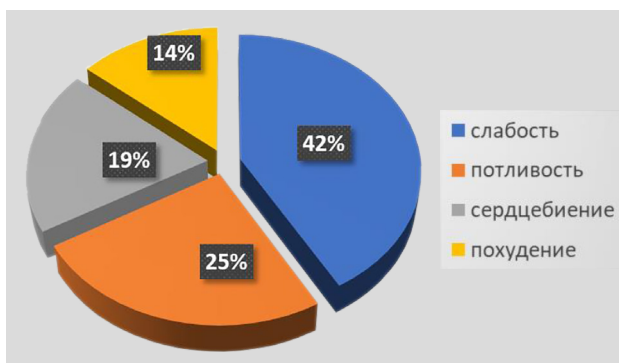


Рис.7. Структура жалоб при болезни де Кервена.

26 пациентов в возрасте от 34 до 72 лет (ср. возраст – $48,13 \pm 2,12$ г) наблюдались у врача–эндокринолога Центра семейной медицины «БалтМед Гавань» с 2009 – 2020гг («доковидный период»).

9 пациентов в возрасте от 41 до 76 лет (ср. возраст – $58,86 \pm 4,9$ г.) проходили лечение у врача–эндокринолога Центра семейной медицины «БалтМед Гавань» с 2020 по 2022 гг. («ковидный период»).

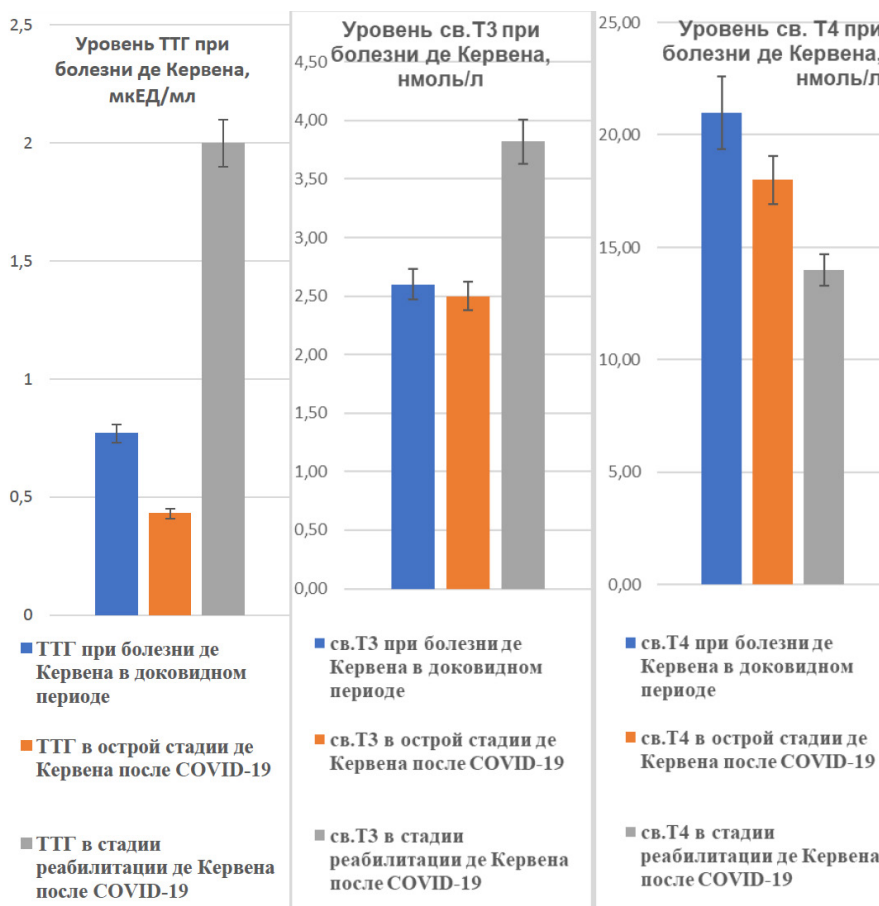
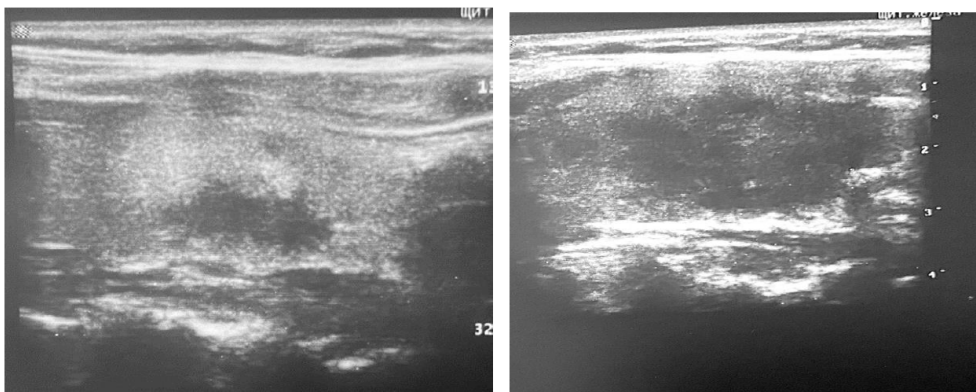


Рис 8. Уровень ТТГ, св. Т3 и св. Т4, при болезни де Кервена.

Примером трудности диагностики подострого тиреоидита де Кервена может быть наше следующее наблюдение.

Пациентка Д-юн М.А., 52 лет. Обратилась к врачу-эндокринологу в сентябре 2022 года в медицинский центр «БалтМед Гавань» с жалобами на общую слабость, потливость, периодическое повышение температуры тела до 38,8С, дискомфорт в области шеи. Пациентка предоставила данные лабораторных исследований, из которых обращают на себя внимание: ТТГ- 0.01 мкМЕ/мл, св.Т3-1.75, св. Т4-18 пмоль/л, АТ к ТГ – 5, АТ к ТПО- 72 ЕД/мл, а также с ультразвуковым исследованием щитовидной железы.



Заключение врача УЗД пациентки Д-юн, 52 лет: «Щитовидная железа расположена обычно. Размеры щитовидной железы незначительно увеличены (за счет левой доли): правая доля 53×17×20 мм, левая доля 53×25×25 мм (соответственно, длина, толщина и ширина), перешеек 6 мм (объем железы около 27 см³, норма для женщин – 4,4–18 см³). Поверхность неровная, капсула обычного вида. Эхогенность железы вне описанных ниже образований не изменена. В правой доле щитовидной железы определяется три гипэхогенных неоднородных образования с нечеткими неровными контурами, размерами 17×7×10 мм, 5×5×5 мм и 2×1×2 мм. В левой доле щитовидной железы – два гипэхогенных неоднородных образования с нечеткими неровными контурами, размерами 32×19×17 мм и 13×11×13 мм. При цветном доплеровском картировании незначительный пери- и интранодулярный кровоток в больших образованиях. Патологического изменения регионарных лимфоузлов не обнаружено. Слева в средней/3 шеи, вблизи грудино-ключично-сосцевидной мышцы, определяется несколько овоидных однородных гипэхогенных лимфоузлов с ровными контурами, наибольший из которых 9×4 мм. У нижнего полюса левой доли железы подобный лимфоузел 14×8 мм. Заключение: Опухолевидные (узловые) образования щитовидной железы. Ср? Тиреоидит?».

После тщательного сбора жалоб пациентки и её анамнеза (перенесённое вирусное заболевание за 1 месяц до обращения – новая коронавирусная инфекция) и анализа лабораторных данных был у неё был предположен аутоиммунный характер заболевания щитовидной железы (подострый тиреоидит де Кервена), и было принято решение о проведении диагностического теста Крайля с помощью преднизолона. Как и следовало ожидать, от приема преднизолона уже на следующий день был получен положительный диагностический и лечебный эффекты.

Заключение. Клиника и течение тиреоидита де Кервена в доковидное и постковидное время существенно не различались, и классический паттерн течения болезни сохранялся: гипертироз острой фазы сменялся в реабилитационном

периоде гипотирозом, что подтверждалось уровнем исследованных ТТГ, св. Т3, св. Т4 и потребовало коррекции дозы тироидных гормонов. О близости клиники этого заболевания до и на фоне пандемии COVID-19, как и о том, что тироидит де Кервена не отягощает течение COVID-19 и не повышает риск заболеть новой коронавирусной инфекцией сообщают и другие авторы [14].

Практически во всех случаях тироидита де Кервена в крови больных выявлялись анти tiroидные аутоантитела (АТ к ТГ и АТ к ТПО) в различных титрах, что говорило о наличии у них еще до болезни де Кервена – аутоиммунного тироидита Хасимото.

Это может свидетельствовать о том, лица с АИТ Хасимото вследствие перенесенной коронавирусной инфекции весьма подвержены риску получить еще одно аутоиммунное заболевание щитовидной железы – подострый тироидит де Кервена. Наше наблюдение об учащении обращаемости таких пациентов на фоне пандемии COVID-19 подтверждается и в работе южнокорейских авторов, отметивших в пандемический период статистически значимое учащение тироидита де Кервена в стране [15]. Тироциты располагают молекулами, которые SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки, и напрямую поражаются этим вирусом. Кроме того, нами и другими авторами обнаружена молекулярная мимикрия иммунодоминантных эпитопов белков SARS-CoV-2 и всех главных тироидных аутоантигенов, что может у предрасположенных лиц обуславливать перекрестную иммунную реакцию, повреждающую ЩЖ как при COVID-19, так и после антикоронавирусной вакцинации [16].

Во всех случаях тироидита де Кервена был получен быстрый эффект от приема начальной дозы преднизолона – 20 мг/сут. Об эффективности аналогичной терапии сообщили недавно и немецкие авторы [17].

Поражение щитовидной железы вносит вклад в спектр осложнений и последствий новой коронавирусной инфекции.

Список литературы

1. Строев Ю.И., Чурилов Л. П. Под ред. А. Ш. Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 – 384с.
2. Braverman L. Diseases of the thyroid. — Humana Press, 2003.
3. Sweeney L.B., C. Stewart, Gaitonde D.Y., Thyroiditis: an integrated approach. Am. Fam. Physician. 2014, 90, 389–396.
4. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgro D., Santini F., Latrofa F., Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020, 105, 1–4.
5. Asfuroglu Kalkan E., Ates I., A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. J. Endocrinol. Investig. 2020, 43, 1173–1174.
6. Ruggeri R. M., Campenni A., Siracusa M., Frazzetto G., Gullo D., Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. Hormones (2020).
7. Mattar S. A. M., Koh S. J. Q., Rama S. Chandran., Cherng B. P. Z., Subacute thyroiditis associated with COVID-19. BMJ Case Rep. (2020).
8. Chong W. H., Shkolnik B., Saha B., Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. Am. J. Med. Sci. (2020).

9. San Juan M.D.J., Florencio M.Q.V., Joven M.H., Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin.* 2020. Rep. 6, e361–e364.
10. Álvarez Martín M. C., Del Peso Gilsanz C., Hernández López A., Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl. Ed.)*. (2021).68(10):754-755. doi: 10.1016/j.endien.2020.10.010.
11. İremli B. G., Şendur S. N., Ünlütürk U., Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021, 106(9):2600-2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373.
12. Capezzone M, Tosti-Balducci M, Morabito EM, Caldarelli GP, Sagnella A, Cantara S, Alessandri M, Castagna MG. Silent thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases. *J Endocrinol Invest.* (2022) 45(5):1079-1083. doi: 10.1007/s40618-021-01725-y.
13. Casey C, Higgins T. Subacute thyroiditis post viral vector vaccine for COVID-19. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* (2022) 2022:21-0193 doi: 10.1530/EDM-21-0193.
14. Zettinig G. Schilddrüse und SARS-CoV-2. *J Klin Endokrinol Stoffwechs.* (2022)15(3):100-104. doi: 10.1007/s41969-022-00173-0.
15. Ahn HY, Choi HS, Ha S, Cho SW. Incidence of Subacute Thyroiditis During the COVID-19 Pandemic in South Korea Using the National Health Insurance Service Database. *Thyroid.* E-pub ahead of print. (2022, Sep 28). doi: 10.1089/thy.2022.0363.
16. Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VJ. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology.* (2022), 29(3):486-494 doi: 10.3390/pathophysiology29030039.
17. Kliem T, Strobel D, Heinke F, Pavel M, Neurath MF, Neufert C. Fallbericht: Persistierendes Fieber nach SARS-CoV-2-Infektion *Inn Med (Heidelb).* (2022),63(6):662-665. doi: 10.1007/s00108-022-01315-x.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

Сведения об авторах

Довгалова Анна, студентка 6 курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ms.dovgalova@mail.ru

Строев Юрий Иванович, профессор кафедры патологии, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, кандидат медицинских наук, доцент, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета и лаборатории микроангиопатических звеньев атерогенеза, Санкт-Петербургский государственный университет, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elpach@mail.ru

УДК: 613.292:616.988:578.834.1

АЛИМЕНТАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Закревский В.В., Назаренко Л.И.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Аннотация. Дефицит определенных микронутриентов в рационе питания может нарушать химические, структурные и регуляторные процессы в организме, что прежде всего негативно отражается на состоянии иммунной системы. Целью обзорной статьи является рассмотрение роли различных биологически активных нутриентов и биоактивных веществ в повышении иммунитета для профилактики у населения COVID-19. Методом исследования литературных источников, найденных с помощью электронного поиска в различных базах данных, установлено, что такие витамины, как С, D, А и Е, минеральные вещества – селен, цинк, биологически активные вещества из водного экстракта листьев полыни, ресвератрол, флавоноиды куркумы, чеснок, зеленый чай играют важную роль в профилактике коронавирусной инфекции, обладая иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными и противовирусными свойствами.

Ключевые слова: иммунитет; COVID-19; коронавирусная инфекция; биологически активные нутриенты, витамины, минеральные вещества.

ALIMENTARY PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION

Zakrevskii V.V., Nazarenko L.I.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg,

Abstract. Deficiency of certain micronutrients in the diet can disrupt the chemical, structural and regulatory processes in the body, which primarily negatively affects the state of the immune system. The purpose of the review article is to consider the role of various biologically active nutrients and bioactive substances in improving immunity for the prevention of COVID-19 in the population. Using the method of studying literary sources found using electronic search in various databases, it was found that such vitamins as B, C, D, A and E, minerals – selenium, zinc, biologically active substances from an aqueous extract of wormwood leaves, resveratrol, turmeric flavonoids, garlic, green tea play an important role in the prevention of coronavirus infection, having immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant and antiviral properties.

Keywords: immunity; COVID-19; coronavirus infection; biologically active nutrients, vitamins, minerals.

Введение.

В декабре 2019 года новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, получивший название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus), вызвал серию острых атипичных респираторных заболеваний в Ухане (провинция Хубэй, Китай). Заболевание, вызванное этим вирусом, получило название COVID-19. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду β-коронавирусов. Чтобы вызвать болезнь, вирус должен

проникнуть, реплицироваться и повредить человеческую клетку, ускользнув от иммунологической защиты, чтобы заразить соседние клетки. В своем цикле репликации SARS-CoV-2 следует этапам прикрепления, эндоцитоза, биосинтеза, созревания и экзоцитоза. Входными воротами для возбудителя этого заболевания служат клетки эпителия, на поверхности которых имеются рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа – АПФ-2 (мембранный белок, экзопептидаза, катализирующая превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II в ангиотензин 1-7). АПФ-2 человека является рецептором и точкой входа в клетку многих коронавирусов. АПФ-2 экспрессируется в большинстве тканей. Белок главным образом находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкой кишки, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также гладкомышечных клеток в большинстве органов [14]. Кроме АПФ-2 для внедрения коронавируса в клетку важную роль играют еще 2 фермента: фурин и протеаза 3-CL [10, 23].

В отсутствие специфических препаратов против SARS-CoV-2 повышение врожденного иммунитета человека и воздействие на АПФ-2, фурин и протеаза 3-CL с помощью различных биологически активных веществ пищевых рационов являются альтернативным подходом к профилактике коронавирусных заболеваний. Для обеспечения правильного функционирования иммунной системы необходимо потребление достаточного количества биологически активных нутриентов, которые действуют на иммунную систему через экспрессию генов и коррекцию микробиоценоза кишечника [4, 12].

Цель исследования. Обоснование необходимости использования в питании населения в период пандемии SARS-CoV-2 нутриентов и биологически активных веществ пищевых продуктов, способствующих повышению врожденного иммунитета человека и воздействию на АПФ-2, фурин и протеазу 3-CL.

Методы. В работе использовался метод литературного исследования и анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В обзоре проанализированы данные научных электронных библиотек eLIBRARY.RU, библиографических баз статей по медицинским наукам MEDLINE и PubMed-NCBI.

Результаты и обсуждения. Для профилактики инфекционных заболеваний адекватное поступление микронутриентов играет важную роль в поддержании иммунитета, повышении функциональных резервов организма, уменьшении риска инфицирования. Повышение иммунитета является основным звеном в профилактике коронавирусной инфекции. Для этого необходимы такие составляющие, как повышение врожденного иммунитета человека перед заболеванием, достаточный сон (не менее 7-8 часов в сутки), умеренная физическая активность, положительные эмоции. Повышение врожденного иммунитета человека перед заболеванием может обеспечиваться потреблением нормального количества белка в составе рациона питания, витаминов С, D, А и Е, минеральных веществ, особенно цинка и селена. Важное значение для повышения иммунитета имеют биологически активные вещества из куркумина, водного экстракта листьев полыни, эхинацеи, прополиса, чеснока, сои, зеленого чая, а также пробиотики, пребиотики, мелатонин и другие нутриенты.

Согласно Методическим рекомендациям [5] человек должен получать белки в количестве от 75 до 114 г/сутки для мужчин и от 60 до 90 г/сутки для женщин в зависимости от интенсивности физической активности, из них 50% животных. Недостаток белков в рационе приводит к снижению эффективности функционирования иммунной защиты организма, так как для синтеза антител, лимфоцитов, нейтрофилов, лизоцима, гормонов коры надпочечников, биологически активных веществ и других участников защитных реакций организма необходим весь спектр аминокислот.

Однако людям, страдающим от COVID-19, попытки улучшить иммунную функцию организма могут навредить. При инфекции COVID-19 важно предотвращать гиперреактивность врожденной иммунной системы и уменьшать воспаление [4]. Большинство исследований, проведенных на людях и животных, инфицированных SARS-CoV-2, связывают нерегулируемый врожденный ответ с ведущей причиной патологии, опосредованной SARS-CoV-2 [16].

Поэтому повышенное содержание белка, особенно животного происхождения, может ухудшать самочувствие заболевшего, так как мясные продукты богаты триптофаном и аргинином. Последние увеличивают выработку Th-17 клеток, что усиливает общее воспаление в организме. Другая аминокислота – лейцин, способна активировать белок mTOR (от англ. mammalian target of rapamycin, особый внутриклеточный протеин, который регулирует развитие волокон мышц), что также способствует росту количества Th-17 лимфоцитов. Снижают продукцию mTOR, уменьшая воспаление, ингибиторы mTOR, содержащиеся в кофе, оливковом масле extra virgin, а также недостаток в рационе аминокислот.

Для витамина С известны более 100 функций в организме, в которых он принимает участие. Аскорбиновая кислота участвует в функционировании иммунной системы организма за счет усиления активности Т-клеточного звена иммунитета, а также стимуляции бактерицидной активности и миграционной способности нейтрофилов; оказывает регенерирующее действие, повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (3',5'-цАМФ) в тканях за счет подавления активности фосфодиэстеразы; участвует в синтезе кортикостероидов (противовоспалительное действие), а также в синтезе соединительной ткани и др. Физиологическая потребность для взрослых 100 мг/сутки, для детей – от 30 до 90 мг/сутки в зависимости от возраста [5], адекватный уровень потребления для взрослых – 70-100 мг/сутки, верхний допустимый уровень потребления – 700 мг/сутки [6].

Витамин D. Эргокальциферол (D2) содержится в пище, синтезируется при облучении ультрафиолетом из провитамина – эргостерина, входящего в состав растительных тканей. Холекальциферол (D3) образуется из 7-дегидрохолестерина, содержащегося в коже, под влиянием ультрафиолетовых лучей (до 80% суточной потребности в витамине D), он имеется также в продуктах животного происхождения. Витамин D, синтезируемый кожей, в 2-3 раза дольше циркулирует по сравнению с витамином D, полученным с пищей [3,8].

Уже к 2010 г. были получены результаты многочисленных исследований, указывающие на антибактериальные и противовирусные эффекты витамина D [18]. Витамин D, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных клеток, антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного

ответа, повышая уровни противовоспалительного ИЛ-10, снижая уровни IgE, цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов. Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ доказали участие витамина D в функционировании иммунной системы [3].

Все здоровые люди нуждаются в минимальной физиологической дозе витамина D в летние месяцы 500 МЕ/сут, а с сентября по июнь – 1000 МЕ/сут. В клинических рекомендациях «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», разработанных Российской ассоциацией эндокринологов для поддержания уровня 25(ОН)D 30 нг/мл представлена следующая схема приема препарата Аквадетрим®: 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь (2–4 капли в сутки); 6000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь (15–30 однократно в неделю).

Устранение дефицита витамина D принципиально важно для поддержания врожденного противовирусного иммунитета во всех возрастных группах [19], снижения риска «цитокинового шторма» и компенсации коморбидных заболеваний, ассоциированных с недостаточностью витамина D (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ИБС, бронхиальная астма, ХОБЛ), которые утяжеляют течение коронавирусной инфекции. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. [3] установили, что дефицит витамина D и ожирение увеличивают риск развития тяжелого течения и летальных исходов коронавирусной инфекции.

Витамин А обладает иммуностимулирующим действием за счет ускорения пролиферации лимфоцитов и активизации фагоцитоза; является антиоксидантом; необходим для функции глаз, состояния кожи, и слизистых оболочек, синтеза хондроитинсульфатов («витамин красоты», «витамин роста») [13, 22].

Цинк оказывает многоплановое влияние на все звенья иммунной системы [2]. Он необходим для синтеза Т-хелперов, образования антител, бласттрансформации В-лимфоцитов. Цинк обладает иммуностимулирующим эффектом, повышает активность Т и В лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов. Биохимической основой активности цинка считается его способность блокировать фермент РНК-полимеразу, который необходим при репликации вирусов [9, 21]. В противовирусном иммунитете человека принимают участие 118 цинксодержащих белков, 11 из них имеют непосредственное отношение к защите против одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится SARS-CoV-2 [7]. Zn-зависимый белок TRIM5α (англ. tripartite motif-containing proteins – TRIMs) тормозит высвобождение вирусной РНК внутри клетки. Zn-зависимые белки TRIM22, ISG15 и железо/фолат (B9)-зависимый белок вилперин, экспрессия генов которых регулируется витамином D, ингибируют репликацию вируса и почкование вируса от плазматической мембраны.

Кроме того, цинк участвует в метаболизме витамина А, входит в состав кортикостероидов (защита от стресса, противовоспалительное действие), обеспечивает функцию оценки вкуса сосочками языка, стимулируя синтез густина околоушными железами, участвует в сперматогенезе, синтезе тестостерона. Повышенная концентрация цинка предотвращает проникновение вирионов в клетки и блокирует его процесс размножения. Цинк приобрел еще большую популярность в связи с развитием пандемии COVID-19 [7].

Дефицит цинка и селена имеет место у 30–40% россиян. Среди пожилых людей с коморбидной патологией или злоупотребляющих алкоголем дефицит этих микроэлементов наблюдается у 60–80%. Учитывая такую ситуацию, препараты цинка и селена можно принимать и без исследования их содержания в организме не более 3 месяцев и в умеренных дозах: для цинка 5–10 мг/сутки, для селена – 50 мкг/сутки. При существенном дефиците приём нужен дольше, а дозы — больше. Для цинка это 80 мг/сутки, для селена — 100–200 мкг/сутки. При коронавирусной инфекции такие дозы можно принимать в течение 3-х недель. Основными пищевыми источниками цинка являются морепродукты, мясо, яйца, орехи и бобовые.

Селен является важнейшим компонентом антиоксидантной защиты. Активно участвуя в антиоксидантной защите, селен проявляет синергизм в отношении действия токоферолов, а также обеспечивает реактивацию аскорбиновой кислоты в результате ее взаимодействия с селеносодержащей тиоредоксинредуктазой. Селенопротеин Р защищает эндотелиальные клетки сосудов от активных радикалов азота. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что недостаток селена изменяет иммунные реакции и снижает резистентность к вирусной инфекции.

Надежными источниками селена являются продукты животного происхождения (морепродукты, мясопродукты, орехи), так как в них содержится стабильное его количество. В растительных продуктах содержание селена напрямую зависит от его концентрации в почве. Селен присутствует в зерновых, мясопродуктах и грибах в форме селенометионина и селеноцистеина, в луке и чесноке – в виде селеноцистеиноксида, в орехах – в форме селеноцистатинина. Усвоение селена из смешанных рационов практически не ингибируется и достигает 80% и более.

При возникшем заболевании назначение более высоких, чем рекомендовано, суточных доз пищевых веществ, таких как витамины D, C, E, цинк и жирные кислоты ω -3, может иметь положительный эффект, потенциально снижая вирусную нагрузку SARS-CoV-2 и продолжительность госпитализации [4, 20].

Американские ученые обнаружили антикоронавирусные свойства водного экстракта листьев полыни. Результаты исследования опубликованы в онлайн библиотеке bioRxiv. Полынь может вырабатывать артемизинин — вещество, обладающее антивирусной активностью, которое помогает подавлять репликацию коронавируса даже после его проникновения в клетку.

Для улучшения результативности АПФ-2 можно предложить регулярные аэробные упражнения, диету из цельных продуктов растительного происхождения, использование куркумина (набор флавоноидов куркумы) и ресвератрола (природного фитоалексина, производного транс-стильбена, полифенол).

Ресвератрол синтезируется некоторыми растениями для защиты их от бактерий или грибов. Подавляет рост вируса короны, уменьшает воспаление, вызванное им. Ресвератрол сокращает количество свободных радикалов и ферментов, участвующих в воспалительных реакциях и образовании активных форм кислорода (в том числе миелопероксидазы, НАДФН-оксидазы) [11]. В исследованиях на животных и на клетках ресвератрол увеличивает уровень ключевых антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы-2 (SOD2), находящейся в митохондриях, и белка Nrf2 (ядерный фактор-2), которые являются ключевыми компонентами антиоксидантной защиты, а также глутатиона, каталазы и гемоксигеназа 1. В исследовании

на клетках мозга ресвератрол повышал активность гемоксигеназы 1, которая защищает мозг от повреждений. Этот эффект усиливается мелатонином.

Для повышения биодоступности ресвератрола необходимо совмещение ресвератрола с другими полифенолами или флавоноидами. Так, сочетание ресвератрола, кверцетина и генистеина является высоко синергичным. Низкие дозировки этих природных соединений могут обеспечить аналогичные преимущества в совокупности. Кроме того, повысить биодоступность ресвератрола можно, принимая липосомальный или нано-ресвератрол, а также вместе с продуктами питания, богатыми жирами.

Куркумин – полифенольное соединение растительного происхождения, который содержится в корневища куркумы длинной (*Curcuma longa*). Куркумин может быть использован в качестве биологически активной добавки к пище с протекторными, в отношении свободнорадикального окисления, и антиоксидантными свойствами [1]. Согласно действующему законодательству ЕАЭС адекватная суточная доза куркумина для человека составляет 50 мг, верхняя допустимая доза – 150 мг. Результаты исследований [17] продемонстрировали укрепляющие здоровье эффекты куркумина у здоровых людей среднего возраста. Материалы, опубликованные в базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, платформы eLIBRARY.RU за 2008-2020 гг., свидетельствуют об иммунотропных, противовоспалительных, антиоксидантных эффектах куркумина.

Мелатонин – это гормон, вырабатываемый шишковидной железой. Он поддерживает противовирусный иммунитет, а также помогает контролировать NLRP3 (криопирин). Вырабатывается мелатонин в темноте, в основном между 2–3 часами утра. Синтез мелатонина снижается с возрастом, что может быть одним из факторов, влияющих на исход COVID-19 у пожилых пациентов. Мелатонин способен предотвращать заражение коронавирусом SARS-CoV-2, развитие тяжелой формы COVID-19. Мелатонин содержится в вишне, черешне, бананах.

В настоящее время пандемия продолжается, в связи с чем многие люди продолжают работать удаленно и стараются минимизировать социальные контакты. В условиях длительного пребывания дома и высокой вероятности заражения общие рекомендации по поддержанию полноценного рациона могут быть экстраполированы на все население с целью поддержания иммунной системы и резистентности организма к инфекции, а также снижения рисков формирования неправильных пищевых стереотипов [15].

Выводы

Методом литературного исследования установлено, что витамины С, D, А и Е, минеральные вещества – селен, цинк, биологически активные вещества из водного экстракта листьев полыни, ресвератрол, флавоноиды куркумы, чеснок, зеленый чай играют важную роль в профилактике коронавирусной инфекции, обладая иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными и противовирусными свойствами. Оптимальное потребление нутриентов с пищевыми рационами влияет на иммунную систему через экспрессию генов, активацию клеток и модификацию сигнальных молекул. Различные пищевые ингредиенты также являются детерминантами микробного состава кишечника, впоследствии формирующими иммунные реакции организма.

Список литературы

1. Гизингер О.А., Хисамова А.А. Куркумин в коррекции окислительных и иммунных нарушений при физических нагрузках // Вопросы питания, 2021, Т. 90, № 1 (533), С. 65-73.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 // Профилактическая медицина, 2020, Т. 23, № 3, С. 131-139.
3. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных covid-19 // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 3. С. 21-27.
4. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вопросы питания, 2021, Т. 90, № 2, С. 40-49.
5. Методические рекомендации 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ».
6. Методические рекомендации 2.3.1.19150-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ».
7. Санькова М.В., Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Чиликов В.В., Лаптина В.И., Маркина А.Д. Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2 // Вопросы питания, 2021, Т. 90, № 2, С. 26-39.
8. Смирнова Г.Е., Витебская А.В., Шмаков Н.А. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита // Consilium medicum. Приложение Педиатрия, 2010, № 3, С. 7–12.
9. Столповская Е.В. и соавт. Разработка технологии получения комплексного соединения цинка с дигидрокверцетином // Химия растительного сырья, 2017, № 4, С. 65-72.
10. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Бурляева Е.А., Хотимченко С.А., Батурич А.К., Стародубова А.В. и др. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения // Вопросы питания, 2020, Т. 89, № 3, С. 6-13.
11. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Глобальный вызов XXI века – COVID-19: ответ диетологии // Вопросы питания, 2021, № 1, С. 30-39.
12. Шипелин В.А., Шумакова А.А., Семин М.О., Трусов Н.В., Балакина А.С., Тимонин А.Н., Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на физиологические, биохимические и морфологические показатели крыс в норме и с алиментарным ожирением // Вопросы питания, 2021, № 1, С. 30-39.
13. Biesalski H.K., Nohr D. Importance of vitamin A for lung function and development // Mol Aspects Med, 2003, no 24, pp. 431–440.
14. Kabbani, Nadine; Olds, James L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk (англ.) // Molecular Pharmacology, 2020. – Vol. 97, no. 5. – P. 351—353.
15. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Reply to “Overstated Claims of Efficacy and Safety. Comment On: Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections // Nutrients, 2020, vol.12, no. 9, pp. 1181.
16. Channappanavar R., Zhao J., Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses // Immunologic Research, 2014, vol. 59, pp. 118-128.

17. Disilvestro R.A., Joseph E., Zhao S., Joshua B. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people // Nutr. J. 2012, vol. 11, no.1. pp.79.
18. Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections // Exp Biol Med, 2010, vol. 235(12), pp.1395–1396.
19. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // J Pediatr, 2017, no.187, pp. 323–327.
20. Keflie T.S., Biesalski H.K. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19 // Nutrition, 2021, vol. 84, no.4, pp. 111-103.
21. Kumar A., Kubota Y., Chernov M., Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19 // Med. Hypotheses, 2020, vol. 144. Article ID 109848.
22. Timoneda J., Rodríguez-Fernandez L., Zaragoza R., Marín M.P., Cabezuelo M.T., Torres L. et al. Vitamin A deficiency and the lung. Nutrients 2018, no.10, p.1132.
23. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review // Clinical Immunology, 2020 (108427), vol. 215. – pp. 1-6.

Сведения об авторах

Закревский Виктор Вениаминович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены питания, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Viktor.Zakrevskii@szgmu.ru

Назаренко Людмила Ивановна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: doctor_nazarenko@mail.ru

УДК 615.371 616-035.2 615.916 615.065 613.6.01

ВОПРОС ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

Иванов Д.В., Скупневский С.В.

Институт медико-биологических исследований ВНЦРАН, Владикавказ

Аннотация. Вопросы вакцинации выходят на первые места среди обсуждения не только среди научно-медицинского сообщества, но и среди различных групп населения. Резкое увеличение интереса к данному вопросу произошёл в последние годы и связан с вспышкой новой коронавирусной инфекции. В представленной статье рассматривается проблема наличия дополнительных компонентов, которые присутствуют в каждой вакцине. В частности, большое внимание уделено алюминию, который имеет токсические свойства при попадании в организм. В приведённых источниках имеются убедительные доказательства побочного действия соединений алюминия на все органы и системы человека, при попадании внутрь. Особенно выражены патологические воздействия на нервную ткань. Рассмотрен национальный календарь прививок в России.

Просчитано количество алюминия, которое попадает в кровь ребёнка на 1-ом году жизни во время выполнения процедур по вакцинации. Вопросы здоровья детей и подрастающего поколения являются вопросами национальной безопасности страны. Необходимо проведение широкомасштабного, независимого научного исследования для определения целесообразности вакцинации в том объёме, который существует в настоящее время. Отношение к вакцинам, к их качественным характеристикам, количественному содержанию и примесям необходимо пересматривать.

Ключевые слова. Алюминий, адъюванты, вакцинация, национальная безопасность.

PREVENTIVE MEDICINE QUESTION – VACCINE SAFETY

Ivanov D. V., Skupnevskii S. V.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of RAS, Vladikavkaz, Russia

Abstract. Vaccination issues come to the fore among the discussions not only among the scientific and medical community, but also among various groups of the population. A sharp increase in interest in this issue has occurred in recent years and is associated with an outbreak of a new coronavirus infection. This article discusses the problem of the presence of additional components that are present in each vaccine. In particular, much attention is paid to aluminum, which has toxic properties when it enters the body. In the sources cited, there is convincing evidence of the side effects of aluminum compounds on all human organs and systems when ingested. Pathological effects on the nervous tissue are especially pronounced. The national vaccination calendar in Russia is considered. The amount of aluminum that enters the blood of a child in the 1st year of life during the implementation of vaccination procedures has been calculated. Issues of health of children and the younger generation are issues of national security of the country. A large-scale, independent scientific study is needed to determine the feasibility of vaccination in the amount that currently exists. Attitudes towards vaccines, their qualitative characteristics, quantitative content and impurities needs to be reviewed.

Keywords. Aluminum, adjuvants, vaccination, national security

Введение. С 2020 года во всём мире резко возрос интерес к вопросам иммунопрофилактики различных заболеваний. Дискуссия из разряда научно-медицинской приобрела характер социально-политической. Это было связано с тем, что пропаганда вакцинации перешла в средства массовой информации и политики и чиновники разного статуса начали активно призывать всех к вакцинации от вирусной инфекции. Запрос общества и научного мира разобраться в вопросах целесообразности и необходимости вакцинироваться препаратами, не прошедшими необходимый цикл исследований, не получил убедительных, обоснованных ответов от чиновников и политиков. Ситуация повторялась во всех странах с некоторыми различиями по интенсивности административного давления на население. Резко возрос вопрос о составе предлагаемых и навязываемых вакцин. В информационном поле стали появляться различные данные о содержании в препаратах металлов в виде заявленных или не заявленных примесей. Некоторые входят в состав в виде адъювантов. Адъювант— вещество или комплекс веществ, используемое для усиления иммунного ответа при одновременном введении с иммуногеном. В отличие от иммуномодуляторов, адъюванты применяются для усиления конкретного иммунного ответа и чаще всего в здоровом организме.

Адьюванты не используются для нормализации нарушенных реакций иммунной системы при патологии. Адьювантами могут быть как неорганические (фосфаты алюминия и кальция, хлористый кальций и др.) так и органические (агар, глицерол, протамины и др.) вещества. В настоящее время среди неорганических веществ наиболее широко применяется адьювант в виде гидроксид алюминия, который благодаря своей высокой способности к сорбции выполняет функцию антигенного депо а также неспецифически усиливает фагоцитоз. Необходимо отметить, что алюминий не имеет биологической функции в организме человека. Алюминий является нейротоксиком, связанным с рядом хронических заболеваний человека [11]. Более того, длительное воздействие алюминия может быть связано с кроветворными, скелетными, респираторными, иммунологическими, неврологическими и функциональными неблагоприятными эффектами [13]. Поскольку токсические эффекты, вызванные алюминием, доказаны *in vitro* [8], у людей [9] и в исследованиях на животных [5], этот элемент привлёк к себе значительное внимание, в основном из-за своих нейротоксических способностей. Эти эффекты ярко выражены и связаны с нейродегенеративными заболеваниями, особенно с болезнью Альцгеймера [6, 7].

Цель: изучить какое содержание алюминия, в виде соединений как адьювант, находится в препаратах, применяемых в рамках национального календаря прививок.

Материалы и методы: Проведён анализ литературы в электронных базах e-library, PubMed, справочник лекарственных средств Видаль, приказы Министерства здравоохранения.

На первом году жизни, в соответствии с национальным календарём прививок ребёнок получает 17 различных МИБП. Некоторые из них повторяются даже 4 раза. В некоторых препаратах находится сразу микст патогенов, что естественно увеличивает нагрузку на иммунную систему ребёнка в разы. Сводные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Количество иммуно-биологических препаратов, вводимых ребёнку на 1 году жизни и наличие в них адьюванта в виде соединений алюминия

№ п/п	Название препарата	Содержание алюминия	Кол-во введений	Общее количество
1	Регевак®*	0,25 мг	4	1 мг
2	Вакцина туберкулезная (БЦЖ)	0	1	0
3	Пнемотекс®	0,565 мг	2	1,695 мг
4	«Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС- вакцина)»	0,55 мг	3	1,65 мг
5	Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов	0	3	0
6	Вакцина гемофильная тип В конъюгированная	0	3	0
7	Вактривир комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая	0	1	0
8	Общее количество за 1 год		17	4,345 мг

*- информация по препаратам получена из справочника лекарственных средств Видаль. Вставлены препараты, где подробно расписан состав.

Обсуждение результатов. Для нас представилось интересным изучить ситуацию с программой вакцинации в России. Принимая во внимание, что в декабре 2021 года вышел новый приказ Министра здравоохранения России – Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», то всю информацию о количестве, сроках, кратности введения различных препаратов мы получали из него. Подавляющее большинство перечисленных препаратов в данном приказе относятся к группе медицинских иммунобиологических препаратов. Медицинскими иммунобиологическими препаратами (далее – МИБП) являются препараты, предназначенные для специфической профилактики, диагностики и лечения инфекционных, паразитарных болезней и аллергических состояний: вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики, аллергены, диагностические препараты, питательные среды, иммуномодуляторы бактериального происхождения и на основе экстрактов органов и тканей. Многие из них содержат в своём составе адьюванты. Учитывая вышеизложенное, мы решили сделать акцент на первом годе жизни ребёнка. Это не случайно, так как именно в данный промежуток времени у ребёнка активно формируется нервная система. К рождению ребенка головной мозг относительно массы тела большой и составляет: у новорожденного – 1/8-1/9 на 1 кг массы тела, у ребенка 1 года – 1/11-1/12. Нервная система новорожденного ребенка и ребенка раннего возраста имеет ряд морфологических особенностей, выражающихся в меньшей зрелости и дифференцировке её по сравнению с другими системами. Только к концу первого полугодия мозг ребенка макроскопически приближается к мозгу взрослого человека. Нарастает и его масса. У новорожденного он составляет 360-370 г., к 6 мес – около 600 г., к концу года – около 900 г. У новорожденных малодифференцированная структура больших полушарий. Проводящие пути (кроме пирамидных) достаточно развиты, но миелинизация пирамидных путей происходит лишь в 5—6 мес. Темпы развития нервной системы происходят тем быстрее, чем меньше ребенок. Особенно энергично он протекает в течение первых 3-х месяцев жизни. Благодаря хорошо развитой капиллярной сети кровоснабжение мозга у детей намного лучше, чем у взрослых. Необходимость в хорошем кровоснабжении крайне важна, так как нервная ткань, которая интенсивно увеличивается, требует большое количество кислорода. Однако процессы оттока крови у детей раннего возраста кардинально отличаются от оттока крови от мозга у взрослых. Отток затруднён и это даёт возможность накапливаться токсическим веществам и метаболитам при различных заболеваниях или поступлении в организм.

Обеспокоенность наличием посторонних примесей, в частности соединения алюминия, в составе медицинских-иммунобиологических препаратов имеет убедительную основу. Опасения по поводу токсичности алюминия были доказаны в различных случаях. Некоторые случаи связаны с тем, что алюминий является нейротоксичным веществом, которое было обнаружено в высоких концентрациях в тканях мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, эпилепсией и аутизмом. Другие случаи связаны с младенцами, особенно недоношенными и с почечной недостаточностью, которые подвержены риску развития токсического поражения центральной нервной системы и костей. Этот риск является результатом воздейст-

вия алюминия на организм младенцев из молочных смесей, растворов для внутривенного кормления и, возможно, из вакцин, содержащих алюминий [4]. К тому же существует большая обеспокоенность не только родителей, но и медицинских экспертов. Отечественными исследователями отмечается большой удельный вес неврологических заболеваний у детей (от 9,0 до 45,2 %), а именно поражений центральной нервной системы (детский церебральный паралич), синдрома дефицита внимания, трудностей развития, поведения, обучения, которые в дальнейшем могут привести к росту числа нейродегенеративных заболеваний в период трудоспособного возраста. Причинами поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей могут являться немодифицируемые факторы (например, отягощенная наследственность) и модифицируемые – такие как внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка. Именно модифицируемые факторы определяют значительное увеличение частоты заболеваний нервной системы. Химические факторы окружающей среды, обладающие тропностью к ЦНС (бензол, толуол, ксилолы, алюминий, марганец, никель и др.), могут усугублять нейротоксическое действие как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов [1]. Необходимо отметить, что по мимо действия на организм соединений алюминия в окружающей среде, он воздействует и через лекарственные формы. Однако, как и механизмы действия адъювантов, фармакодинамика инъекционных форм алюминия, обычно используемых в вакцинах, недостаточно хорошо изучена, особенно в отношении того, как различия в графике введения (в соответствии с национальным календарём) влияют на накопление и как такие факторы, как генетика, влияние окружающей среды воздействуют на детоксикацию и клиренс соединений алюминия. Предыдущие попытки моделирования основаны на очень небольшом количестве эмпирических данных, а модель Приста, основанная на показателях клиренса всего тела, вообще оценена в ходе исследования с участием лишь одного человека [12].

Важно отметить, что уже давно проведены экспериментальные работы с лабораторными животными по определению токсического воздействия на холинэргическую систему мозга. Токсичность алюминия (LD50/24 ч), оцененная по методу Probit, составила 700 мг/кг массы тела. Пятая часть летальной дозы была принята за сублетальную дозу. Результаты показали, что изменяется активность ацетилхолинэстеразы в виде подавления и повышение уровня ацетилхолина в таких областях как кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок.

Все эти изменения в холинэргической системе впоследствии проявлялись в поведении крыс, демонстрируя такие симптомы, как адипсия, афагия, гипокинезия, утомляемость, судороги и т.д.

Наши расчёты показывают, что уровни алюминия, предлагаемые используемыми в настоящее время ограничениями, подвергают младенцев риску острого, повторного и, возможно, хронического воздействия токсичных уровней алюминия, содержащегося в современном графике вакцин. Индивидуальное воздействие на организм взрослого человека находится на уровне «пределов» предварительного допустимого недельного потребления, но у некоторых людей может быть непереносимость алюминия из-за генетики или предыдущего воздействия. Вакцинация новорожденных и детей с низким весом при рождении должна быть пересмотрена; обсуждаются другие последствия использования

алюминийсодержащих вакцин, а также дополнительные ограничения в нашем понимании нейротоксичности и уровней безопасности алюминия в биологических препаратах [10].

С нашей точки зрения, важно обратить внимание на следующие факты. Проведение вакцинации против пневмококковой инфекции выполняется 3 раза в первые 15 месяцев жизни и далее показана, а соответственно и будет так или иначе выполняться у детей от 2 до 5 лет, взрослых, относящихся к группе риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями лёгких, лица старшего трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания)[2]. Изучая разрешённые к использованию на Российском рынке препараты для обнаружено Пневмотекс (Нанолек) и Превенар 13 (Пфайзер). Принимая во внимание, что поступление импортных препаратов затруднено и не исключено, что может прекратиться вообще, то на рынке остаётся единственный препарат Пневмотекс, который находится в Приказе МЗ. Несмотря на то, что препарат зарегистрирован в справочнике лекарственных средств о нём представлена крайне скудная информация. Нет механизма действия, нет показаний, нет противопоказаний, не описано взаимодействие с другими препаратами. В поисковых базах PubMed, e-library мы не обнаружили ни одной работы, посвящённой исследованию данного препарата, отдалённым результатам на здоровье человека.

Вопросы, введения в широкую клиническую практику препаратов, относимых к группе МИБП становятся чрезвычайно острыми. Пневмотекс не единственный препарат, к которому существует большое количество вопросов. Данный препарат не относится к разряду первооткрывателей среди препаратов с отсутствующими опубликованными клиническими исследованиями или завершёнными клиническими исследованиями. Приоритет в данном направлении необходимо отдать против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Данные препараты были включены в национальный календарь до момента завершения клинических исследований у взрослых [3]. Последствия применения данных препаратов на организм ребёнка не изучены. Говоря о проведении клинических исследований у детей, необходимо заметить, что клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних проводятся только в тех случаях, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней, орфанных или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения детей. Клиническим исследованиям лекарственных препаратов у детей должны предшествовать завершённые клинические исследования у взрослых и выполнен тщательный анализ полученных данных. Именно на основании полученных у взрослых результатов исследований они являются основой для планирования исследований у детей.

При этом всегда следует учитывать особенности и сложность фармакодинамики, фармакокинетики, дозирования лекарственных средств у детей. Исследования фармакокинетики лекарственных средств необходимо проводить у детей различных возрастных групп, с учётом того факта, что быстро изменяются процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств, особенно в периоде новорожденности. При выборе методов обследования

и целевых измерений следует отдавать предпочтение неинвазивным методам, ограничивать частоту исследований крови у детей и общее количество других инвазивных методов обследования.

Заключение. Отношение к вакцинам, к их качественным характеристикам, количественному содержанию и примесям необходимо пересматривать. Для этого нужно провести независимый анализ имеющихся данных по взаимосвязи вакцинации с ростом неврологических заболеваний и провести широкомасштабные исследования с учётом определения эффективности в превенции от заявляемых заболеваний. Вопросы здоровья детей и подрастающего поколения относятся к вопросам национальной безопасности.

Список литературы

1. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., Пескова Е. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ // *Экология человека*. 2020. № 3. С. 47-53.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070?index=2&rangeSize=1>
3. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61 -ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями)
4. Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021. №28(33). P. 44587-44597. doi: 10.1007/s11356-021-14700-0.
5. Bittencourt, L.O., Chemelo, V.S., Bragança Aragao W.A., Puty B., Dionizio A., Teixeira F.B., Fernandes M.S., Freitas Silva M.C., Pereira Fernandes L.M., Correa De Oliveira E.H. et al. From Molecules to Behavior in Long-Term Inorganic Mercury Intoxication: Unraveling Proteomic Features in Cerebellar Neurodegeneration of Rats. // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. № 23. P. 111.
6. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. // *J. Mol. Biol*. 2019. № 431. P. 1843-1868.
7. Exley C., Clarkson E. Aluminium in Human Brain Tissue from Donors without Neurodegenerative Disease: A Comparison with Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Autism. // *Sci. Rep*. 2020. № 10. P. 1-7.
8. Jeong C.H., Kwon H.C., Kim D.H., Cheng W.N., Kang S., Shin D.M., Yune J.H., Yoon J.E., Chang Y.H., Sohn H. et al. Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study. // *Environ. Health Perspect*. 2020. № 128(1). P. 017013(1-12).
9. Lukiw W., Kruck T., Percy M., Pogue A., Alexandrov P., Walsh W., Sharfman N., Jaber V., Zhao Y., Li W. et al. Aluminum in Neurological Disease—A 36 Year Multicenter Study. // *J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism*. 2019. № 8. P. 457.
10. Lyons-Weiler J., Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. // *J Trace Elem Med Biol*. 2018. № 48. P. 67-73. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.02.025.
11. Martinez C.S., Vera G., Ocio J.A.U., Peanha F.M., Vassallo D.V., Miguel M., Wiggers G.A. Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes

peripheral dysfunction in rats. // J. Inorg. Biochem. 2018. № 181. P. 169-176. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011.

12. McFarland G., La Joie E., Thomas P., Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation. // J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. № 58. P. 126444. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126444.

13. Willhite C.C., Karyakina N.A., Yokel R.A., Yenugadhati N., Wisniewski T.M., Arnold I.M.F., Momoli F., Krewski D. Systematic Review of Potential Health Risks Posed by Pharmaceutical, Occupational and Consumer Exposures to Metallic and Nanoscale Aluminum,

14. Aluminum Oxides, Aluminum Hydroxide and Its Soluble Salts. // Crit. Rev. Toxicol. 2014. № 44(4). P. 1-80.

Сведения об авторах

Иванов Денис Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хронопатофизиологии и фитотермакологии, Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, 362025 РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47. Контакты тел: +7(925)5171770 эл.почта: doctor_ivanov@inbox.ru

Скупневский Сергей Валерьевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией субклеточных структур, Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, 362025 РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47. Контакты тел: +7(988)8715528 эл.почта: dreammas@yandex.com

УДК 614.273, 614.454, 615.06

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ COVID-19. РОЛЬ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЕЁ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Семиголовский Н.Ю.^{1,4}, Симутис И.С.^{2,4}, Мазуренко С.О.¹, Дрыгин А.Н.³, Салыгина Д.С.⁴, Бородин Н.В.⁴, Азанов Б.А.⁴, Семиголовский С.Н.⁵, Иванова Е.В.⁶, Ермолаева Л.Г.¹, Титков Ю.С.^{1,4}, Сапегин А.А.⁴, Мазуренко М.С.¹, Боткина А.А.³, Василев Я.В.⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

⁴ Клиническая больница № 122 Северо-западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова

⁵ СПб Клиника имени Н.И. Пирогова

⁶ СПб Клиническая больница «РЖД-Медицина»

Аннотация. Как известно, заболевание новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 сопровождается коагулопатией для лечения которой и профилактики тромбозов

у госпитализированных пациентов используются гепарины, способные вызывать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2 типа (ГИТ), осложняющейся парадоксальными тромбозами. Описана и спонтанная поствакцинационная ГИТ. Разработанные в доковидный период оригинальное Правило диагностики ГИТ (принцип «100-5-100») и Алгоритм ведения (включающий переход на введение Фондапаринукса и применение сукцинатосодержащих препаратов) применены у больных НКИ, что отчасти объясняет снижение госпитальной летальности почти в 3 раза в 2021 по сравнению с 2020 годом при анализе историй болезни пациентов с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Положительные сдвиги летальности совпадают также с ростом использования Фондапаринукса и препаратов янтарной кислоты.

Ключевые слова: Ковид-19, гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, фондапаринукс, госпитальная летальность, сукцинатосодержащие препараты, Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин.

POSSIBLE MECHANISMS FOR IMPROVING THE OUTCOMES OF HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS. THE ROLE OF HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA AND WAYS TO IMPROVE ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

Semigolovskii N.Yu.^{1,4}, Simutis I.S.^{2,4}, Mazurenko S.O.¹, Drygin A.N.³, Salygina D.S.⁴, Borodin N.V.⁴, Azanov B.A.⁴, Mazurenko S.O.¹, Ermolaeva L.G.¹, Titkov Yu.S.^{1,4}, Sapegin A.A.⁴, Semigolovskii S.N.⁵, Botkina A.A.³, Vasilev Ya.V.⁴

¹ St. Petersburg State University

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

³ The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

⁴ Clinical Hospital No. 122 of the North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov

⁵ St. Petersburg Clinic named after N. I. Pirogov

⁶ St. Petersburg Clinical Hospital "Railway Medicine"

Abstract. As is known, the new coronavirus infection COVID-19 is accompanied by coagulopathy, for the treatment of which and the prevention of thrombosis in hospitalized patients heparins are used that can cause the development of heparin-induced thrombocytopenia type 2 (HIT), complicated by paradoxical thrombosis. Spontaneous post-vaccination HIT is also described. The original HIT diagnostic Rule (the "100-5-100" Principle) and the Management Algorithm (including the transition from heparins to Fondaparinux and the use of succinates) developed in the pre-crisis period were used in COVID-19 patients since 2021, which partly explains the decrease in hospital mortality by almost 3 times in 2021 compared to 2020 when analyzing the medical histories of patients with severe thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{l}$). Positive changes in COVID-19 mortality also coincide with the increase in the use of Fondaparinux and succinate-containing medicinal products.

Keywords: Covid-19, heparin, low molecular weight heparins, heparin-induced thrombocytopenia, fondaparinux, hospital mortality, succinate-containing drugs, Reamberin, Remaxol, Cytoflavin.

Введение

В настоящее время хорошо известно, что коагулопатия ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19. Она характеризуется активацией системы свертывания крови, что проявляется, в частности, заметным повышением

уровня Д-димера в крови. При этом количество тромбоцитов снижается и уровень их менее 150 тыс/мкл находят у 70-95% больных.

Кроме того, указывается далее во Временных Методических рекомендациях МЗ РФ Версии 11 (07.05.2021) «у больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбозы». Согласно Рекомендациям, назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), считается показанным «как минимум в профилактических дозах ВСЕМ пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки... При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ)...» Далее цитировались результаты исследований АТТАСС, АСТIV-4a и REMAP-CAP у госпитализированных больных, которые не находились в блоке интенсивной терапии и не получали высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, в соответствии с которыми именно «высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера». Сходные рекомендации по гепаринотерапии содержат и зарубежные источники [1,2].

Ввиду столь массового применения гепаринов не исключается более частое развитие опасных осложнений антикоагулянтного лечения – гепарин-индуцированных парадоксальных тромбозов на фоне иммунной тромбоцитопении. С ее наиболее опасной формой – гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) 2-го типа связаны характерные артериальные и венозные тромбозы и высокая летальность, причём, как выяснилось немалое количество случаев внезапных тромбозов после вакцинации, обусловленных вакцино-индуцированной иммунной тромбоцитарной тромбоцитопенией и так называемым «спонтанным ГИТ-синдромом» [3-8].

Действительно, ГИТ 2-го типа (далее – ГИТ), развивающаяся на фоне применения как НФГ так и НМГ, является одним из особо опасных видов лекарственной тромбоцитопении, поскольку в 30-50% случаев она осложняется парадоксальными тромбозами, что было доказано в доковидный период [9-12]. Как оказалось, ГИТ может сопровождаться летальностью на уровне 20-30% [9,13].

При этом диагностика ГИТ затруднена труднодоступностью и дорогостоящей определению специфических ГИТ-антител, а также усложнённой и невысокой специфичностью существующих Шкал риска для её прогнозирования. Основываясь на данных литературы и собственном опыте (3-х летний анализ распространённости и исходов ГИТ на материале многопрофильного стационара в 2013-2015 г.г.) [14,15], нами были разработаны упрощенное Правило диагностики ГИТ (принцип «100-5-100») и Алгоритм ведения таких больных с использованием Фондапаринукса [16-18].

Было показано, что применение Правила и Алгоритма позволило снизить частоту тяжелых осложнений гепаринотерапии и достоверно улучшить результаты лечения пациентов в доковидный период [19-21]. Представляло интерес использовать эти принципы в лечении ГИТ и её осложнений у госпитализированных больных НКИ COVID-19, практически в 100% получающих гепарины, а также проследить динамику исходов до и после их применения.

Материал и методы. В 2020 и 2021 г.г. в стационар Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г.Соколова (СЗОНКЦ) поступило соответственно 501 и 2954 пациентов с НКИ COVID-19, все – в тяжелом и

среднетяжелом состоянии. Наличие НКИ было подтверждено у них методом полимеразной цепной реакции (с использованием тест-систем «Синтол ОТ-ПЦР РВ-SARS-CoV2» Российского производства). По базе данных стационара (2020-21 г.г.) проанализированы истории болезни пациентов с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$), отвечающие Правилу диагностики ГИТ, и прослежены исходы лечения. Проведено также сравнение названных 2-х лет по фармакологическому обеспечению стационара препаратами антикоагулянтного и антигипоксического действия (Арикстра, Фондапаринукс, сукцинатсодержащие препараты – Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин).

Результаты. В 2020 году в Ковидных отделениях реанимации и интенсивной терапии пролечено 425 больных, из них умерло 90 (21,2%). Общая летальность госпитализированных больных COVID-19 составила 18,0%. В 2021 году в Ковидных отделениях реанимации пролечено 569 больных, из них умерло 198 (34,8%). В целом по больнице летальность больных НКИ составила 6,7% (см. Табл. 1).

Таблица 1 – Летальность госпитализированных и реанимационных больных COVID-19 в 2020-21 годах (%%)

Летальность пациентов:	2020	2021
среди госпитализированных	18,0	6,7
среди реанимационных	21,2	34,8

Таким образом, в 2021 году в сравнении с 2020 годом при росте летальности больных НКИ в отделениях реанимации имело место снижение общей летальности по больнице с 18,0% до 6,7%. При этом возрастной состав больных в сравниваемые годы существенно не различался (см. Табл.2).

Таблица 2 – Распределение госпитализированных больных COVID-19 по возрасту в 2020 и 2021 г.г.

Возраст	2020		2021	
	Количество больных	%%	Количество больных	%%
до 29	6	1,2	61	3,1
от 30 до 39	28	5,6	230	7,8
от 40 до 49	74	14,8	398	13,5
от 50 до 59	116	23,2	592	20,0
от 60	277	55,3	1664	56,3
Всего	501	100,0	2954	100,0

Обсуждение и выводы. На основании приведённых сведений можно сделать выводы о почти 3-х кратном снижении общей летальности больных НКИ в стационаре в 2021 г., по сравнению с 2020 г. (с 18,0 до 6,7%) при практически неизменном возрастном составе больных в сравниваемые периоды. Как это объяснить?

Интерес к прогностической значимости тромбоцитопении особенно вырос в период пандемии COVID-19, когда выяснилось, что она сама по себе является независимым прогностическим фактором летального исхода [22]. Примечательно, что виднейший канадский специалист в области изучения ГИТ Теодор Варкентин

(Warkentin Th.E.) нашёл у COVID-19 и ГИТ больше сходств, чем различий [23] (Табл.3).

Таблица 3 – Сходства и различия ГИТ и COVID-19 (цит. по [23])

	COVID-19	ГИТ
<i>сходства</i>		
Риск ухудшения	1-5% (?) инфицированных	1-5% получающих гепарины
Высокая частота тромбозов	~40–50% пациентов ОРИТ	~40–50% всех ГИТ
Тяжесть тромбозов	выше в ОРИТ, чем в палате	чаще там, где сильнее Тр-пениа
Венозные/артериальные	чаще венозные тромбозы	чаще венозные тромбозы
Иерархия артериальных тромбозов	ОНМК>ОИМ> конечности	конечности>ОНМК>ОИМ
Редкие тромбозы	да (тромбоз венозного синуса головного мозга, мезентериальный тромбоз венозный и артериальный.)	да (сосуды надпочечников, тромбоз венозного синуса головного мозга, и артериальный)
Активация эндотелия	да	да
Нейтрофилия	да	да
Активация лейкоцитов	да	да
<i>различия</i>		
Выраженная тромбоцитопения	нет (чаще незначительная), умеренная и выраженная встречаются у некоторых с фатальным COVID-19	да (падение уровня тромбоцитов >50% у ~90% больных ГИТ; средний уровень $60-70 \times 10^9/\text{л}$)
Пулмональный тромбоз <i>in situ</i>	часто	не часто
Картина РДС	часто	нет
Маркеры риска тромбоза	нет определенных маркеров	ГИТ-антитела
Консенсус по тромбопрофилактике и лечению	нет Консенсуса по дозам антикоагулянтов	Обычно рекомендуются терапевтические дозы антикоагулянтов (даже в отсутствие подтверждённого тромбоза)

Анализ пула госпитализированных больных COVID-19, в большинстве получающих гепарины, показал 8-кратное увеличение частоты выраженной тромбоцитопении, в сравнении с больными доковидного периода, причём анализ историй болезни показал, что 25% случаев тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) можно отнести к проявлению ГИТ. Летальность при этом достигала 60%, если не использовался, в частности, Алгоритм лечения (отмечены тромбозомболия легочной артерии, инфаркты сердца и мозга, ишемии конечностей и др.) [24]

Любопытно, что если среди основных причин смерти реанимационных больных многопрофильного стационара до начала пандемии COVID-19 тромбоэмболия ветвей легочной артерии достигала 33,7% [25], то, по материалам аутопсий больных НКИ в нашем стационаре [неопубликованные данные], как отмечалось и в доступной литературе, распространённость тромботических поражений легких той или иной степени выраженности при COVID-19 стала практически всеобъемлющей.

Не случайно, применение принципов использования негепариновых антикоагулянтов во избежание развития ГИТ по крайней мере у больных с тромбоцитопенией при COVID-19 нашло отражение в Рекомендациях МЗРФ и Методических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с COVID-19 (версия 4 от 11 июня 2020). Ввиду нехватки Арикстры на первом этапе лечения больных НКИ определенным выходом из создавшейся ситуации явилось в дальнейшем использование нового негепаринового антикоагулянта отечественного производства Фондапаринукса.

Не случайно, по данным аптеки стационара за 2020-2022 гг., в динамике отмечалось неуклонное нарастание применения Фондапаринукса/Арикстры в эти годы – от 180 доз препарата в 2020 г., до 470 в 2021 и 435 в первом полугодии 2022 г., когда ещё продолжалось лечение пациентов с НКИ. Именно с середины 2021 года началось и активное использование отечественного препарата Фондапаринукс, составившего 91,5% всего количества этого негепаринового антикоагулянта, использованного в стационаре. Отмечен и рост использования в 2020 по сравнению с 2021 годом сукцинатсодержащих растворов, обладающих антигипоксическим эффектом и корригирующих эндотелиальную дисфункцию (Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин). Мы отдаём себе отчёт в том, что основным и несомненным вкладом в улучшение исходов терапии стало – в первую очередь – накопление опыта лечения и более широкое использование специфической терапии (Артегия, Эфлейра, Актэпра, Илсира), а также избирательное применение различных видов искусственной и вспомогательной вентиляции лёгких. Определённое значение имело и благоприятное мутирование вируса COVID-19 в динамике, как и рост количества привитых пациентов. Вместе с тем, очевидна и роль осведомлённости врачей стационара с проблемой ГИТ и путями её решения.

Выводы

Помимо множества известных факторов положительно повлиять на исходы COVID-19 (снижение госпитальной летальности почти в 3 раза) могло и применение оригинальных Правил диагностики ГИТ и Алгоритма ведения больных с предполагаемой ГИТ на фоне всеобщей гепаринотерапии, включающего своевременный переход на использование негепаринового антикоагулянта и сукцинатсодержащих антигипоксических средств, обладающих свойством эндотелиопротекции. Оправданным является более широкое использование нового негепаринового антикоагулянта Фондапаринукс отечественного производства, способного предотвратить тромбозы, не провоцируя развитие ГИТ. Целесообразно активное использование иммуногестов на ГИТ-антитела, являющихся ещё малодоступными в практической медицине, а в их отсутствие – применение оригинального Правила диагностики ГИТ («100-5-100»).

Список литературы

1. Piazza G., Morrow DA. Diagnosis, management and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19 JAMA. 2020 Dec 22;324(24):2548-2549. doi: 10.1001/jama.2020.23422.
2. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. European Heart Journal (2021) 00, 1–45 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
3. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19 // Int. J. Lab. Hematol. 2021. Vol. 43, N 4. P. 547-558. Epub 2021 March 11 2021. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/ijlh.13582>
4. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // Thromb Res. 2021. Vol. 204. P. 40-51. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>. Epub 2021 Jun 9.
5. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, N 22. P. 2092-2101. DOI: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>. Epub 2021 Apr. 9.
6. Lingamaneni P., Gonakoti S., Moturi K., Vohra I., Zia M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in COVID-19 // J. Investig. Med. Jan-Dec. 2020. Vol. 8. 2324709620944091. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/2324709620944091>
7. Cattaneo M. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome associated with viral vector COVID-19 vaccines // CLINICAL INSIGHTS. 2021. Vol. 89. P. 22-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.031>.
8. Schultz N.H., Sørvoll I.H., Michelsen A.E., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021;384:2124-2130.
9. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). Москва : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 96 с.
10. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia // Chest. 2005. Vol. 127. P. 35-45.
11. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1286-1292.
12. Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарининдуцированной тромбоцитопенией // Сибирский мед. журнал. 2013. № 5. С. 130-131.
13. La Muraglia G.M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient // J. Vasc. Surg. 2012. Vol. 55, N 2. P. 562-570.
14. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н., Сапегин А.А. Гепарининдуцированные тромбоцитопении в практике анестезиолога-реаниматолога // Эфферентная терапия, 2014.- Т. 20.- № 1.- С.26-27.
15. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С. Н. Реанимационные осложнения гепарининдуцированной тромбоцитопении. 3-летний анализ в многопрофильном стационаре // Мат. 15-й Евразийской науч. конф. «Факторы риска, популяционное (индивидуальное) здоровье в гигиенической донозологической диагностике» (“Донозология-2020”). СПб, 2020. С. 441-443.
16. Семиголовский С.Н. Оригинальное «Правило» диагностики гепарининдуцированной тромбоцитопении и его влияние на частоту осложнений // Тромбоз, гемостаз и реология, 2016.- №3, Приложение 1. Тезисы 3-го Всемирного

Конгресса “Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)” совместно с 8-й Всерос. конф. по клин. гемостазиологии и гемореологии, Москва, 20-22 октября 2016. – С.372-373.

17. Semigolovskii N., Semigolovskii S. Heparin-induced thrombocytopenia in multidisciplinary hospital: the original diagnostic “Rule” and new treatment algorithm is able to reduce mortality rate: a 3-year observation study // Official journal of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists and Oncologists. – 2018. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. 239–240.

18. Семиголовский Н.Ю., Вавилова Т.В., Кашенко В.А., Семиголовский С.Н., Сапегин А.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозами. Клинические наблюдения и обзор литературы // Медицинский совет. – 2018. – №5. – С.110-116.

19. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у реанимационных больных: оригинальные «Правило» диагностики и новый Алгоритм лечения способны снизить летальность // Сб. тез. XVII Съезда Общерос. обществ. организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» /– электронное издание СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С.210-211.

20. Semigolovskii N.Yu., Semigolovskii S.N. Heparin-induced thrombocytopenia in multidisciplinary hospital the original diagnostic rule and new treatment algorithm is able to reduce mortality rate (a 3-year study) // Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2018. Vol 23, Suppl. I (Abstracts of Papers Submitted to the IASGO World Congress, September 9-12, 2018, Moscow, Russia). S186-S187.

21. Semigolovskii N.Yu., Semigolovskii S.N. Heparin-induced thrombocytopenia in multidisciplinary hospital: the original diagnostic “Rule” and new treatment algorithm is able to reduce mortality rate (a 3-year observation study) // The book of abstracts of The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Санкт-Петербург, 4-6 октября 2018 г., P.239-240.

22. Uaprasert N., Tangcheewinsirikul N., Rojnuckarin P. et al Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances 2021; Nov 5:21: 4521-4534. DOI 10.1182/bloodadvances.2021005314

23. Warkentin Th.E., Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability // J. Thrombres. 2020; 196. P.38-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>

24. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н., Левчук А.Л., Дрыгин А.Н., Боткина А.А. Особенности лечения коагулопатий при COVID-19 с использованием опыта доковидного лечения гепарининдуцированной тромбоцитопении // Сб. тез. Всерос. терапевт. конгресса с междунар. участием «Боткинские чтения». СПб, 22-23 апреля 2022 г. С.185. https://cub_bucket hb.bizmrg.com/content/27abb630960311ecacf03cecef05ce10/files/ewcw2998qp.pdf

25. Мазуренко М.С., Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Иванов И.Г., Ермолаева Л.Г. Место пневмонии в оценке причин смерти пациентов отделений реанимации до начала пандемии COVID-19 // Сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения». СПб, 2022. С.120. https://cub_bucket hb.bizmrg.com/content/27abb630960311ecacf03cecef05ce10/files/ewcw2998qp.pdf

Сведения об авторах

Семиголовский Никита Юрьевич, врач анестезиолог-реаниматолог, кардиолог, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета, врач отделения реанимации и интенсивной терапии

Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова (СЗОНКЦ) ФМБА РФ – автор для связи, телефон: 89219317962, E-mail: semigolovski@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>

Симутис Ионас Стасио, врач анестезиолог-реаниматолог, д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии СЗОНКЦ ФМБА РФ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова МЗ РФ

Мазуренко Сергей Олегович, врач-терапевт, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета, главный терапевт СПб Городской больницы Святого Великомученика Георгия

Дрыгин Алексей Никонорович, врач-терапевт, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Управления научных исследований Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Салыгина Дарья Сергеевна, врач анестезиолог-реаниматолог, старший ординатор отделения реанимации и интенсивной терапии СЗОНКЦ ФМБА РФ

Бородин Никита Владимирович, врач кардиолог, к.м.н. заведующий отделением кардиологии №2 СЗОНКЦ ФМБА РФ

Азанов Борис Андреевич, врач кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии СЗОНКЦ ФМБА РФ

Семиголовский Савва Никитович, врач, сердечно-сосудистый хирург СПб Клиники имени Н.И. Пирогова

Иванова Елена Владимировна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения интенсивной терапии и реанимации Клинической больницы «РЖД-Медицина»

Ермолаева Лариса Геннадьевна, врач-терапевт, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета

Мазуренко Мария Сергеевна, врач-терапевт, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета

Титков Юрий Сергеевич – врач кардиолог, д.м.н., консультант кардиологического отделения СЗОНКЦ ФМБА РФ

Сапегин Александр Анатольевич, врач терапевт, к.м.н., заведующий клинической лабораторией СЗОНКЦ ФМБА РФ

Боткина Арина Александровна, студент лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Василев Ярослав Васильевич, врач заведующий патологоанатомическим отделением СЗОНКЦ ФМБА РФ

УДК- 616.8-00 – 616.8-009

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

*Соколова М.Г.^{1,2}, Привалова М.А.¹, Поляков Ю.В.¹, Сотникова Д.А.,
Сотников Н.С.*

¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

²Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
Санкт-Петербург

Аннотация. Клинико-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование 50 пациентов в возрасте 50-65 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, от 3-ех до 6 месяцев давности, выявило у больных патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебрастенических и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симптомов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях, облигатным синдромом являлся астено-вегетативный. Когнитивные нарушения были выявлены у 26% пациентов, показатель психической утомляемости – $1,055 \pm 0,124$, отмечен высокий уровень ситуативной тревожности у 35% пациентов и высокий уровень личностной тревожности у 50% больных перенесших COVID-19. Исследование биопотенциалов головного мозга выявило умеренные диффузные изменения (18%) и ирритативные нарушения со стороны гипоталамических (69%) и диэнцефальных структур (20%). Все выше перечисленное может свидетельствовать, что вне зависимости от того, в какой форме коронавирусная инфекция протекала у человека: скрытой, легкой, средней или тяжелой одной из мишеней патологического влияния вируса COVID-19 являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В тоже время эти нарушения связаны по-нашему мнению не с прямым патологическим воздействием, а опосредованы в основном нарушениями кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят скорее функциональный характер расстройств со стороны ЦНС.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, постковидный синдром, церебрастения, электроэнцефалограмма, ирритация срединных структур головного мозга.

CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CORRELATIONS IN PATIENTS WITH POSTCOVID SYNDROME

Sokolova M.G.^{1,2}, Privalova M.A.¹, Polyakov Yu.V.¹, Sotnikova D.A., Sotnikov N.S.

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² A. I. Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg

Abstract. Clinical and neurological, neurophysiological, and neuropsychological examination of 50 patients aged 50-65 with an experience of COVID-19 infection within the last 3 to 6 months, revealed pathological changes in the central nervous system in the form of cerebrastenic and autonomic disorders, motor disorders, vestibulopathy symptoms, which occurred in various combinations, with astheno-vegetative syndrome as obligate. Cognitive impairments were detected in 26% of patients; the mental fatigability index was 1.055 ± 0.124 ; a high level of situational anxiety was noted in 35% of patients, and a high level of personal anxiety in 50% of patients with the experience of COVID-19. The study of brain biopotentials revealed moderate diffuse changes (18%) and irritative disorders on the part of hypothalamic (69%) and diencephalic structures (20%). All of the above may indicate that, regardless of

the form of coronavirus infection occurred in humans, i.e., latent, mild, moderate or severe, one of the targets of the pathological impact of COVID-19 virus is the median structures of the brain responsible for autonomic and cognitive functions. Nevertheless, in our opinion, these disorders are associated not with a direct pathological effect, but are mediated mainly by circulatory disorders in the microcirculatory bed due to endothelial damage and are rather functional disorders on the part of the central nervous system.

Keywords: COVID-19, complications, post-COVID syndrome, cerebral asthenia syndrome, electroencephalogram, irritation of the midline cerebral structures.

Введение. Система здравоохранения всего мира, продолжая бороться с новой коронавирусной инфекцией, в то же время должна оказывать медицинскую помощь больным, уже переболевшим COVID-19. С одной стороны постковидный синдром можно расценивать как постинфекционное осложнение, с другой стороны полиорганный характер патологического влияния вируса COVID-19 на человека, приводит к более стойким и длительным нарушениям функционирующих систем организма и требует более длительного наблюдения за больными и проведения патогенетической, обоснованной терапии. Неврологические симптомы появляются у 30-50% госпитализированных пациентов с COVID-19 в остром периоде [1, 2, 3, 4] Известно, что коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) вызывают заболевания центральной и периферической нервной систем [2, 5, 6]. По мнению многих ученых вирус может проникнуть в ткани нервной системы несколькими путями: транссинаптический перенос через инфицированные нейроны, проникновение через структуры обонятельного нерва, инфицирование эндотелия сосудов или миграцию лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [2, 7]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является рецептором SARS-CoV-2, ответственный за коронавирусное заболевание 2019 года [8]. АПФ2 выполняет множество физиологических функций, широко экспрессируется в легких, сердечно-сосудистой системе, кишечнике, почках, центральной нервной системе и жировой ткани. Это обуславливает тканевой тропизм и подтверждает повреждение нервной ткани с формированием неврологических расстройств. Ряд авторов указывает на возможность развития неврологических расстройств в отдаленном восстановительном периоде [9, 10, 11, 12, 13]. Однако актуальным остается вопрос механизма формирования отсроченных неврологических нарушений и поиска рациональных подходов их терапии.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Было обследовано 50 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 57,5 лет), 17 мужчин и 33 женщин, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое подразделение после перенесенного заболевания связанного с новой короно-вирусной инфекцией. Критерии включения: возраст пациентов 50-65 лет, подтверждение диагноза COVID-19 (положительный тест ПЦР, выписки из лечебных учреждений Санкт-Петербурга), дата выздоровления, подтвержденная отрицательным результатом теста-ПЦР, более 3-ех месяцев; отсутствие у пациентов в анамнезе онкологических, аутоиммунных и психических заболеваний, тяжелых травм или инфекционных заболеваний головного мозга, наследственных заболеваний нервной системы. Группа контроля составила 30 человек, в возрасте от 50 до 65 лет, которые прошли

комплексное обследование в рамках диспансеризации. Все пациенты были проинформированы о предстоящем исследовании и дали письменное согласие.

Было проведено клинико-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование. Клинико-неврологическое исследование проводилось по общепринятому протоколу [Михайленко А.А., 2017]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе, наложение электродов проводилось по международной схеме «10–20», монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа осуществлялась компьютерная обработка данных ЭЭГ, которая включала спектральный и когерентный анализ. Анализировали и усредняли 24 свободные от артефактов 4-секундные эпохи ЭЭГ, которые подвергались компьютерной математической обработке методом быстрого преобразования Фурье и расчетом абсолютных и относительных значений спектральной мощности БЭА. Анализировались показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением на дельта – (0,5-4 Гц), тета – (4-7 Гц), альфа – (7-13 Гц), бета 1- (14-20 Гц) и бета 2 – (20-25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ^2). Для оценки состояния когнитивных функций проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя стандартные и общепринятые тесты: методику заучивания 10 слов по А.Р. Лурия, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), методику «таблицы Шульце», батарею лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов [14, 15]. Оценку личностной и ситуативной тревожности у пациентов осуществляли при помощи шкалы тревоги Спилбергера – Ханина.

Результаты исследования обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA). Рассчитывались показатели стандартного отклонения (SD) и средней арифметической величины (M). Определение значимости различий между независимыми группами при нормальном распределении выполняли при помощи t-критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Исследование корреляционной связи при нормальном распределении данных выполнялось при помощи коэффициента Пирсона, при ненормальном распределении с использованием коэффициента Спирмена. Полученные данные признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анамнестические данные пациентов указывали на перенесенное заболевание COVID-19: в 21% случаев пациенты лечились в стационарных условиях, 79% больных лечение проводилось на дому, 16 больным было проведено КТ легких: объем поражения 50% ($n=1$), 30-40% ($n=8$), 10-20% ($n=7$). Сроки заболевания варьировал от 14 до 42 дней.

На момент неврологического обследования основными жалобами были: головная боль (65%), повышенная утомляемость (53%), быстрая истощаемость, снижение работоспособности (35%). Пациенты описывали свое состояние следующими высказываниями: «не могу восстановиться после Ковида» – «нет сил», «трудно сосредоточиться на выполнении какой-либо работы», «сил хватает на полдня», «пропал интерес к жизни», «лежал бы целый день». В 16% случаев отмечались жалобы на головокружение и шум в ушах (12%), периодические боли в мышцах и суставах

(15%), нарушение сна (35%), повышенное выпадение волос (33%), отсутствие аппетита (23%), повышение артериального давления на 10-15 мм. рт. ст. в 17% случаев, повышенная потливость (13%), желудочно-кишечные расстройства (метеоризм, запоры) – (9%), ослабление обоняния (7%), дисгевзия (3%). У 26% пациентов отмечалась одышка при физической нагрузке и ощущение тяжести за грудиной.

По данным результатов нейропсихологического обследования когнитивные нарушения отмечались у 26% пациентов. Средний балл шкалы MMSE в основной группе составил $28,4 \pm 1,3$, в контрольной группе – $14,8 \pm 1,2$. Признаки умеренной лобной дисфункции по данным шкалы FAB выявлены у 22% пациентов. Средний балл у больных основной группы составил $18,3 \pm 2,0$, контрольной группы – $11,4 \pm 1,0$.

Средняя продолжительность работы над каждой таблицей пробы Шульце в группе пациентов, перенесших COVID-19 – $46,4 \pm 12,2$ секунд, в контрольной группе – $27,8 \pm 8,2$ секунд. Степень вработываемости в основной группе составила $1,012 \pm 0,111$, в контрольной – $0,784 \pm 0,084$. Показатель психической утомляемости в группе больных составил – $1,055 \pm 0,124$, в контрольной группе – $0,788 \pm 0,138$. При оценке уровня тревоги по данным шкалы Ч.Д. Спилбергера установлено, что у больных, перенесших COVID-19, имеет место высокий уровень ситуативной тревожности у 35% пациентов, а в контрольной группе – у 5%. Высокий уровень личностной тревожности наблюдался у половины больных перенесших ковид-19.

При анализе ЭЭГ обследованных пациентов оценивали наличие и степень выраженности диффузных, локальных и стволовых нарушений биопотенциалов головного мозга. У 33% пациентов диффузные изменения были незначительными и проявлялись в виде легкой деформации альфа-ритма и регистрации заостренных частых форм ритмов. У 48% обследованных диффузные изменения на ЭЭГ были легкими и характеризовались деформацией основного ритма и периодическим заострением α -ритма с регистрацией единичных деформированных θ -волн. Умеренные диффузные изменения на ЭЭГ отмечались у 18% и характеризовались не только деформацией α -ритма, но и более выраженными заостренными биопотенциалами и появлением высокоамплитудных θ -волн, реже единичных δ -волн. В 17% наблюдений имела место легкая межполушарная асимметрия биопотенциалов, что соответствовало выявленной в неврологическом статусе асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов.

Анализ жалоб и данных клинико-неврологического осмотра больных перенесших COVID-19, выявил патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебрастенических и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симптомов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях. При этом облигатным синдромом являлся астено-вегетативный синдром. Оценка биопотенциалов головного мозга выявила у больных перенесших COVID-19 усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой и ирритацию стволовых структур: 69% – ирритация гипоталамических структур (ИГС), у 20% – ирритация диэнцефальных структур (ИДС). Результаты электроэнцефалографического исследования объективизируют функциональное состояние структур ЦНС и подтверждают нарушения у больных, перенесших COVID-19, срединных структур головного мозга. Сопоставление данных клинико-

неврологического и ЭЭГ-обследования выявили, что у пациентов, перенесших COVID-19 с симптомами гипертензионно-гидроцефального синдрома, преобладали более выраженные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга ($p < 0,05$) по сравнению с больными, имеющими ведущий астено-вегетативный симптомокомплекс, у которых преобладали более выраженные изменения дисфункции стволовых структур. Ирритация гипоталамических и диэнцефальных образований у 73% больных сочеталась с клиническими симптомами дисфункции вегетативной нервной системы. Чувствительность гиппокампа и гипоталамических образований к коронавирусной инфекции, подтверждается работами Ritchie K. (2020), это обстоятельство увеличивает вероятность постковидных нарушений памяти и даже развития нейродегенеративных расстройств [16]. Известно, что в гиппокампе и гипоталамических образованиях заложены холинергические нейроны, играющие важную роль в поддержании функциональной активности коры головного мозга и регуляции памяти, обучения, внимания [17, 18]. По нашим данным у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих когнитивные расстройства на ЭЭГ выявляются выраженные ирритативные изменения со стороны гипоталамических структур на фоне диффузных изменений биопотенциалов головного мозга. Ряд ученых считают, что неврологические расстройства могут быть следствием как прямого вирусного поражения нервной ткани, так и результатом метаболических и системных осложнений [19, 20]. Известно, что спайковые белки вируса COVID-19 имея тканевую тропизм, используют рецептор АПФ2 для связывания и внедрения в клетки человека [21, 22]. Рецепторы АПФ2 имеют высокую экспрессию в тканях нервной системы и эндотелиальных клетках [23, 24, 25]. Учитывая, что глубокие структуры головного мозга имеют наиболее высокую степень капилляризации, а следовательно большую площадь эндотелиальной выстилки, то и объем повреждения эндотелиоцитов в этой области головного мозга значительно выше и развитие эндотелиальной дисфункции с формированием эндотелиита с нарушением микроциркуляции, приводящей к гипоксии нервной ткани. Román G.C. с соавт (2020) установили, что в основе цереброваскулярных нарушений в остром периоде инфекции COVID-19 лежат тромботические нарушения (артериальные и венозные тромбозы) [26]. Прикрепление вируса к рецепторам АПФ2 в эндотелии сосудов приводит к развитию распространенного эндотелиита и коагулопатии [27]. A. Maury соавт (2020) изучившие данные 2533 госпитализированных пациентов с COVID-19, отметили в 73% случаев различные неврологические расстройства, в основе которых лежат постинфекционные механизмы (септические энцефалопатии, коагулопатии и эндотелиит), в тоже время ученые не выявили никаких определенных доказательств, подтверждающих прямую нейропатогенность SARS-CoV-2 [28]. Существует мнение, что развитие когнитивных нарушений у пациентов, выздоровевших после COVID-19 могут быть связаны с воспалительными процессами сосудистой стенке [29]. Данные нашего исследования показывают, что неврологические расстройства, выявляемые у больных перенесших COVID-19, в основе имеют явления ирритации (раздражения) нервной ткани. Таким образом, учитывая собственные данные и опираясь на литературные источники мы расцениваем неврологические нарушения у больных перенесших ковид-19, как результат микроангиопатии, которая сохраняется на протяжении

нескольких месяцев после острой фазы заболевания и приводит к функциональным нарушениям срединных структур головного мозга, ответственных за вегетативную регуляцию организма и организацию процессов памяти и внимания. Лечение по-нашему мнению должно быть направлено на восстановление поврежденных мембран нервных клеток, тем самым будут стабилизироваться процессы формирования и проведения биопотенциалов и гармонизироваться биоэлектрические взаимодействия между структурами головного мозга. Препарат нооцил, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия на нервную ткань и может быть препаратом выбора для лечения неврологических осложнений у пациентов перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Очень важно, что нооцил по данным многих исследований эффективен при лечении когнитивных расстройств, возникающих на фоне хронической гипоксии головного мозга [30, 31]. Применяется нооцил и при комплексной терапии чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии [32]. Учитывая, что нооцил улучшает холинергическую передачу [33] его применение у больных с постковидным синдромом будет способствовать сокращению продолжительности восстановительного периода.

Заключение

Все выше перечисленное может свидетельствовать, что вне зависимости от того, в какой форме коронавирус протекал у человека: скрытой, легкой, средней или тяжелой одной из мишенью патологического влияния вируса ковид-19 являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В тоже время эти нарушения по-нашему мнению являются следствие нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят скорее функциональный характер расстройств со стороны ЦНС. Это дает основание для подбора патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функционального состояния нейронов и одним из препаратов выбора может быть цитиколин (нооцил), действие, которого связано с укрепление клеточной мембраны нейрона и нормализации биоэлектрических процессов.

Список литературы

1. Berezcki D., Stang R., Böjti P., Kovács T. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Ideggyogy Sz.* 2020;(73):171-175. doi: 10.18071/isz.73.0171.
2. Zubair A., McAlpine L. S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease. 2019. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
3. Yachou Y., Idrissi A. El., Belapasov V., Benali S.A. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
4. Jarrahi A., Ahluwalia M., Khodadadi H., Salles E. da S.L., Kolhe R., Hess D.C. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):286. doi: 10.1186/s12974-020-01957-4.

5. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
6. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses. A narrative review for clinicians *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
7. Joseph R Berger COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr;26(2):143-148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
8. Kaushik P., Kaushik M., Parveen S., Tabassum H., Parvez S. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):4921-4928. doi: 10.1007/s12035-020-02072-4.
9. Баринов А.Н., Мошхоева Л.С., Пархоменко Е.В., Эмих Е.В., Ястребцева И.П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021;(3):14-22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22> Barinov A.N., Moshkoeva L.S., Parkhomenko E.V., Emikh E.V., Yastrebteva I.P. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Medical alphabet.* 2021;(3):14-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
10. Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W., Venter F.W.D. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020;111(1):10-12. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v111i11.15433.
11. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM.* 2021;114(2):95-98. doi: 10.1093/qjmed/hcab007.
12. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Affiliations expand. Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.
13. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
14. Ахметзянова А.И. Практикум по клинической психологии. Учебно-методическое пособие. – М.: Школьная пресса, 2013. [Akhmetzyanova AI. Praktikum po klinicheskoy psikhologii. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Shkol'naya pressa; 2013. (In Russ.)]
15. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. – М.: Эксмо, 2005. [Malkina-Pykh IG. Psikhosomatika: Spravochnik prakticheskogo psikhologa. Moscow: Eksmo; 2005. (In Russ.)]
16. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069.
17. Лобзин С.В., Соколова М.Г., Налькин С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2017; 9(4):53-58. [Lobzin S.V., Sokolova M.G., Nal'kin S.A. Vliyanie disfunkcii holinerghicheskoy sistemy golovного mozga na sostoyanie kognitivnyh funkciy. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2017; 9(4):53-58. (In Russ.)]
18. Варганов А.В., Козловский С.А., Скворцова В.Б. Память человека и анатомические особенности гиппокампа. *Вестник Московского университета. Серия*

14: Психология. 2009;4:3-16. [Vartanov AV, Kozlovskiy SA, Skvortsova VB, et al. Human memory and anatomic features of the hippocampus. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2009;(4):3-16. (In Russ.)]

19. Ramage Amy E. Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists. *Am J Speech Lang Pathol.* 2020;29(4):1821-1832. doi: 10.1044/2020_AJSLP-20-00147.

20. Bodro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;8(1):e923. doi: 10.1212/NXI.0000000000000923.

21. Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H., Martin A., Kream R. M. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit.* 2021;27:e930886. doi: 10.12659/MSM.930886.

22. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

23. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>

24. Divani A.A., Andalib S., Napoli M. Di., et.al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.

25. Cheng H., Wang Y., Wang G.-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):726-730. doi: 10.1002/jmv.25785.

26. Román G.C., Spencer P.S., Reis J. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.

27. Ashutosh Kumar 1, Ravi K Narayan 2, Chiman Kumari 3, Muneeb A Faiq 4, Maheswari Kulandhasamy 5, Kamla Kant 6, Vikas Pareek 7 SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020;145:110320. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110320.

28. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.

29. Lanzoni G., Linetsky E., Correa D., Alvarez R.A., Martos A. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):4921-4928. doi: 10.1007/s12035-020-02072-4.

30. Головачева В.А. Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2020;16:28-34. [Golovacheva V.A. Nejmrometabolicheskaya terapiya vosstanovitel'nogo perioda insul'ta. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020;16:28-34.]

31. Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Головина О.В. Инсульт и COVID-19. Медицинский алфавит. 2021;9:5-10. [Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Golovina O.V. Insul't i COVID-19. Medicinskij alfavit. 2021;9:5-10.]

32. Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-13 [Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130].

33. Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Головина О.В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. Медицинский алфавит. 2020;19:34-38. [Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Golovina O.V. Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline. *Medicinskij alfavit*. 2020;19:34-38]

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И.Мечникова; проф. кафедры анатомии и физиологии человека и животных Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary. SPIN: 1328-4584. ORCIDhttps://orcid.org/0000-0002-3829-9971

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И.Мечникова; E-mail: privamariya@yandex.ru

Поляков Юрий Израилевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова; E-mail: yu.poliakov@gmail.com

Сотникова Дария Александровна, студентка V курса лечебного факультета. E-mail: pitolenkod@gmail.com. ORCIDhttps://orcid.org/0000-0003-1033-4234

Сотников Никита Сергеевич, студент V курса лечебного факультета. E-mail: nikita.sotnikov@ramler.ru. ORCIDhttps://orcid.org/0000-0003-4212-2359

УДК 616.98

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ИНФЕРТИЛЬНОСТЬ КУРСАНТОВ

Шмидт А.А., Захаров И.С., Попов А.С., Гаджиев С.З.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на показатели репродуктивного здоровья курсантов военных образовательных организаций. В отделении вспомогательных репродуктивных технологий на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии было проведено обследование 183 курсантов мужского пола в возрасте 21–27 лет, которые были разделены на две группы. I группу составили 132 курсанта, перенесшие ранее COVID-19, II группу – 51 курсант без COVID-19 в анамнезе. Результаты проведенного исследования продемонстрировали негативное влияние новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье курсантов. У лиц, перенесших ранее COVID-19,

было отмечено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона, а также уменьшение концентрации сперматозоидов в эякуляте и снижение их подвижности. В тоже время у курсантов, которые не переболели новой коронавирусной инфекцией и подверглись вакцинации комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак, показатели гормонального профиля и спермограммы находились в пределах референсных значений. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния различных негативных факторов, включая вирус SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье курсантов военных образовательных организаций, а разработка профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий позволит снизить риск infertility и репродуктивных потерь, что согласуется с интересами национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография».

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, курсанты, новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, COVID-19, спермограмма, тестостерон, фертильность.

NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) AND CADET INFERTILITY

Schmidt A.A., Zakharov I.S., Popov A.S., Hajiyev S.Z.

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The purpose of this study was to study the impact of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on the reproductive health indicators of cadets of military educational institutions. In the department of assisted reproductive technologies on the basis of the clinic of obstetrics and gynecology of the Military Medical Academy, 183 male cadets aged 21-27 years were examined, which were divided into two groups: group I consisted of 132 cadets who had previously had COVID-19, group II – 51 cadets without a history of COVID-19. The results of the study demonstrated the negative impact of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus on the reproductive health of cadets. In individuals who had previously had COVID-19, a statistically significant decrease in total testosterone levels was noted, as well as a decrease in the concentration of sperm cells in the ejaculate and their motility. At the same time, cadets who did not recover from a new coronavirus infection and were vaccinated with the Gam-COVID-Vak combined vector vaccine had hormonal profile and spermogram values within the reference values. The study indicates the need for further study of the impact of various negative factors, including the SARS-CoV-2 virus, on the reproductive health of cadets of military educational organizations, and the development of preventive, therapeutic and rehabilitation measures will reduce the risk of infertility and reproductive losses, which is consistent with the interests of national projects «Health» and «Demography».

Keywords: reproductive health, cadets, new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2, COVID-19, sperm cells, testosterone, fertility.

Введение. Высокая распространенность новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), ее влияние на здоровье и показатели смертности, несмотря на уже имеющиеся знания, инициируют необходимость дальнейшего изучения влияния данного вируса на различные системы организма [1–3].

Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция способна вызывать патологические изменения не только в органах дыхания, но и в других системах, в том числе, индуцируя нарушения репродуктивного здоровья [4, 5]

Известно, что в патогенезе COVID-19 одна из ключевых ролей отводится взаимодействию вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) [6]. Наряду с этим, ряд авторов отмечает, что данные рецепторы обнаружены в том числе в клетках мужских половых органов и могут служить «мишенью» для SARS-CoV-2 [7, 8].

Установлено, непосредственное негативное влияние коронавирусной инфекции на тестикулярную ткань. М. Yang с соавторами (2020) представили результаты постмортального гистологического исследования ткани яичек 12 пациентов с подтвержденным COVID-19. Были отмечены вакуолизация, отек, дилуция цитоплазмы в клетках Сертоли, выявлен клеточный детрит в просвете семявыносящих канальцев. Обнаружено значительное снижение количества клеток Лейдига по сравнению с контрольной группой, а также воспалительная инфильтрация с преобладанием Т-лимфоцитов и гистиоцитов в интерстиции [9]. Кроме того, было отмечено, что коронавирусная инфекция способствует формированию орхита [10].

В тоже время есть публикации, в которых ставится под сомнение влияние COVID-19 на показатели эякулята. Аполихин О.И. с соавт. (2022) не обнаружили значимых доказательств негативного влияния новой коронавирусной инфекции на показатели спермограммы в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания [11].

Наряду с этим, есть публикации продемонстрировавшие отсутствие негативного эффекта на качество эякулята вакцинации, проведенной комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак [12].

Курсанты военных образовательных организаций, учитывая дополнительное влияние военно-профессиональных факторов, входят в группу риска по формированию осложнений, связанных с воздействием новой коронавирусной инфекции. При этом важно отметить, что большинство из них еще не реализовали свою репродуктивную функцию. Несмотря на имеющиеся научные публикации, в настоящее время остаются малоизученными вопросы влияния SARS-CoV-2 на фертильность курсантов, что определяет актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить влияние новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на показатели репродуктивного здоровья курсантов военных образовательных организаций.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии в отделении вспомогательных репродуктивных технологий было проведено обследование 183 курсантов мужского пола в возрасте 21–27 лет.

Исследование было выполнено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», а также этическими стандартами локального Этического комитета Военно-медицинской академии. Курсанты были обследованы с письменного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

На первом этапе исследования выполнялась оценка эпидемиологического анамнеза, на основании которого обследуемые были разделены на две группы. I группу

составили 132 курсанта, перенесшие ранее COVID-19 в легкой и средней формах течения, II группу – 51 курсант без COVID-19 в анамнезе.

Критериями включения в I группу исследования явились: перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция (COVID-19), отсутствие признаков ОРВИ на момент исследования, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие признаков ОРВИ на момент обследования, отсутствие согласия на участие в исследовании.

Критериями включения во II группу исследования явились: отсутствие в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), отсутствие признаков ОРВИ на момент исследования, проведенная ранее вакцинация против COVID-19 комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак (согласно двухкомпонентной схеме), согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие признаков ОРВИ на момент обследования, отсутствие проведенной ранее вакцинации против COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак, отсутствие согласия на участие в исследовании.

На втором этапе осуществлялся сбор андрологических жалоб, проводилось общее и урологическое физикальное обследование.

Третий этап включал проведение гормонального исследования и исследование эякулята. Гормональное исследование включало определение уровня фолликулостимулирующего гормона, пролактина, тиреотропного гормона и общего тестостерона. Количественный анализ гормонов выполнялся методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Анализ эякулята осуществлялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

При статистической обработке полученных данных оценка нормальности распределения осуществлена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели, при гауссовом распределении, описаны с использованием средних арифметических значений (M) и их стандартных отклонений (SD); при отсутствии нормального распределения выборки – медианы (Me) и межквартильного интервала. Качественные признаки описаны с помощью процентных долей и стандартных ошибок долей. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использован t -критерий Стьюдента. Если показатели двух независимых групп не имели нормального распределения, сравнение по количественному признаку осуществлялось на основании U -критерия Манна-Уитни. Анализ частотных различий в двух независимых группах выполнялся путем расчета критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса. Для исключения ошибки 1-го рода при проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ($\alpha = 0,05$).

Результаты исследования. При проведении исследования необходимо отметить, что курсанты обеих групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в I группе составил $22,1 \pm 1,3$ года, во II группе – $22,5 \pm 1,5$ года ($p=0,1$).

Учитывая негативное влияние курения на сперматогенез, была проведена оценка распространенности данного фактора у обследуемых. В I группе курили 116 ($87,9 \pm 2,8\%$) курсантов, во II группе – 43 ($84,3 \pm 5,1\%$). Таким образом, статистически значимых отличий в двух группах выявлено не было ($\chi^2 = 0,029$; $p=0,8$).

При оценке гормонального профиля было отмечено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона у лиц, перенесших ранее COVID-19

(рис. 1). В I группе показатели данного гормона составили 5,16 [4,5; 6,5] нмоль/л, во II группе уровень общего тестостерона составил 7,1 [5,1; 10,6] нмоль/л ($p=0,001$).

В то же время показатели концентрации фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов и пролактина не имели статистически значимых отличий в исследуемых группах (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного гормонов (ТТГ) и пролактина у курсантов в зависимости от перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции [Me, Q1÷Q3]

	ФСГ	ТТГ	Пролактин
I группа	3,3 [2,8; 4,9]	1,1 [0,9; 1,3]	8,9 [7,6; 9,9]
II группа	3,2 [2,9; 5,1]	1,1 [1,0; 1,3]	8,7 [7,2; 9,9]
Значимость различий, p	0,6	0,8	0,8

При исследовании эякулята у курсантов обеих групп была отмечена нормоспермия. В I группе общий объем эякулята составил 2,1 [0,9; 2,3] мл, во II группе – 2,2 [2,0; 2,5] мл ($p=0,4$).

Однако при оценке концентрации сперматозоидов в эякуляте и изучении их подвижности в изучаемых группах были выявлены статистически значимые различия (рис. 2 и 3). В I группе концентрации сперматозоидов в эякуляте составила 100,1 [87,5; 123,0] млн/мл, во II группе – 109,0 [99,0; 140,0] млн/мл ($p=0,01$). Содержание активноподвижных и малоподвижных сперматозоидов с прямолинейным движением в I группе составило 44,0 [41,0; 51,0] %, во II группе – 53,0 [44,0; 57,0] % ($p=0,001$).

Анализ морфологических изменений сперматозоидов у лиц I группы показал наличие значительного увеличения в семенной жидкости количества сперматозоидов с дефектами головки. Отмечено увеличение количества сперматозоидов с изменением размеров и формы головки, аномалиями акросомальной области, двойной головкой, дефектами шейки, при этом частота выявления сперматозоидов с дефектами в области хвоста значительно ниже.

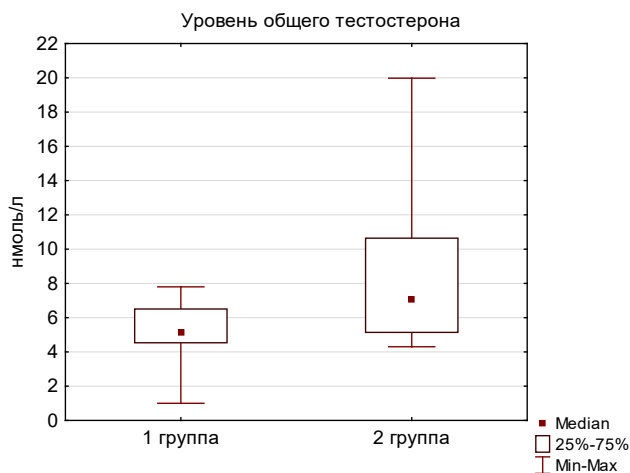


Рисунок 1. Уровень общего тестостерона у курсантов в зависимости от перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции [Me, Q1÷Q3]

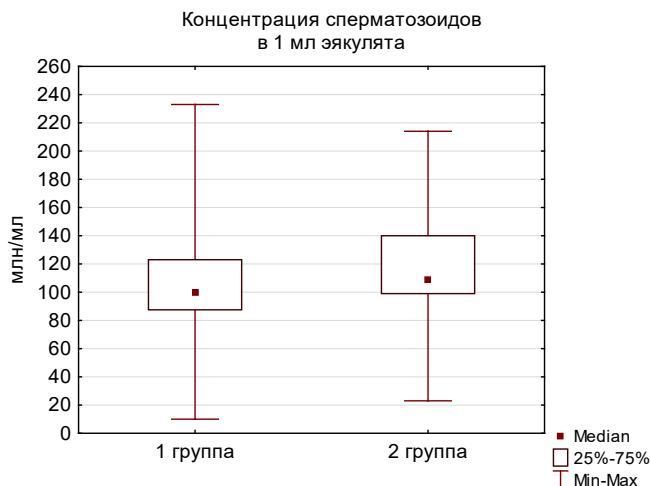


Рисунок 2. Концентрации сперматозоидов в эякуляте у курсантов в зависимости от перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции [Me, Q1÷Q3]

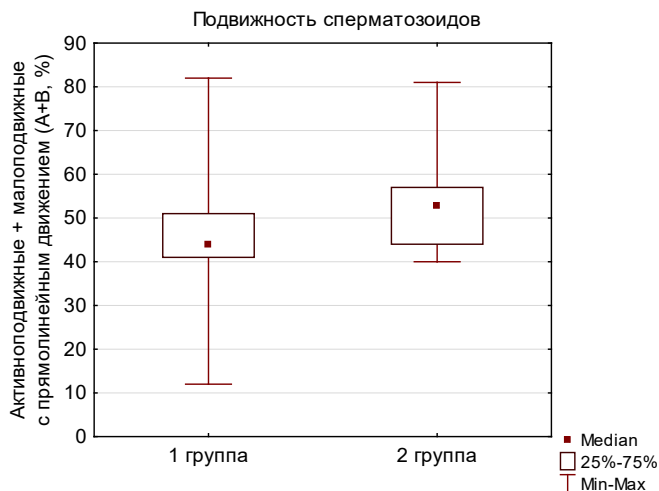


Рисунок 3. Подвижность сперматозоидов в эякуляте у курсантов в зависимости от перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции [Me, Q1÷Q3]

Лейкоспермия наблюдалась у 7 (5,3±1,9%) курсантов I группы. В тоже время следует подчеркнуть, что повышенная концентрация лейкоцитов не всегда свидетельствует о наличии инфекции, однако лейкоциты, нарушая целостность ДНК посредством оксидативного воздействия, могут влиять на подвижность сперматозоидов.

Полученные результаты согласуются с рядом ранее проведенных исследований, в которых были отмечены как изменения гормонального профиля, так и отклонения показателей спермограммы у мужчин, перенесших ранее COVID-19 [13–15].

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали негативное влияние новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье курсантов. У лиц, перенесших ранее COVID-19, было отмечено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона, а также

уменьшение концентрации сперматозоидов в эякуляте и снижение их подвижности. В тоже время у курсантов, которые не переболели новой коронавирусной инфекцией и подверглись вакцинации комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак, показатели гормонального профиля и спермограммы находились в пределах референсных значений.

Проведенное исследование свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния различных негативных факторов, включая вирус SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье курсантов военных образовательных организаций, а разработка профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий позволит снизить риск infertility и репродуктивных потерь, что согласуется с интересами национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография».

Список литературы

1. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020-2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23. – №. 4. – С. 93–104.
2. Свистунов С.А., Шипицын К.С., Колесников В.В. Международный опыт организации оказания медицинской помощи населению Италии и Сербии военно-медицинскими специалистами в период пандемии COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 41. – № 1. – С. 93–98.
3. Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., и др. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 267–276.
4. Кызласов П.С., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., и др. Влияние вируса COVID-19 на мужскую фертильность и эректильную функцию // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 88–94.
5. Адамян Л.В., Киселева Ю.Ю., Елагин В.В., и др. COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 5. – С. 17–21.
6. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // J Pathol. – 2020. – Vol. 251. – No. 3. – P. 228–248.
7. Corona G., Baldi E., Isidori A.M., et al. SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità) // Journal of Endocrinological Investigation. – 2020. – Vol. 43. – No. 8. – P. 1153–1157.
8. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells // Cells. – 2020. – Vol. 9. – No. 4. – P. 920.
9. Yang M., Chen S. Pathological findings in the testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications // Eur Urol Focus. – 2020. – Vol. 6. – No. 5. – P. 1124–1129.
10. Xu J., Qi L., Chi X., et al. Orchitis: A complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) // Biology of Reproduction. – 2006. – Vol. 74. – No. 2. – P. 410–416.
11. Аполихин О.И., Красняк С.С., Севрюков Ф.А., и др. Оценка гормонального

профиля и динамики состояния репродуктивной системы у лиц, перенесших COVID-19: результаты проспективного исследования // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 120–128.

12. Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Шишкина В.В. Качество эякулята у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, вакцинированных препаратом ГамКовидВак (Спутник V) // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 5. – С. 422–426.

13. Ибишев Х.С., Прокоп Я.О. Новая коронавирусная инфекция: возможно ли влияние на репродуктивное здоровье мужчин? // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 128–134.

14. Gacci M., Coppi M., Baldi E., et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19 // Hum Reprod. – 2021. – Vol. 36. – No. 6. – P. 1520–1529.

15. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. World J Mens Health. – 2020. – Vol. 38. – No. 4. – P. 506–520.

Сведения об авторах

Шмидт Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, начальник кафедры (клиники) акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Захаров Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; e-mail: isza@mail.ru

Попов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-уролог клиники акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Гаджиев Саид Заурович, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

УДК – 616-01/09

КОВИД И РАССТРОЙСТВА ПСИХИКИ

Поляков Ю.И.^{1,2,3}, Лопатина Е.К.^{1,3}, Соколова М.Г.^{2,4}, Любашина О.А.¹

¹ Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Аннотация. Пандемия COVID-19, распространившаяся на весь мир в последние годы, позволила получить большой клинический опыт в области многих медицинских специальностей, в том числе в неврологии и психиатрии. Психические реакции на пандемию включают в себя повышенную тревожность, страх, чувство одиночества, признаки депрессивных переживаний. Такие же реакции были выявлены и после

пандемий, вызванных вирусами SARS-CoV, MERS-CoV и вирусом Эбола. Наиболее часто наблюдаемые поражения нервной системы – цереброваскулярные расстройства. Пациенты с Ковид-19 обнаруживают психопатологическую симптоматику по следующим причинам: общеклиническая симптоматика и прогрессирование болезни, побочные эффекты проводимого медикаментозного лечения, ощущение опасности для жизни, боязнь передачи вируса другим, социальная изоляция, ощущение неуверенности, ненадежности, физический дискомфорт, негативные сообщения масс-медиа.

Нам предстоит еще активная работа для совершенствования как мер необходимой соматической противовирусной терапии, так и мер психотерапии и первичной и вторичной профилактики таких общественно значимых заболеваний как Ковид.

Ключевые слова: Ковид, психические расстройства, пандемия

COVID AND MENTAL DISORDERS

I. I. Polyakov^{1,2,3}, E. V. Lopatina^{1,3}, M. G. Sokolova^{2,4}, O. A. Lubashina¹

¹Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

⁴A. I. Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg

Abstract. The pandemic of COVID-19, which extended for the whole world in recent years allowed to get wide clinical experience in the field of many medical specialties, including in neurology and psychiatry. Mental reactions to a pandemic include the increased uneasiness, fear, feeling of loneliness, signs of depressive experiences. The same reactions were revealed also after the pandemics caused by the viruses SARS-CoV, MERS-CoV and Ebola virus. The most often observed damages of nervous system are cerebrovascular frustration. Patients with COVID-19 have psychopathological symptomatology for the following reasons: all-clinical symptomatology and progressing of a disease, side effects of the carried-out drug treatment, feeling of danger to life, fear of transfer of a virus another, social isolation, feeling of uncertainty, unreliability, physical discomfort, negative messages of mass media.

Still active work for improvement of both measures of necessary somatic antiviral therapy, and measures of psychotherapy and primary and secondary prevention of such socially significant diseases as Kovid is necessary to us.

Keywords: Covid, mental disorders, pandemic

Пандемия COVID-19, распространившаяся на весь мир в последние годы, позволила получить большой клинический опыт в области многих медицинских специальностей, в том числе в неврологии и психиатрии. Оказалось, что первое впечатление об ограниченной тропности вируса к легочно-сосудистой системе далеко не является исчерпывающим. По мере приобретения опыта в наблюдении и лечении этой категории пациентов стало ясно, что вирус активно резко отрицательно влияет на нервную систему, вызывая отчетливые неврологические и психические расстройства. В отдельных случаях эти нарушения выходили на передний план.

По данным ВОЗ 2020 года, более 30 % пациентов, заболевших COVID-19, имеют неврологические осложнения [1]. Наиболее опасными среди них являются острые нарушения мозгового кровообращения. Согласно существующим публикациям, вирус вызывает разнообразные виды неврологических нарушений: вирусный энцефалит, менингоэнцефалит, ишемический и геморрагический инсульты [2, 3, 4, 5]. Наиболее часто наблюдаемые поражения нервной системы – цереброваскулярные

расстройства. Развитие неврологической симптоматики является плохим прогностическим признаком, говорит об утяжелении состояния больного.

Психические расстройства во время пандемии COVID-19 могут быть связаны как с собственно биологическим поражением вирусом центральной нервной системы (ЦНС), так и с теми эффектами, которые возникают в ответ на повышение уровня опасности для здоровья и жизни конкретного человека и его ближайшего окружения, чему способствует нарастающее напряжение и паника в обществе, необходимость соблюдения условий социальной изоляции, т.е. начинают реализовываться психогенные и реактивные факторы, вызывая выраженный психический дисбаланс на фоне токсического поражения ЦНС. Психические реакции на пандемию включают в себя повышенную тревожность, страх, чувство одиночества, признаки депрессивных переживаний. Такие же реакции были выявлены и после пандемий, вызванных вирусами SARS-CoV, MERS-CoV и вирусом Эбола [5,6]. В остром периоде болезни нередко отмечаются признаки делириозного расстройства сознания, по мере развития пандемии растет число психомоторно возбужденных, дезориентированных, спутанных, галлюцинирующих пациентов. Интересно, что в ряде групп риск психической болезни после перенесенной инфекции повышен. Неудивительно, что более неблагоприятный исход отмечается у людей с тяжелым течением болезни и людей, потерявших от болезни близкого человека. Неожиданным оказалось, что в группе медиков оказался высокий процент лиц с повышенным риском развития впоследствии психического заболевания [7].

Создается впечатление, что пациенты с COVID-19 обнаруживают психопатологическую симптоматику по следующим причинам: общеклиническая симптоматика и прогрессирование болезни, побочные эффекты проводимого медикаментозного лечения, ощущение опасности для жизни, боязнь передачи вируса другим, социальная изоляция, ощущение неуверенности, ненадежности, физический дискомфорт, негативные сообщения масс-медиа. У клинически стабильных пациентов с COVID-19 до 96,2 % выявляются психологические проблемы и симптомы стрессовых расстройств, что ведет к снижению качества жизни и нарушает стабильность работы. Значительный уровень стресса наблюдается в период заболевания, особенно у более старшего контингента. У 50 % заболевших COVID-19 наблюдается депрессия, 55 % – тревожность, около 70 % – психосоматическая симптоматика. Женатые или замужние пациенты с положительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР тестом) имели более серьезную степень депрессии, а у больных с отрицательным ПЦР тестом наблюдалось больше соматических симптомов; 67,92 % этих же пациентов страдали от бессонницы, примерно 25 % имели суицидальные мысли [5,6]. Важно отметить, что у заболевших COVID-19 психиатрических пациентов в силу особенностей их физического и психического состояния, влияния активной психотропной медикаментозной терапии наблюдается менее выраженный эффект общей терапии и высокий эмоциональный ответ на болезнь [8]. Указанное обстоятельство требует повышенного внимания медицинских работников всех направлений к указанному контингенту пациентов. В целом, в настоящее время можно считать, что психические расстройства, связанные с распространением вируса Ковид, кардинально не отличаются от расстройств при других эпидемиях или при воздействии чрезвычайных факторов. Однако, сейчас на современном этапе развития общества нельзя не учитывать

активного влияния на конкретного человека комплекса социокультурных и техногенных факторов (в том числе доступность и широкая распространенность средств массовой информации, которые объективно не только информирует пациентов, но и поддерживают высокий уровень тревоги, напряженности, страха). Благодаря своей огромной масштабности и постоянству воздействия эти факторы истощают механизмы психологической защиты не только на остром этапе болезни, но и в длительном постковидном периоде [9].

Таким образом, нам предстоит еще активная работа для совершенствования как мер необходимой соматической противовирусной терапии, так и мер психотерапии и первичной и вторичной профилактики таких общественно значимых заболеваний как Ковид.

Список литературы

1. Баринов А. Н., Мошхоева Л. С., Пархоменко Е. В., Эмих Е. В., Ястребце ва И.П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID19. Медицинский алфавит. 2021; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 7-16.
3. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis / encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 94. P. 55-58
4. Umaphathi T, Quek WMJ, Yen JM et al. Encephalopathy in COVID-19 patients; viral, parainfectious, or both? // eNeurological. Sci. 2020. Vol. 21. P.100275. 43. Wang D., Hu B., Zhu
5. И.И. Шепелева, А.А. Чернышева, Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова, О.И. Гурина Covid-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения // Социальная и клиническая психиатрия 2020, Т. 30. № 4. С. 76 – 82
6. Talevi D., Socci V., Carai M. et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic // Riv. Psichiatr. 2020. Vol. 55, N 3. P. 137-144.
7. Е. Можаява. Пациенты с COVID-19: спутанность, делирий, проблемы с памятью, в перспективе – ПТСР. Систематический обзор в журнале Lancet PsychiatryLange revalidatie voor coronapatiënten na ic: PTSS en geheugenverlies. – Internet (nu.nl), 24.04.20. С. 7-16.
8. Мосолов С.Н. «Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020. Т. 120. № 5. С. 7-15.
9. Осколкова С.Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19. ПСИХИАТРИЯ. 2020;18(3):49-57. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Поляков Юрий Израилевич, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, гл. науч. сотр. лаборатории кортико-висцеральной физиологии Института физиологии РАН; проф. кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им И.И. Мечникова; проф. кафедры физиологии нормальной ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова. ORCID: 0000-0003-1664-2107

Лопатина Екатерина Валентиновна, д.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы и лимфалогии ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0003-0729-5852

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И.Мечникова; проф. кафедры анатомии и физиологии человека и животных Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary. SPIN: 1328-4584. ORCIDhttps://orcid.org/0000-0002-3829-9971

Любашина Ольга Анатольевна, д.б.н., зав. лабораторией кортико-висцеральной физиологии ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург; ORCID: 0000-0002-6296-4628

УДК 616-06

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И АНТИГИПОКСАНТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА ФОНЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Привалова М.А.^{1,2}, Соколова М.Г.³, Цибирова О.И.², Божков И.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», г. Санкт-Петербург, Россия.

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в течении нескольких месяцев сумела превратиться из единичных спорадических случаев заболевания в пандемию мирового масштаба. Применение стандартных алгоритмов диагностики и лечения вирусных заболеваний к новой коронавирусной инфекции COVID-19 не оказывало должной эффективности, что требовало поиска новых тактических подходов для воздействия на патогенез инфекции COVID-19. Одним из важных аспектов комплексной терапии является коррекция метаболических нарушений на фоне длительной гипоксии. **Цель исследования.** Целью исследования была оценка эффективности применения метаболических препаратов антиоксидантного и антигипоксанта воздействия в комплексной терапии коронавирусной инфекции COVID 19 на фоне сосудистой патологии головного мозга. **Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования стали медицинские карты 210 пациентов (140 женщин и 70 мужчин), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии в период с 10.04.2020г. по 31.12.2021г. В составе комплексной терапии метаболические препараты антиоксидантного и антигипоксанта воздействия были назначены 120 пациентам – основная группа (75 женщин и 45 мужчин), 90 пациентов (55 женщин 35 мужчин) составили контрольную группу, получали комплексное лечение без использования препаратов данной

фармакологической группы. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил 76,5 лет (от 50 до 93 лет). **Результаты исследования.** По данным ретроспективного исследования, было отмечено, что при сравнении данных неврологического статуса пациентов основной и контрольной групп, у пациентов, терапия, которых включала метаболические препараты антиоксидантного и антигипоксантажного воздействия отмечался более высокий реабилитационный потенциал в 56% случаев. Стойкий неврологический дефицит сформировался в основной группе у 6,2% пациентов, в контрольной группе этот показатель составил 12,8%.

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция COVID-19, цереброваскулярная болезнь, микроциркуляторное русло, гипоксия, оксигенация.

EXPERIENCE OF USING METABOLIC DRUGS OF ANTIOXIDANT AND ANTIHYPOXANT EFFECTS IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION AGAINST THE BACKGROUND OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

Privalova M.A.^{1,2}, Sokolova M.G.^{1,3}, Tsibirova O.I.², Bozhkov I.A.¹.

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia.

² Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia.

³ The Herzen State Pedagogical University of Russia.

Abstract. The new coronavirus infection COVID-19 has managed to turn from isolated sporadic cases of the disease into a global pandemic within a few months. The application of standard algorithms for the diagnosis and treatment of viral diseases to the new COVID-19 coronavirus infection did not have the proper effectiveness, which required the search for new tactical approaches to influence the pathogenesis of COVID-19 infection. One of the important aspects of complex therapy is the correction of metabolic disorders against the background of prolonged hypoxia. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the use of metabolic drugs of antioxidant and antihypoxant effects in the complex therapy of COVID 19 coronavirus infection against the background of vascular pathology of the brain. **Material and methods.** The material for the study was the medical records of 210 patients (140 women and 70 men) who had Covid-19 coronavirus infection against the background of cerebrovascular pathology in the period from 04/10/2020 to 12/31/2021. 120 patients (75 women and 45 men) received the drug metabolic preparations of antioxidant and antihypoxant effects as part of complex therapy, 90 patients (55 women 35 men) made up the control group, received complex treatment without the use of the drug metabolic preparations of antioxidant and antihypoxant effects. Patients in both groups were comparable in age, the average age was 76.5 years (from 50 to 93 years). **Results.** According to a retrospective study, it was noted that when comparing the data of the neurological status of patients in the main and control groups, patients whose therapy included metabolic drugs of antioxidant and antihypoxant effects had a higher rehabilitation potential in 56% of cases. A significant neurological defect remained in the main group in 6.2% of patients, in the control group this figure was 8.8%.

Keywords. COVID-19 coronavirus infection, cerebrovascular disease, microcirculatory bed, hypoxia, oxygenation.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала одной из самых грозных пандемий мира за последнее столетие. Несмотря на высокий уровень развития мировой медицины, в том числе высокотехнологических методов диагностики и лечения, медицинское сообщество было не готово ограничить распространение и

предоставить адекватные алгоритмы лечения этой инфекции. Наиболее сложным оказался выбор тактики лечения пациентов с коронавирусной инфекцией.

За время пандемии накоплен большой клинический материал, который дает возможность проследить определенные тенденции в течение заболевания и может быть использован для установления основных терапевтических направлений, которые необходимо проводить на протяжении всего курса лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [8]. Так в процессе изучения патогенеза коронавирусной инфекции было выявлено, что одним из ведущих процессов, утяжеляющих состояние пациента, является микротромбоэмболия, причем не только в легочной ткани, но и в почках и других органах [9]. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений Министерством Здравоохранения было рекомендовано назначение антикоагулянтов всем пациентам с коронавирусной инфекцией, за исключением больных, имеющих противопоказания. Данные рекомендации оказали значительный положительный эффект в лечении COVID-19, а также позволило снизить смертность от этого заболевания [1, 5]. Предупредительная тактика стала применяться не только в профилактике тромбоэмболий, но в профилактике развития цитокинового шторма, который крайне трудно поддавался лечению в период его клинических проявлений [10]. В 70% случаев у пациентов течение коронавирусной инфекции COVID-19 осложнялось развитием полисегментарной вирусной пневмонии, которая в ранние сроки приводила к нарастающей дыхательной недостаточности [7, 11]. Снижение насыщения крови кислородом приводило к значительному ухудшению общего состояния пациента, в первую очередь на фоне гипоксии страдали ткани головного мозга. Необходимо было компенсировать недостаток кислорода путем оксигенации крови увлажненным кислородом, однако так же важно было поддержать процессы метаболизма в тканях и органах организма, находящихся в состоянии длительной гипоксии [2, 7, 12]. В этой ситуации врачами стационаров стали активно использоваться хорошо известные ранее препараты, относящиеся к группе антиоксидантов и антигипоксантов [13, 14]. Такая поддерживающая терапия показала хорошие результаты, как в остром периоде течения заболевания, так и во время восстановительного периода [2, 3, 16].

Настоящая работа посвящена анализу применения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции в остром и восстановительном периоде, в том числе у пациентов с цереброваскулярной патологией. Исследования выполнялись на базе многопрофильного стационара «Госпиталь для ветеранов войн», который с 2020 года один из первых в Санкт-Петербурге стал принимать пациентов с коронавирусной инфекцией. Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в период с апреля 2020 по декабрь 2021 гг.

Цель исследования оценить эффективность применения препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантными свойствами, в комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования стали медицинские карты 210 пациентов (140 женщин и 70 мужчин), перенесших коронавирусную инфекцию Ковид 19 на фоне цереброваскулярной патологии

в период с 10.04.2020г по 31.12.2021г. Комплексная терапия COVID-19 проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 (выпуски с 1 по 14). Метаболические препараты с выраженными антиоксидантными и антигипоксантами свойствами применялись в комплексной терапии в виде внутривенных инфузий в дозах, прописанных в инструкции к применению, в течение 14 дней, затем переводили пациентов на пероральный прием до выписки из стационара с рекомендацией продолжать прием в домашних условиях до 2 месяцев. 120 пациентов (75 женщин и 45 мужчин) получали в составе комплексной терапии антиоксидантные препараты по указанной выше схеме, 90 пациентов (55 женщин 35 мужчин) составили контрольную группу, получали комплексное лечение без применения препаратов данной фармакологической группы. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил 76,5 лет (от 50 до 93 лет). Распределение по нозологическим формам в обеих группах выглядело следующим образом: в основной группе: ишемический инсульт различной локализации – 70 пациентов (48 женщин и 22 мужчины); хроническая недостаточность мозгового кровообращения различной степени выраженности – 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины); в контрольной группе: ишемический инсульт различной локализации был у 50 пациентов (36 женщин и 14 мужчин); хроническая недостаточность мозгового кровообращения – 40 пациентов (19 женщин и 21 мужчина).

Критериями включения были пациенты с верифицированным вирусом COVID-19 и полисегментарной вирусной пневмонией, подтвержденной СКТ – исследованием, имеющие цереброваскулярное заболевание в виде ишемического инсульта или хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Критериями исключения были: пациенты, переносящие геморрагический инсульт; деменцию; пациенты, находящиеся в реанимации на искусственной вентиляции легких.

У всех пациентов оценивались следующие параметры: общее состояние пациента, уровень сознания, уровень артериального давления, пульс, дыхание, частота дыхательных движений, уровень насыщаемости крови кислородом, а также субъективная оценка пациента своего состояния (по возможности). Лабораторные данные включали следующие показатели: клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лимфоциты в абсолютном значении), биохимический анализ крови: глюкоза, СРБ, ферритин, фибриноген, АЛТ, АСЛ, креатинин, калий, натрий, коагулограмма. Инструментальные методы обследования включали: ЭКГ в динамике; СКТ грудной полости и головного мозга; оценка неврологического дефицита при ишемическом инсульте проводилась по шкалам NIHSS, Ривермид. У пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения определялись когнитивные функции по МоСа-тесту.

Результаты и обсуждения. Анализируя основные параметры клинко-лабораторных, инструментальных данных и клинических проявлений у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии складывается общая картина данного пациента – это тяжелый больной с явлениями дыхательной и сердечной недостаточности, отягощенный верифицированной вирусной полисегментарной пневмонией с высоким уровнем острофазовых

показателей периферической крови – СРБ в 78% выше референтных значений. Наиболее весомым показателем является уровень летальности, который достигает 37,6% в контрольной группе у пациентов с ишемическим инсультом (Таблица 1).

Таблица 1 – Данные физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии

Показа-тели	Основная группа				Контрольная группа			
	Ишем.инсульт		ХНМК		Ишем.инсульт		ХНМК	
	1-сут	выписка	1-сут	выписка	1-сут	выписка	1-сут	выписка
Состояние Тяжелое Средней тяжести Удовлетвор.	58,3%	23,7%	28,6%	8,3%	57,8%	25,0%	30,2%	9,8%
	41,7%	34,2%	71,4%	22,5%	42,2	33,6%	69,8%	25,3%
	0	42,1%	0	69,2%	0	21,4%	0	64,9%
Сознание Ясное Угнетено	72,9%	100%	90,5%	100%	73,5%	100%	92,0%	100%
	27,1%		9,5%		27,5%		8,0%	
Ад Гипотония 110/70-140/89 АГ	12,6%	10,2%	16,2%	11,8%	13,4%	11,5%	8,3%	8,1%
	34%	43,3%	29,7%	46,7%	33,2%	47,6%	36,8%	47,0%
	53,4%	46,5%	54,1%	41,5%	53,4%	40,9%	54,9%	44,9%
Пульс 60-90 тахикардия	66,2%	87,3%	74,3%	90,2%	62,8%	85,4%	76,7%	88,0%
	43,7%	12,7%	25,7%	9,8%	47,2%	14,6%	23,3%	12,0%
ЧДД До 18 чдд одышка	83,0%	100%	90,0%	100,0%	85,1%	100,0%	88,4%	100,0%
	17,0%	0	10,0%	0	14,9%	0	11,6%	
Сатурация 93% и выше Менее 93%	78,5%	100,0%	83,7%	100,0%	80,1%	100,0%	85,2	100,0%
	21,5%		16,3%	0	19,9%	0	14,8%	0
Лабораторные данные								
Лейкоциты Лейкопения Норма лейкоцитоз	10,4%	1,2%	8,8%	2,0%	7,5%	0,5%	9,8%	2,5%
	64,3%	91,1%	60,6%	89,3%	61,3%	94,5%	58,6%	87,4%
	25,3	7,7%	30,6	8,7%	31,2%	5,0%	31,6%	10,1%
СРБ Норма 5-100 Более 100	0	41,5%	0	37,4%	0	37,7%	0	32,8%
	78,5%	58,5%	80,6%	62,0%	75,3%	62,3%	83,4%	67,2%
	21,5%	0	19,4%	0,5%	24,7%	0	16,6%	
Инструментальные обследования								
СКГ ОГП КТ 1-2 КТ 3-4	68,0%	*	65,7%	*	71,5%	*	67,1%	*
	32,0%		34,3%		28,5%		32,9%	
ЭКГ Возр. норма Коронар недост.	73,5%	93,0%	85,4%	95,8%	70,7%	94,4:	88,1%	96,3%
	26,5%	7,0%	14,6%,	4,2%	29,3%	5,6%	11,9%	3,7%
Летальность		33,1%		26,4%		37,6%		28,5%

Комплексное лечение таких пациентов носит симптоматический, этиотропный и патогенетический характер. Однако, если после идентификации вируса этиотропная терапия проводится в полном объеме, симптоматическая – по мере выявления нарушенных функций, то патогенетический аспект по настоящее время является одним из трудно поддающихся коррекции. Активно ведется детальное изучение механизмов защиты эндотелия от повреждающих факторов и развития микротромбоэмболических осложнений. На первый план выступает гипоксия тканей в первую очередь миокарда и головного мозга в этой ситуации необходимо применение препаратов, способных защитить ткани организма с высокой энергопотребностью [15]. На фоне применения метаболитических препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами) происходит блокирование окисления жирных кислот, стабилизируется функционирование микроциркуляторного русла в условиях ишемии и гипоксии [4, 5, 8]. В результате биохимических реакции происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудов малого калибра и артерий мышечного типа, таким образом достигается мягкая рецепторно-индуцированная вазодилатация [16]. Таким образом, данная группа препаратов обладая выраженными цитопротективными свойствами, активно защищает клетки центральной нервной системы и миокарда от гибели на фоне длительной гипоксии и эндоинтоксикации. Не менее важным качеством метаболитических препаратов является их хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп.

Оценивая эффективность метаболитических препаратов в комплексной терапии пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, обратимся к таблице с динамикой неврологического дефицита при ишемическом инсульте и ХНМК (Таблица 2).

Таблица. 2 – Оценка неврологического дефицита и индекса мобильности по шкалам NIHSS, Ривермид.

Показатели NIHSS,	Основная группа		Контрольная группа	
	1-сутки	выписка	1-сутки	выписка
1-4 бала	23,5%	55,8%	24,8%	47,1%
5-20 баллов	56,3%	38,0%	56,6%	40,1%
Более 21 балл	20,2%	6,2%	18,6%	12,8%
Ривермид				
0-1 балл	При поступлении не оценивается	6%	При поступлении не оценивается	8,5%
2-4 балла		13%		18,1%
5-8 баллов		25%		22,4%
Более 9		56%		51,0%

По данным наблюдениям, можно отметить, что неврологический статус на фоне терапии метаболитических препаратов с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами имеет более значимую тенденцию к регрессированию неврологической симптоматики с хорошим реабилитационным потенциалом – 56% пациентов могут самостоятельно себя обслуживать, в то время как пациенты контрольной группы

достигли уровня в 9 баллов только в 51% случаев. Значимый неврологический дефект остался в основной группе у 6,2% пациентов, в контрольной группе этот показатель составил 12,8%.

Заключение

Данное ретроспективное исследование, подтвердило эффективность применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии препаратов антиоксидантного и антигипоксантажного воздействия, с целью предотвращения развития тканевой гипоксии, которая оказывает губительное воздействие на клетки головного мозга и клетки миокарда.

Список литературы

1. Халимов А., Орынбасар А., Якупов Б. Антиоксиданты в борьбе с вирусами. 2021. URL: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-matematika1-409.pdf> (дата обращения: 30-04-2022).
2. Khalimov A., Orynbasar A., Yakupov B. Antioxidants in the fight against viruses. 2021. URL: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-matematika1-409.pdf> (accessed 30-04-2022).
3. Akki R., Fath N., Mohti H. COVID-19: Oxidative Preconditioning as a Potential Therapeutic Approach // ACS Chemical Neuroscience. 2020. Vol. 11. N. 22. P. 3732-3740. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670822/>
4. Crdenas-Rodriguez N., Bandala C., Vanoye-Carlo A. [et al.] Use of Antioxidants for the Neuro-Therapeutic Management of COVID-19 // Antioxidants. 2021. Vol. 10. N. 6. P. 971. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235474/>
5. Flieger J., Flieger W., Baj J., Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles // Materials. 2021. Vol. 14. N. 15. P. 4135. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347950/>
6. Vilskersts R., Kigitovica D., Korzh S. [et al.] Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19 // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23. N. 1. P. 45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744985/>
7. Бадалян К. Р., Соловьева Э. Ю. Covid-19: долгосрочные последствия для здоровья // Consilium Medicum. 2021. Т. 23. № 12. С. 993-999. URL: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/100043/73554>
8. Badalyan K. R., Solovieva E. Yu. Covid-19: long-term health consequences // Consilium Medicum. 2021. V. 23. No. 12. P. 993-999. URL: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/100043/73554>
9. Верткин А. Л., Шишкова В. Н., Сычева А. С., Кебина А. Л., Носова А. В., Урянская К. А., Газикова Х. М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции // Терапия. 2020. № 7 (41). С. 146-155. URL: https://mildronat.by/wp-content/uploads/2021/06/publication_3.pdf
10. Vertkin A. L., Shishkova V. N., Sycheva A. S., Kebina A. L., Nosova A. V., Uryanskaya K. A., Gazikova H. M. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection // Therapy. 2020. No. 7 (41). P. 146-155. URL: https://mildronat.by/wp-content/uploads/2021/06/publication_3.pdf

11. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Колесников С. И. Covid-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75. № 4. С. 318-325. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-okislitelnyy-stress-i-aktualnost-antioksidantnoy-terapii>

12. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Covid-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020. V. 75. No. 4. P. 318-325. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-okislitelnyy-stress-i-aktualnost-antioksidantnoy-terapii>

13. Ковальчук В. В. Роль новой коронавирусной инфекции (covid-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны» // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13. № 1. С. 57-66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-v-progressirovani-i-razviti-i-sosudistyh-zabolevaniy-golovnogogo-mozga-gramotnyy-vybor>

14. Kovalchuk V. V. The role of a new coronavirus infection (covid-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of means in pathogenetic therapy is the key to success of treatment and prevention. View of a specialist from the “red zone” // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021. V. 13. No. 1. P. 57-66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-v-progressirovani-i-razviti-i-sosudistyh-zabolevaniy-golovnogogo-mozga-gramotnyy-vybor>

15. Привалова М.А., Соколова М.Г., Кабанов М.Ю., Зуева О.Н., Божков И.А., Лопатина Е.В. Ретроспективный анализ церебральных неврологических осложнений на фоне сезонных респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции Covid-19. Медицинский алфавит «Неврология и психиатрия» 2021. № 36. С. 40-44. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-47-51 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47417809>

16. Privalova M.A., Sokolova M.G., Kabanov M.Yu., Zueva O.N., Bozhkov I.A., Lopatina E.V. Retrospective analysis of cerebral neurological complications against the background of seasonal respiratory viral infections and new coronavirus infection Covid-19. Medical Alphabet «Neurology and Psychiatry» 2021. No. 36. pp. 40-44. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-47-51

17. Потупчик Т. В., Эверт Л. С., Костюченко Ю. Р. Влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции у пожилых пациентов // Врач. 2021. Т. 32. № 6. С. 41-50. URL: <http://belinkaluga.ru/public/covid/35.pdf>

18. Potupchik T.V., Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R. Influence of coronavirus infection on cognitive functions in elderly patients. Vrach. 2021. V. 32. No. 6. P. 41-50. URL: <http://belinkaluga.ru/public/covid/35.pdf>

19. Путилина М. В., Теплова Н. В., Герасимова О. С. Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID19) с учетом фактора коморбидности // Медицинский алфавит. 2021. № 22. С. 18-24. URL: <https://disk.yandex.ru/i/sBHgDE7fscL0Lg>

20. Putilina M. V., Teplova N. V., Gerasimova O. S. A differentiated approach to the treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID19) taking into account the comorbidity factor // Medical Alphabet. 2021. No. 22. P. 18-24. URL: <https://disk.yandex.ru/i/sBHgDE7fscL0Lg>

21. Соколова М.Г., Привалова М.А., Шавуров В.А., Штакельберг О.Ю., Лопатина Е.В., Пасатская Н.А. Клинико-нейрофизиологические корреляции у пациентов,

перенесших COVID-19, и обоснование патогенетической терапии. Медицинский алфавит «Неврология и психиатрия» 2021. № 36. С. 29-33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-7-11 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47417802>

22. Sokolova M.G., Privalova M.A., Shavurov V.A., Shtakelberg O.Yu., Lopatina E.V., Pasatetskaya N.A. Clinical and neurophysiological correlations in patients who underwent COVID-19 and the rationale for pathogenetic therapy. Medical Alphabet “Neurology and Psychiatry” 2021. No. 36. pp. 29-33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-7-11

23. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний // Медицинский совет. 2021. № 14. С. 110-117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-dannye-o-horoshio-izvestnom-preparate-fokus-na-meldoniya>

24. Statsenko M. E., Turkina S. V., Lopushkova Yu. E. New data on a well-known drug: focus on meldonium // Medical Council. 2021. No. 14. P. 110-117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-dannye-o-horoshio-izvestnom-preparate-fokus-na-meldoniya>

25. Шаварова Е. К., Казахмедов Э. Р., Алексеева М. В., Ежова Л. Г., Кобалава Ж. Д. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19. № 1. С. 159-165. URL: https://mexidol.ru/wp-content/uploads/2021_Shavarova.pdf

26. Shavarova E.K., Kazakhmedov E.R., Alekseeva M.V., Ezhova L.G., Kobalava Zh.D. The role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe novel coronavirus infection COVID-19 // Infectious Diseases. 2021. V. 19. No. 1. P. 159-165. URL: https://mexidol.ru/wp-content/uploads/2021_Shavarova.pdf

27. Шишкова В. Н., Саютина Е. В., Капустина Л. А., Осыченко М. Е. Предварительная оценка взаимосвязи развития острых респираторных инфекций и терапии Милдронатом у пожилых пациентов // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 49-54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predvaritelnaya-otsenka-vzaimosvyazi-razvitiya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-i-terapii-mildronatom-u-pozhilyh-patsientov>

28. Shishkova V. N., Sayutina E. V., Kapustina L. A., Osychenko M. E. Preliminary assessment of the relationship between the development of acute respiratory infections and Mildronate therapy in elderly patients // Practical Pulmonology. 2020. No. 1. P. 49-54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predvaritelnaya-otsenka-vzaimosvyazi-razvitiya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-i-terapii-mildronatom-u-pozhilyh-patsientov>.

Сведения об авторах

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова; e-mail: privamariya@yandex.ru. Телефон: +7-952-361-38-51

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, проф. кафедры анатомии и физиологии человека и животных; e-mail: sokolova.m08@mail.ru.

Цибирова Ольга Ивановна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог; e-mail: otkachenko28@mail.ru

Божков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, e-mail: first@amk-russia.ru,

1.2.5. Проблемы и успехи стоматологии

УДК 616 – 057 (470.43)

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ И ВЛИЯНИЕ НА ЕЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава
России, кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии
имени з.д.н. РФ профессора В.В. Косарева

Аннотация. Показатели профессиональной заболеваемости на территории Самарской области превышают среднероссийские, в том числе и среди работников здравоохранения. В период с 2017 по 2021 гг в Самарской области, как и в РФ, отмечается отчетливая тенденция к снижению уровня хронической профессиональной заболеваемости. В 2020 и 2021 году из-за пандемии, связанной с COVID-19, в Самарской области увеличился показатель острой профессиональной заболеваемости (50,9% и 44,7% соответственно).

В этот период в структуре нозологических форм профессиональных заболеваний на первое место вышли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов, среди которых лидируют заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией у медицинских работников (93,15% от количества всех заболеваний в данной группе).

В 2020–2021 гг. медицинским работникам установлено 146 случаев острого профессионального заболевания, обусловленного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из которых 72 диагноза (48,63%) установлено посмертно.

В условиях высокого риска инфицирования медицинских работников SARS-CoV-2 необходимо увеличение исследований COVID-19 с позиции медицины труда, дальнейшее совершенствование системы охраны труда, экспертизы связи COVID-19 с профессией.

Ключевые слова: профессиональные болезни, новая коронавирусная инфекция COVID-19, медицинские работники, Самарский регион.

OCCUPATIONAL MORBIDITY IN THE SAMARA REGION AND THE IMPACT OF THE PANDEMIC OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION ON ITS INDICATORS

S.A. Babanov, T.A. Azovskova, N.E. Lavrentieva

Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department
of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after
z.d.n. RF Professor V.V. Kosarev

Abstract. Occupational morbidity rates in the Samara region exceed the national average, including among healthcare workers. In the period from 2017 to 2021 in the Samara region, as well as in the Russian Federation, there is a clear trend towards a decrease in the level of chronic occupational morbidity. In 2020 and 2021, due to the COVID-19 pandemic, the rate of acute occupational morbidity increased in the Samara region (50.9% and 44.7%, respectively). In the structure of nosological forms of occupational diseases, diseases associated with the

influence of biological factors came out on top, among which diseases caused by a new coronavirus infection in medical workers are leading (93.15% of the number of all diseases in this group). In 2020 – 2021, 146 cases of acute occupational disease caused by the new coronavirus infection COVID-19 were identified to medical workers, of which 72 diagnoses (48.63%) were established posthumously.

In conditions of high risk of infection of medical workers with SARS-CoV-2, it is necessary to increase COVID19 research from the standpoint of occupational medicine, further improvement of the occupational safety system, examination of the COVID-19 connection with the profession.

Keywords: occupational diseases, new coronavirus infection COVID-19, medical workers, Samara region.

Актуальность. Ведущее место в реализации задачи сохранения трудовых ресурсов занимает изучение влияния вредных и неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работающих, особенностей и тенденций формирования профессиональной заболеваемости [1].

В Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к снижению уровня профессиональной заболеваемости: в 2020 г. по сравнению с 2011 г. он снизился и составил 0,78 на 10 000 работников (2019 г. – 1,03, 2011 г. – 1,92) [2].

В структуре профессиональной патологии, диагностируемой в Российской Федерации, в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора, по-прежнему, на первом месте остается профессиональная патология вследствие чрезмерного воздействия на организм работников физических факторов производственных процессов. Среди них превалирует двусторонняя нейросенсорная тугоухость – 70,56% от количества всех заболеваний в группе, второе ранговое место занимает вибрационная болезнь – 29,43%. [2].

Учитывая ситуацию с пандемией, обусловленной COVID-19, впервые за 10 лет в РФ второе ранговое место в структуре профессиональной патологии, в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора, заняли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов, – 20,19%, среди которых в 2020 году на первом месте – заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией (92,7% от количества всех заболеваний в данной группе) [2]. Метаанализ одиннадцати исследований показал, что почти 10% пациентов с подтвержденным COVID-19 являются медицинскими работниками [3, 4].

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции перед медициной труда встают проблемы, требующие решения вопросов сохранения и укрепления здоровья медицинских работников [5, 6].

Цель: Изучение профессиональной заболеваемости в Самарской области за последние 5 лет (2017–2021 гг.), определение основных тенденций в ее динамике, анализ структуры с учетом нозологических форм, профессий, их особенностей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020-2021 гг.

Анализ современного состояния проблемы экспертизы связи COVID-19 с профессией и допуска к работе в условиях высокого риска инфицирования медицинских работников.

Методы. Анализ состояния профессиональной заболеваемости в Самарской области проводился по данным работы Самарского областного центра

профпатологии за период 2017–2021 гг. на основе экспертного, отчетного и статистического методов. Изучены результаты работы Врачебной комиссии Самарского областного центра профпатологии при вынесении решения о связи заболевания COVID-19 с профессией у медицинских работников в 2020 и 2021 гг.

При решении вопроса о профессиональном генезе COVID-19 учитываются общие принципы экспертизы связи заболевания с профессией и особенности установления причинно-следственной связи в условиях распространения новой коронавирусной инфекции [5, 7, 8].

Результаты. Самарская область входит в двадцатку субъектов РФ с высокими уровнями профессиональной заболеваемости (3,37–2,12 на 10 тысяч работающих, при среднероссийском показателе 1,45). Показатель профессиональной заболеваемости среди работников здравоохранения Самарской области составляет 2,5 – 2,9 при среднем показателе в РФ – 0,54 на 10 000 работающих [9, 10].

Количество впервые установленных диагнозов профессиональных заболеваний в Самарской области составило в 2017 году – 290, 2018 году – 251, в 2019 году – 132, в 2020 – 165 (из них 81 – хронические профессиональные заболевания), в 2021 – 150 (из них 84 – хронические профессиональные заболевания) [9, 10].

В 2020-2021 гг. в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Самарском регионе изменилось соотношение острой и хронической профессиональной заболеваемости, преимущественно за счет профессиональных заболеваний у медицинских работников: удельный вес острых профессиональных заболеваний составил 50,9% в 2020 году и 44,7% в 2021 году [11].

Количество хронических профессиональных заболеваний в 2020 году составило 81, в 2021 году – 84.

До 2020 года лидирующее место в структуре профессиональных заболеваний Самарской области стабильно занимала патология, связанная с воздействием физических (виброакустических) факторов: нейросенсорная тугоухость – 33,56% и вибрационная болезнь – 9,47% [12].

В большинстве случаев в Самарской области диагностируется II степень нейросенсорной тугоухости (54%), наиболее часто в профессиях, связанных с вождением различных транспортных средств (47,5%).

В структуре вибрационной патологии 44% составляет вибрационная болезнь от воздействия общей вибрации, 36% – от воздействия локальной вибрации, 20% – вегетативно-сенсорная полиневропатия от сочетанного воздействия локальной вибрации и статико-динамических нагрузок на верхние конечности.

С 2018 года на фоне общего снижения показателей профессиональной заболеваемости в Самарской области, отмечается значительное уменьшение и вновь диагностируемых случаев заболеваний нервной и костно-мышечной систем от перенапряжения (в 2017г – 34,1%, в 2018 – 30,7%, в 2019 – 14,4%, в 2020 – 6,25%, в 2021 – 5,92%). Это связано с изменением критериев причинно-следственной связи заболеваний с профессиональной деятельностью. [13, 14].

Среди заболеваний, связанных с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением, основная доля принадлежит пояснично-крестцовой радикулопатии (91,8%). На долю рефлекторных мышечно-тонических синдромов поясничного уровня приходится лишь 3,2%, радикулопатии шейного уровня – 3,4%, периартрозы

плечевых и артрозы локтевых суставов – 1,6%. Удельный вес женщин с профессиональными заболеваниями от физических перегрузок и перенапряжения составляет 32,4%.

Основными профессиями работников, у которых зарегистрированы вертеброгенные неврологические синдромы поясничного уровня, являются: механизатор и водитель – 67%, медицинские работники (главным образом «Скорой медицинской помощи») – 7%, работники буровых – 6%.

Радикулярные синдромы шейного уровня были диагностированы, главным образом, у машинистов кранов (73%) и стоматологов (27%).

В структуре хронических профессиональных заболеваний органов дыхания в Самарском регионе 46,2% составляют хронические бронхиты и ХОБЛ, 13,8% – пневмокозиозы, 28,7% – ринофаринголарингиты, 16,2% – бронхиальная астма.

В 2020 году в структуре нозологических форм профессиональных заболеваний на первое место вышли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов – 51,21%, второе – физических факторов 28,7%, третье – промышленных аэрозолей 6,13%, четвертое – химических факторов 4,3%, пятое место заняли заболевания, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем – 3,6%, на шестом месте аллергические заболевания – 2,8 %.

В 2021 году также первое место сохраняют заболевания, связанные с воздействием биологических факторов – 47,36%, второе – заболевания, связанные с воздействием физических факторов (24,3% составила нейросенсорная тугоухость и 6,57% – вибрационная болезнь), третье место заняли заболевания от воздействия промышленных аэрозолей (2,63% – пневмокозиозы и 3,94% хронические пылевые бронхиты и ХОБЛ), на четвертом месте – заболевания, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем (5,92%).

В 2020–2021 гг. в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, первое ранговое место занимают заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией у медицинских работников (93,15% от количества всех заболеваний в данной группе), второе ранговое место занимает туберкулез органов дыхания (5,47%).

В 2020 году Врачебной комиссией Самарского областного центра профпатологии проведена экспертиза связи заболевания с профессией 191 случаев инфицирования медицинских работников новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (164 случая с временной утратой трудоспособности и 27 случаев с летальным исходом).

Медицинским работникам в 2020 году установлено 84 случая острого профессионального заболевания, обусловленного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, что составило 43,97 % от числа рассмотренных экспертных случаев, из них – 66 случаев с временной утратой трудоспособности (40,24% от рассмотренных случаев) и 18 случаев с летальным исходом (66,66% от числа рассмотренных случаев с летальным исходом).

В 2021 – установлено 62 случая острого профессионального заболевания новая коронавирусная инфекция COVID-19, из них 8 случаев с временной утратой трудоспособности и 54 случая установлено посмертно (62,79% от числа рассмотренных случаев с летальным исходом).

В 2021 г. установлено 6 диагнозов хронических профессиональных заболеваний, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией, определивших стойкую утрату трудоспособности.

В двух случаях диагностирован интерстициальный фиброз после коронавирусной пневмонии, в двух случаях – вирусный миокардит, по одному случаю – воспалительной дилатационной кардиомиопатии и энцефалопатии, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией.

Врачам установлено посмертно 39 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (54,92% всех случаев с летальным исходом), из них – 14 случаев у женщин и 25 случаев у мужчин.

У медицинских сестер установлено 27 случаев острого профессионального заболевания COVID-19 (38,03% всех случаев), из них 26 случаев – у женщин, 1 случай – у мужчин. Санитарам установлено 2 случая острого профессионального заболевания COVID-19 с летальным исходом, медицинскому регистратору – 1 случай, у водителей СМП – 2 случая.

Основными осложнениями новой коронавирусной инфекции, ставшими причиной смерти медицинских работников, явились двусторонние субтотальные (тотальные) пневмонии с развитием острого респираторного дистресс синдрома взрослых, синдрома системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией, отека головного мозга, отека легких.

Заключение

В последние годы в Самарской области, как и в РФ, отмечается отчетливая тенденция к снижению уровня хронической профессиональной заболеваемости.

В структуре хронической профессиональной патологии в Самарском регионе лидируют профессиональные заболевания вследствие чрезмерного воздействия на организм работников виброакустических факторов. Количество вновь диагностируемых случаев заболеваний нервной и костно-мышечной систем от перенапряжения значительно уменьшилось.

В 2020-2021 гг. увеличилось количество диагностируемых острых профессиональных заболеваний, обусловленных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у медицинских работников: за этот период установлено 146 диагнозов, из которых 72 диагноза (48,63%) – посмертно.

В связи с высоким риском профессиональных заболеваний медицинских работников необходимо дальнейшее совершенствование системы охраны труда в учреждениях здравоохранения, разработка мер индивидуальной и коллективной защиты от неблагоприятных производственных факторов, повышение качества предварительных и периодических медицинских осмотров, профилактических меропрятий, включающих вакцинацию.

Необходимо совершенствование экспертизы связи COVID-19 с профессией и допуска к работе в условиях высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 медицинских работников. Важной задачей остается разработка регламентирующих документов, определяющих перечень осложнений и сроки развития отдаленных последствий перенесенной инфекции COVID-19. Очевидно, что пандемия COVID-19 будет иметь значимые последствия в контексте непосредственных и отдаленных осложнений [15].

Анализ показателей и структуры профессиональной заболеваемости является актуальным аспектом для ее прогнозирования и профилактики.

Список литературы

1. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. Медицина труда и промышленная экология. 2019;59(9):527–32
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М., 2021.С.109–20
3. Ankit Kumar Sahu, V.T. Amrithanand, Roshan Mathew, Praveen Aggarwal, Jamshed Nayer, Sanjeev Bhoi. COVID-19 у медицинских работников – систематический обзор и метаанализ J Emerg Med. 2020 Sep;38(9):1727-1731. doi: 10.1016.
4. Burdorf A., Porru F., Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health. Scand. J Work Environ Health. 2020;46(3):229–30. doi: 10.5271/sjweh.3893
5. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Горблянский Ю.Ю., Бабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи. Медицина труда и промышленная экология. 2021; 61(11): 720-725
6. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации. Под ред. И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. 2-е изд., перераб и доп. М.: АМТ, ФГБНУ НИИ МТ, 2022.
7. Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клиничко-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. Медицина труда и промышленная экология. 2021; 61(1): 4-12.
8. Бабанов С.А. Вопросы экспертизы и дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников при инфицировании новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевт. 2020; 10:16–27
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2020 г. Государственный доклад. С.: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», 2020.;С. 99–101
10. Косарев. В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: ООО «Офорт». 2014; 201с.
11. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В, Лаврентьева Н.Е О тенденциях изменения показателей профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области. «Фарматека» 2021; 28. (13): 91-96.
12. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В, Лаврентьева Н.Е. Динамика показателей профессиональной заболеваемости в Самарской области с 2015 по 2019 г. Терапевт. 2020;12:9–13.
13. Федеральные клинические рекомендации «Профессиональная пояснично-крестцовая радикулопатия (компрессионно ишемический синдром)». Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. 2021. 118с
14. Tomczyszyn D, Solecki L, Pańczuk A. Tomczyszyn D, et al. Assessment of the type of

farmers' low back pain. Med Pr. 2018 Aug 20;69(4):355-364. doi: 10.13075/mp.5893.00690. Epub 2018 May 25. Med Pr. 2018; PMID: 29946196.

15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22. 02.2022).

Информация об авторах

Бабанов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ, профессора Косарева В.В., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0002-1667-737X; e-mail: s.a.babanov@mail.ru. Тел. 8 9272653503, г. Самара 443 099, ул. Чапаевская, 89

Азовскова Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ, профессора В.В. Косарева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0002-0295-6888. E-mail: azovskayat@yandex.ru, Тел. +79063471012

Лаврентьева Наталья Евгениевна, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ, профессора В.В. Косарева, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. ORCID: 0000-0002-7571-0328. E-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru.

УДК 616.012-007

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА НА ПРИМЕРЕ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА

Беделов Н.Н., Керимханов К.А.

Стоматологическая клиника «МедИс», Санкт-Петербург
Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы,
Санкт-Петербург

Аннотация. Полость рта представляет собой сложную среду, которая постоянно подвергается воздействию многочисленных условно-патогенных микробных патогенов. Они контролируются мощным арсеналом иммунных факторов, которые поддерживают здоровую среду полости рта и предотвращают развитие заболеваний. Целью работы было определить эффективность использования в практическом здравоохранении новой методики оценки эффективности лечения протезного стоматита (А.К. Иорданишвили) и оценить возможность применения ее в клинике ортопедической стоматологии при протезном стоматите. В ходе клинического исследования установлено, что использованная новая методика позволяет оценить как степень тяжести протезного стоматита, так и эффективность лечения. В ходе клинического исследования прослежена эффективность использования нового отечественного крема для фиксации протезов. Было показано, что использование адгезивного крема на 30 суток позволяет добиться 78% эффективности лечения, в то время, как эффективность терапии

протезного стоматита без данного средства составляет лишь 53% ($p \leq 0,01$), что позволяет рекомендовать к широкому применению новую методику оценки эффективности тяжести и оценки лечения патологии слизистой оболочки полости рта, а также новый отечественный крем для фиксации протезов, особенно в условиях адаптационного периода.

Ключевые слова: методика, оценка, тяжесть патологии, слизистая оболочка полости рта, эффективность лечения, крем для фиксации зубных протезов, люди пожилого возраста, утрата зубов.

EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF A NEW METHOD TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ORAL MUCOSAL PATHOLOGY BY THE EXAMPLE OF DENTURE STOMATITIS

Bedelov N.N., Kerimkhanov K.A.

MedIs Dental Clinic, St. Petersburg

International Academy of Ecology, Human and Nature Safety Sciences, Saint-Petersburg

Abstract: The oral cavity is a complex environment which is constantly exposed to numerous opportunistic microbial pathogens. They are controlled by a powerful arsenal of immune factors that maintain a healthy oral environment and prevent the development of disease. The aim of the work was to determine the effectiveness of the new A.K. Iordanishvili method of assessing the effectiveness of denture stomatitis treatment in practical health care and evaluate the possibility of its application in the clinic of prosthetic dentistry for denture stomatitis. The clinical study revealed that the used new method allows to evaluate both the severity degree of denture stomatitis and the effectiveness of treatment. During the clinical study, the effectiveness of the use of a new domestic cream for fixation of dentures was traced. It was shown that use of the adhesive cream on the 30th day allows to achieve 77.78% of the effectiveness of treatment while effectiveness of denture stomatitis therapy without this agent was only 53.13% ($p \leq 0.01$), which allows to recommend a new method of severity assessment and evaluation of the pathology of the oral mucosa treatment and new domestic cream for fixing dentures, especially in the adaptation period.

Keywords: technique, assessment, severity of pathology, oral mucosa, treatment effectiveness, denture fixation cream, elderly people, tooth loss.

Улучшение здравоохранения в XX веке привел к увеличению числа пожилых людей. Во всем мире 810 миллионов человек в возрасте 60 лет и старше, и, по прогнозам, к 2050 году их число увеличится как минимум до двух миллиардов (22% всего населения мира). Это демографическое изменение приведет к серьезным проблемам в оказании стоматологической помощи все более стареющему населению с ухудшающимся состоянием полости рта. По мере старения населения, болезни полости рта становятся более актуальными в плане их местного и системного воздействия, что может иметь серьезные последствия для оказания медицинской помощи [1, 2].

Полость рта представляет собой сложную среду, которая постоянно подвергается воздействию многочисленных условно-патогенных микробных патогенов. Они контролируются мощным арсеналом иммунных факторов, которые поддерживают здоровую среду полости рта и предотвращают развитие заболеваний. Эта сфера

постепенно стала ключевой областью биомедицинских исследований, что привело к лучшему пониманию причин, патогенеза и реакции хозяина на заболевания полости рта, при этом большинство исследований сосредоточено на заболеваниях, поражающих людей с зубами, таких как гингивит, пародонтит и кариес. И наоборот, исследований заболеваний, обусловленных зубными протезами, очень мало.

Несмотря на значительные улучшения состояния полости рта во всем мире, последние оценки показывают, что количество пациентов в одной или обеих беззубыми челюстями колеблется от 7 до 69% взрослого населения мира, а в США и Великобритании около одной пятой населения носит какую-либо конструкцию съемного протеза [3]. Полость рта является средой для примерно 700 видов бактерий, которые вместе составляют микробиом полости рта. Микробиом полости рта состоит из уникальной и разнообразной экосистемы микробных организмов, которые метаболически и физически взаимодействуют. Такие взаимодействия приводят к формированию сложных сообществ биопленок, в которых физико-химические градиенты создают отдельные ниши для микроорганизмов с различными метаболическими потребностями [4]. Когда сложная экосистема биопленки ротовой полости нарушается, возникает микробный дисбактериоз [5]. Эта сохраняющаяся высокая распространенность должна убедить исследователей в том, что необходимо разработать понимание последствий использования зубными протезами для здоровья полости рта и всего организма. Это особенно важно в аспекте онкостоматологической настороженности, так как имеющееся у пациентов старших возрастных групп снижение порога болевой чувствительности слизистой оболочки рта на фоне хронической травмы съемным зубным протезом, может приводить к появлению хронических язв, являющихся факультативным предраком, а затем к их малигнизации [2].

Целью настоящей работы являлось определение возможности использования в практическом здравоохранении новой методики оценке эффективности лечения протезного стоматита.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 93 (24 мужчины и 69 женщин) пациентах пожилого возраста (61 – 74 лет), которые имели частичную потерю зубов и были разделены на 3 группы исследования: 1) 30 чел., контрольная группа (не пользовались какими-нибудь зубными протезами); 2) 33 чел., использовали частичные съемные акриловые зубные протезы с российским адгезивным кремом для фиксации протезов Асепта Parodontal (ЗАО «ВЕРТЕКС» г. Санкт-Петербург, Россия); 3) 30 чел., использовали частичные съемные акриловые зубные протезы, однако их адаптационный период проходил без применения российского крема для фиксации протезов Асепта Parodontal. Клинически оценивали состояние слизистой оболочки полости рта на момент первичного обращения, а также у пациентов 2 и 3 групп на 2 и 30 сутки адаптационного периода, который начинался с момента припасовки и наложения им новых частичных съемных зубных протезов.

Для оценки состояния слизистой оболочки полости рта у протезоносителей и людей контрольной группы была использована методика А.К. Иорданишвили [6], которая разработана автором на основе основных симптомов протезного стоматита и представляет собой полуколичественный индексный способ.

Отметим, что врачу-стоматологу на основании жалоб и анализа клинического состояния слизистой оболочки рта использованная в работе методика позволяет определить не только степень тяжести течения патологии слизистой оболочки рта, но и эффективность лечения при последующих посещениях и осмотрах пациента. Суть методики состоит в том, что врач оценивает тяжесть течения протезного стоматита, обусловленного ношением съемного зубного протеза путем учета следующих симптомов в баллах: 1) патологические болевые ощущения: отсутствуют – 0; умеренный болевой симптом – 1; выраженный болевой симптом и/или жжение – 5; 2) цвет слизистой оболочки полости рта, в том числе в области протезного ложа и поля: бледно-розовая – 0; легкая ограниченная или диффузная гиперемия – 1; ограниченная или разлитая выраженная гиперемия – 5; 3) наличие травматических повреждений на слизистой оболочке полости рта: отсутствуют – 0; единичные, ограниченные – 1; разлитые эрозивно-язвенные или язвенные – 5; 4) влажность слизистой оболочки полости рта и языка: влажная – 0; сухая, потеря блеска – 1; сухая, потеря блеска, наличие складок – 5; 5) нарушения вкуса: отсутствуют – 0; наличие нарушений вкуса – 1; извращение вкуса – 5.

После регистрации симптоматики протезного стоматита осуществляли подсчет баллов в сумме и оценивали степень тяжести течения этого заболевания исходя из полученной суммы баллов: 0 – нет патологии; 1-4 балла – легкая степень тяжести течения протезного стоматита; 5-9 баллов – протезный стоматит средней тяжести; 10-25 баллов – тяжелое течение протезного стоматита.

Для определения эффективности проведенной терапии при протезном стоматите также проводили расчет по предложенной А.К. Иорданишвили методике с использованием следующей формулы: Эффективность лечения (%) = $100 \times (A - B) / A$, где А – сумма баллов при клинической оценке тяжести течения протезного стоматита до начала стоматологических лечебно-профилактических мероприятий; В – сумма баллов при клинической оценке тяжести течения протезного стоматита на этапе лечения или после его завершения, а также в ближайшем или отдаленном периоде после окончания комплексного лечения рассматриваемой в работе патологии слизистой оболочки рта.

Результаты исследования и их обсуждение. На момент первичного осмотра у всех пациентов трех исследуемых групп отсутствовали какие-либо воспалительные и другие патологические процессы со стороны слизистой оболочки полости рта, губ и языка.

На 2 сутки наблюдения за пациентами 2-й и 3-й групп выявлены достоверные различия в состоянии слизистой оболочки рта из-за выраженности травматических повреждений протезного ложа, их распространенности и глубины. Так, установлено, что у пациентов 2-й и 3-й групп была выявлена патология слизистой оболочки полости рта (рис. 1), обусловленная ношением съемного зубного протеза, соответственно, у 6 (18,18%) и 25 (83,33%) чел. ($p \leq 0,01$). У лиц 2-й группы протезный стоматит протекал тяжело у 1 (3,03%) чел.; у 2-х чел. (6,06%) отмечена средняя тяжесть течения протезного стоматита и у 3-х чел. (9,09%) – легкое течение протезного стоматита (рис. 2). У пациентов 3-й группы протезный стоматит протекал тяжело у 6 (20%) чел.; у 14 (46,67%) чел. отмечена средняя тяжесть течения протезного стоматита и у 5 (16,67%) – легкое течение заболевания.

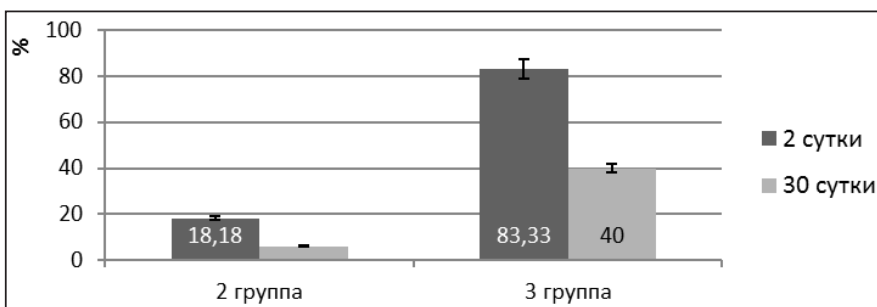


Рис. 1. Количество пациентов в группах исследования, страдающих протезным стоматитом на разные сроки адаптационного периода, (%).

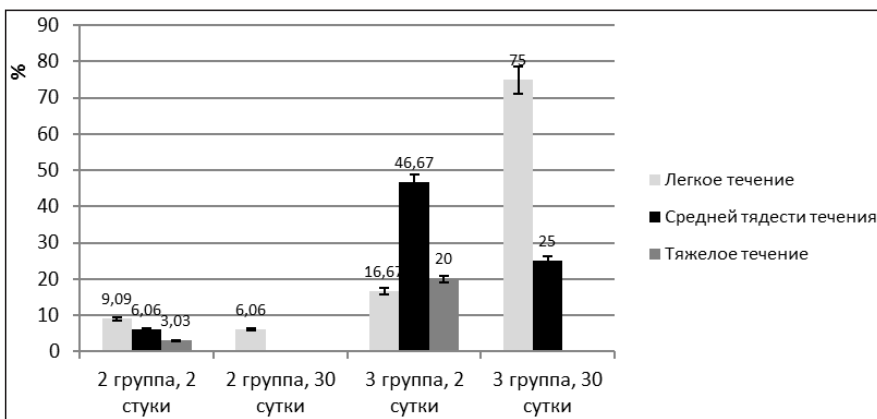


Рис. 2. Распределение пациентов 2-й и 3-й групп с учетом тяжести течения протезного стоматита в начале (2 сутки) и в конце (30 сутки) адаптационного периода (%).

В конце адаптационного периода, то есть на 30 сутки после изготовления и начала ношения частичных съемных зубных протезов, у пациентов 2-й и 3-й групп исследования установлено, что изменения протезного ложа и поля выявлены, соответственно у 2-х (6,06%) и 12 (40,0%) чел. ($p \leq 0,01$). Так, у обоих пациентов 2-й группы протезный стоматит протекал легко (6,06%), а у пациентов 3-й группы легко (9 (75,0%) чел.) или при средней степени тяжести (3 (25,0%) чел.) течения патологии слизистой полости рта, обусловленной использованием съемным зубным протезом (рис. 2).

Показатель среднего числа посещений врача для коррекции протезов (рис. 3) во 2-й и 3-й группах за весь адаптационный период привыкания пациентов к съемным зубным протезам составил, соответственно, $1,33 \pm 0,19$ и $2,76 \pm 0,21$ ($p \leq 0,05$). При этом показатель эффективности лечебных мероприятий по устранению протезного стоматита во 2-й и 3-й группах исследования была следующей. Во 2-й группе эффективность лечения составила 78% (использование крема для фиксации протезов), в то время как в 3-й группе исследования аналогичный показатель равнялся 53% ($p \leq 0,01$).

Таким образом, использование российского адгезивного крема для фиксации протезов Асепта Parodontal у пациентов 2-й группы позволило в периоде привы-

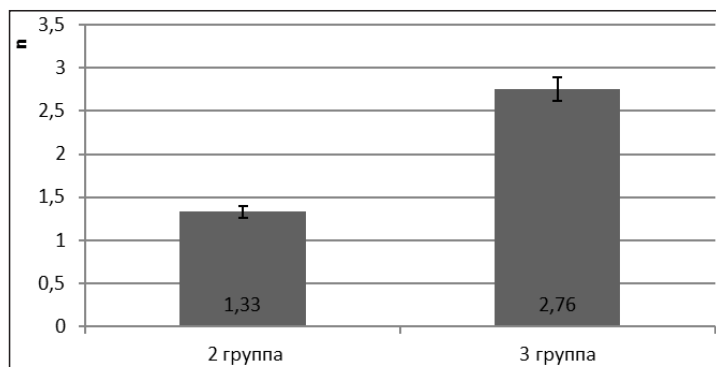


Рис. 3. Среднее количество посещений пациентами 2-й и 3-й групп врача-стоматолога с целью коррекций съемных зубных протезов за адаптационный период (n).

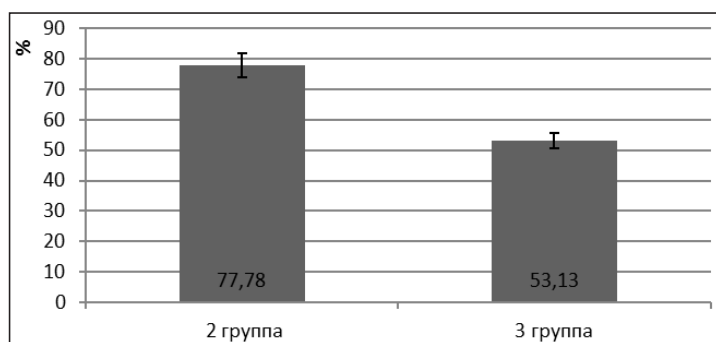


Рис. 4. Эффективность лечения протезного стоматита среди пациентов 2-й и 3-й групп исследования в конце адаптационного периода (%).

кания к съемным зубным процессам достоверно уменьшить не только количество пациентов, страдающих протезным стоматитом ($p \leq 0,01$), но и сократить количество пациентов со среднетяжелыми формами клинического течения этого заболевания, в то время как у пациентов 3-й группы, которые не использовали адгезивных средств, протезные стоматиты встречались чаще на всех сроках адаптационного периода и протекали более тяжело, что потребовало большего количества посещений для коррекции съемных зубных протезов. При этом, эффективность устранения протезного стоматита в пациентов 2-й группы была в конце адаптационного периода на 24,65% выше, чем в 3-й группе пациентов. Это очевидно обусловлено противовоспалительными и обезболивающими свойствами адгезивного крема, а также снижением жевательного давления при его использовании на подлежащие ткани протезного ложа.

Заключение

В ходе клинического исследования установлено, что использование в адаптационном периоде пациентами адгезивного крема для фиксации протезов Асепта Parodontal позволяет уменьшить количество пациентов, с осложнением зубного протезирования в виде протезного стоматита и уменьшить тяжесть течения этого заболевания. Кроме этого, использование указанного адгезивного средства

в период привыкания к съемным зубным протезам также позволило сократить число посещений для коррекций зубных протезов и повысить эффективность устранения протезного стоматита у пациентов на 24,7%. Полученные в ходе клинического исследования результаты позволяют рекомендовать к широкому применению отечественный адгезивный крем для фиксации протезов Асепта Parodontal в условиях адаптационного периода.

Список литературы

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: МИА, 2022. – 416 с.
2. Иорданишвили А.К. Пародонтология. – СПб.: Человек, 2020. – 220 с.
3. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология. – 2017. – № 2. С. 13–15.
4. Rosan B., Lamont R. J. (2000). Dental Plaque Formation // *Microbes Infect.* – 2000. – №2. – P. 1599–1607. doi: 10.1016/S1286-4579(00)01316-2.
5. Hajishengallis G., Lamont R. J. Beyond the Red Complex and Into More Complexity: The Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) Model of Periodontal Disease Etiology // *Mol. Oral. Microbiol.* – 2012. – V. 27. – P. 409–419. doi: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
6. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. – СПб.: Человек, 2019. – 348 с.

Сведения об авторах

Беделов Нурмагомед Низамиевич, врач-стоматолог ООО «МедИс», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Nurik@mail.ru

Керимханов Камиль Аличубанович, главный врач ООО «МедИс»; член-корреспондент Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 1yadakamil@mail.ru

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИИ МИКРОКЛИМАТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КАБИНЕТОВ НА СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА.

Данилова Н.Б., Соколов Н.А., Нехорошев А.С., Павлова С.Г.

СПБ ГБУЗ “Городская поликлиника №76”, Санкт-Петербург, danilovanb@mail.ru;
ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;
ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»,
Санкт-Петербург

Аннотация. В статье освещены результаты исследования гигиенической оценки метеорологических условий стоматологических кабинетов лечебно-профилактических учреждений города Санкт-Петербурга. Выделены характерные тенденции последних лет о влиянии микроклимата стоматологических кабинетов на состояние организма медицинского персонала.

Ключевые слова: микроклимат, производственная среда, состояние здоровья врачей стоматологов

CURRENT STATE OF THE ISSUE OF THE INFLUENCE OF THE MICROCLIMATE OF DENTAL ROOMS ON THE STATE OF THE ORGANISM OF MEDICAL PERSONNEL

Danilova N.B., Sokolovich N.A., Nekhoroshev A.S., Pavlova S.G.

St. Petersburg State Budgetary Institution of Health "City Polyclinic No. 76",
St. Petersburg, danilovanb@mail.ru;

FGBOUVO "St. Petersburg State University", St. Petersburg;
FGBOUVO "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of
the Russian Federation,
Saint Petersburg

Abstract. The article highlights the results of a study of the hygienic assessment of the meteorological conditions of dental offices in medical institutions in the city of St. Petersburg. The characteristic trends of recent years on the influence of the microclimate of dental offices on the state of the body of medical personnel are highlighted.

Keywords: microclimate, working environment, health status of dentists

У современного человека основную часть времени активной жизнедеятельности занимает профессиональная работа, которая осуществляется в условиях пребывания в конкретной производственной среде. Профессиональная занятость медицинских работников характеризуется превышением установленного рабочего времени на 4—10 часов, а так же выполнением работ при действии комплекса производственных факторов, негативно отражающихся на здоровье работников. Такая рабочая нагрузка служит одной из основных причин высокого уровня заболеваемости врачей — от 93,2 до 114,7 случая на 100 работающих [1,2]. В условиях стоматологических кабинетов среди различных факторов, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм медицинского персонала (зрительное и эмоциональное напряжение, вынужденная рабочая поза, опасность передачи инфекции, контакт с аллергенами и токсичными веществами, шум, вибрация, нерациональное освещение и т.д.), определенное место занимает микроклимат. В настоящее время гигиеническая значимость этого фактора не только не снижается, но, наоборот, возрастает.

Целью проведенных исследований в различных лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга в период 2020-2022гг. явилось изучение гигиенической характеристики микроклимата стоматологических кабинетов для составления приоритетных направлений работы по минимизации негативного воздействия метеорологических условий на производстве и сохранению работоспособности и здоровья специалистов.

В ходе исследования руководствовались основными нормативными документами, где установлены оптимальные микроклиматические нормы (характеризуются сочетанием таких параметров микроклимата, которые обеспечивают сохранение нормального теплового состояния организма без напряжения механизмов терморегуляции, создают ощущение теплового комфорта и предпосылки высокой работоспособности) и допустимые микроклиматические условия (характеризуются сочетанием величин параметров микроклимата, которые могут вызвать изменение

теплового состояния организма, сопровождающееся напряжением механизмов терморегуляции, не выходящим за пределы физиологических приспособительных возможностей, при этом не возникает повреждений и нарушений состояния здоровья, но могут наблюдаться дискомфортные теплоощущения, ухудшение самочувствия и понижение работоспособности).

Нормы производственного микроклимата устанавливаются ГОСТ 12.1.005–88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» [3] и СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [4].

Микроклимат производственных помещений определяется сочетанием температуры, относительной влажности, скорости движения воздуха, температуры окружающих поверхностей и их тепловым излучением, а также атмосферного давления. Параметры микроклимата определяют теплообмен организма человека и оказывают существенное влияние на функциональное состояние различных систем организма, самочувствие, работоспособность и здоровье.

Гигиенические нормативы физических факторов в условиях производственной среды определяются, как предельно допустимые уровни факторов, которые при ежедневной (кроме выходных дней) работе 8 часов, но не более 40 часов в неделю, в течение всего рабочего стажа не вызывают заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований, в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Согласно действующим нормативным документам системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должны соответствовать нормам проектирования и строительства жилых и общественных зданий и обеспечивать оптимальные параметры микроклимата и воздушной среды, в том числе по микробиологическим показателям. На постоянных рабочих местах, где медицинский персонал находится свыше 50% рабочего времени или более 2 часов непрерывной работы, должны обеспечиваться параметры микроклимата в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1 – Параметры микроклимата в помещениях постоянного пребывания сотрудников

Сезон	Температура, °С	Относительная влажность, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный и переходный (среднесуточная температура наружного воздуха +10°С и ниже)	18 – 23	60 – 40	0,2
Теплый (среднесуточная температура наружного воздуха (+10°С и выше)	21 – 25	60 – 40	0,2

Метеорологические условия на производстве зависят от климата местности, метеорологических условий наружной атмосферы, от вида строительного материала, из которого построено производственное помещение, и от его объема. В стоматологических кабинетах большое значение имеет количество стоматологических установок, расположение рабочих мест по отношению к тепловыделяющему и теплопоглощающему оборудованию (стерилизаторы, автоклавы, компрессоры), а также воздухообмен и система вентиляции.

В результате проведенного исследования составлена гигиеническая характеристика микроклимата терапевтических стоматологических кабинетов. Оценка микроклимата в помещениях стоматологических кабинетов проводилась во все периоды года. Были инструментально оценены температура, относительная влажность и скорость движения воздуха. Измерения проводились в зоне дыхания на высоте 1,5 метра от пола, не ранее, чем через 1,5–2 часа от начала рабочей смены. Исследования микроклимата стоматологических кабинетов в теплый период года проводились при температуре наружного воздуха, близкой к средней для данной климатической зоны, а в холодный – в дни с температурой, близкой к средней наиболее холодного месяца зимы.

В результате динамического наблюдения за микроклиматическими условиями терапевтических стоматологических кабинетов установлено, что температура воздуха в холодный и переходный периоды года соответствовала нормируемым оптимальным величинам для данной категории тяжести работ и колебалась в пределах 21,0–21,6°C. В теплый период года температура воздуха рабочей зоны колебалась в допустимых пределах для помещений с незначительным избытком явного тепла и составляла в среднем 22,6°C.

Параметры относительной влажности воздуха терапевтических стоматологических кабинетов и в холодный и теплый периоды года находились в пределах оптимальных величин.

При исследовании скорости движения воздуха в рабочей зоне стоматологических кабинетов было выявлено, что данный параметр микроклимата зависит от применения вентиляции и включения турбинных установок. Так, в холодный период года скорость движения воздуха была ниже 0,2 м/с, в теплый период года, когда идет применение естественного проветривания и включение приточно-вытяжной вентиляции, скорость движения воздуха значительно увеличивается, достигая 0,5 м/с, что превышает допустимые показатели. Включение турбинных установок так же приводило к увеличению скорости движения воздуха.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как показали результаты проведенных исследований, такие параметры микроклимата стоматологических кабинетов, как температура и относительная влажность воздуха соответствуют оптимальным величинам для данной категории работ, однако, их сочетание с показателями скорости движения воздуха, которые превышают допустимые значения в несколько раз, могут негативно влиять на тепловое самочувствие медицинского персонала, способствовать рассеиванию в воздушную среду кабинетов патогенной микрофлоры, увеличивать риск возникновения простудных заболеваний, что в конечном итоге может привести к снижению работоспособности медицинского персонала стоматологических кабинетов.

Однако, в представленной выше гигиенической характеристике параметров микроклимата стоматологических кабинетов не учитывались периоды аномальной жары, которые были зарегистрированы в городе Санкт-Петербурге, как рекордные значения температуры воздуха в июле 2021 г. и в августе 2022 года. В эти периоды в городе был объявлен «Оранжевый» уровень опасности. Этот режим означает опасную погоду с вероятностью стихийных бедствий и то, что температура воздуха в городе превышает климатическую норму на 7 градусов и выше.

Таблица 2 – Основные показатели микроклимата в помещениях стоматологических кабинетов

Место измерения	Категория работ	Параметры микроклимата					
		Температура воздуха, °С		Относительная влажность, %		Скорость движения воздуха, м/с	
		Хол. период	Тепл. период	Хол. период	Тепл. период	Хол. период	Тепл. период
Норма по СанПиН 1.2.3685–21	1 – Б	20 – 28		15 – 75		0.1 – 0.2	
Кабинет терапевтической стоматологии (оснащен 1 стоматологической установкой)	1 – Б	21.3	22.0	39.4	38.2	0.1	0.42
		21.5	22.6	40.2	36.1	0.17	0.5
		21.0	22.4	39.6	37.5	0.1	0.36
Кабинет терапевтической стоматологии (оснащен 2 стоматологическими установками)	1 – Б	21.5	22.8	50.6	40.4	0.15	0.45
		21.3	21.8	49.9	40.6	0.1	0.3
		21.6	22.5	45.7	41.0	0.13	0.3
Кабинет терапевтической стоматологии (оснащен 3 стоматологическими установками)	1 – Б	21.3	23.9	44.3	43.6	0.12	0.3
		21.1	23.2	46.1	43.9	0.1	0.5

Примечание: Данные значения скорости движения воздуха получены при условии не работающих турбинных установок.

Данные климатические аномалии не являются закономерными. Так, в частности, 17 августа 2022 года в Санкт-Петербурге стало самым жарким за всю историю метеонаблюдений в этот день. Специалистами Росгидрометцентра сообщается, что до 17 августа текущего года в Санкт-Петербурге еще никогда за всю историю наблюдений за погодой в этот день не было так жарко. Температура воздуха составила +30,1°С – это на 0,2 градуса выше, чем было 17 августа в 2008 году. 18 августа был побит рекорд суточного максимума 80-летней давности. В 1941 году специалисты зафиксировали абсолютный рекорд, в городе стояли + 29,9°С.

Такие аномалии погоды напрямую отразились и на производственном микроклимате лечебно-профилактических учреждений города. Так в ряде стоматологических кабинетах в течении рабочего дня были зафиксированы температуры воздуха рабочей зоны врачей стоматологов +28,6°С; +29,5°С; +30,2°С. Во время работы в этот период большинство сотрудников медицинского персонала отмечали общие и локальные ощущения теплового дискомфорта, ухудшению самочувствия и понижения работоспособности.

Таким образом, роль микроклимата в ходе выполнения профессиональной деятельности человека предопределяется тем, что последняя может нормально протекать лишь при условии сохранения температурного гомеостаза организма, который достигается за счет системы терморегуляции и усиления деятельности других функциональных систем: сердечно-сосудистой, выделительной, эндокринной, а

также систем, обеспечивающих энергетической, водно-солевой и белковый обмена. Напряжение в функционировании перечисленных систем обусловлено воздействием неблагоприятного микроклимата, может сопровождаться ухудшением здоровья, которое усугубляется воздействием на организм других вредных производственных факторов (вибрация, шум, химические вещества и др.) [5].

Оптимальное тепловое состояние организма человека имеет большое значение для успешной профессиональной деятельности. Кроме негативного влияния на работоспособность, дискомфортный микроклимат, особенно связанный с понижением температуры и повышением влажности воздуха, может вызывать простудные заболевания, а нагревающий микроклимат также вызывает снижение защитных сил организма.

В связи с этим большое значение имеет изучение и контроль микроклимата производственных помещений, а также меры профилактики негативного воздействия на организм при отклонении параметров от оптимальных величин.

Профилактика неблагоприятного воздействия микроклимата на организм работающих осуществляется с использованием мероприятий технологического, санитарно-технического и медико-профилактического направления. В условиях стоматологических кабинетов ведущая роль в профилактике вредного влияния микроклимата, в частности высоких температур принадлежит группе санитарно-технических мероприятий. К ним относится применение коллективных средств защиты: рациональная вентиляция и кондиционирование воздуха.

Для обеспечения нормативных параметров микроклимата в производственных помещениях стоматологических кабинетов допускается устройство кондиционирования воздуха, в том числе с применением сплит-систем, предназначенных для использования в лечебно-профилактических учреждениях. Эти системы в обязательном порядке решают и задачи, касающиеся содержания лекарственных средств и вредных веществ в воздухе стоматологических медицинских организаций, которые не должны превышать предельно допустимые концентрации. В помещениях должны соблюдаться нормируемые показатели микробной обсемененности воздушной среды. Для поддержания оптимальной для пациентов и врачебного персонала температуры в помещении стоматологических клиник допускается установка сплит систем кондиционеров при условии их регулярной очистки и обслуживания. Обслуживание предполагает дезинфекцию и очистку камер теплообменника и фильтров четыре раза в год. Во всех помещениях стоматологической клиники предусматривается возможность естественного вентилирования через открытые окна или форточки не зависимо от наличия или отсутствия системы приточно-вытяжной вентиляции.

Системы вентиляции стоматологических кабинетов проходят обязательную процедуру паспортизации. Паспорта выдаются после проверки работы смонтированных систем вентиляции. После ежегодной проверки эффективности работы, дезинфекции, очистки фильтров, устранения неполадок в работе системы кондиционирования и вентилирования получают обновление паспорта системы на следующий год эксплуатации.

Решение вопроса о необходимости охлаждать поступающий приточный воздух в теплое время года, особенно в периоды аномально жаркой погоды:

с этой задачей справляются канальные охладители. Которые устанавливаются, как дополнительная опция, в вентиляционные установки либо в сами воздуховоды (канальные охладители).

Для личной профилактики перегрева существенное значение имеет рациональный питьевой режим – применяется подсоленная (0,3% NaCl) газированная вода с добавлением солей калия и витаминов, зеленый байховый чай с добавлением витаминов и др. Эти напитки тонизирующе действуют на организм и восполняют потери витаминов и солей.

К организационным и лечебно-профилактическим мероприятиям относят:

- ограничение рабочего дня;
- увеличение длительности отпуска;
- применение средств индивидуальной защиты;
- специальную подготовку и инструктаж обслуживаемого персонала.

Целесообразно принять во внимание актуализированную в 2022 году информацию Роспотребнадзора, в каких случаях работодатели могут сокращать продолжительность рабочего времени:

1. Если температура в рабочем помещении приблизилась к отметке 28,5°C, рекомендуется сокращать рабочий день на один час, до 29°C – на два, а при температуре 30,5°C – на четыре часа.

2. Во время жары можно оптимизировать график работы. При работах на открытом воздухе и при температуре 32,5°C и выше продолжительность непрерывной работы должна составлять 15–20 минут с перерывом на отдых не менее 10–12 минут в охлаждаемых помещениях с температурой 24–25 °C. Общая продолжительность за смену не должна превышать 4–5 часов для работников в спецодежде и 1,5–2 часа, если защищающая спецодежда не используется. Работодателям рекомендовано изменить порядок рабочего дня, перенося проведение работ на утреннее или вечернее время.

3. Для защиты от обезвоживания вода должна быть доступна работникам в течение всего рабочего дня. Рекомендуемая температура питьевой воды, напитков, чая +10 – 15 °C. Рекомендовано предусмотреть выдачу подсоленной воды, минеральной щелочной воды и напитков, которые компенсируют потерю микроэлементов с потом. Во многих лечебно-профилактических учреждениях города Санкт-Петербурга в период аномальной жары летом 2022 года были организованы комнаты прохлады для посетителей и медицинского персонала. Помещения оборудованы кондиционерами, вентиляторами и кулерами с водой.

Однако, за период летних месяцев 2021–2022 гг. сокращения рабочего дня для медицинского персонала не было проведено ни в одном лечебно-профилактическом учреждении города Санкт-Петербурга, где на рабочих местах отмечалось превышение допустимых величин температуры воздуха рабочей зоны. В ряде стоматологических кабинетах отсутствовала или была не исправна система кондиционирования воздуха.

Главными причинами превышения уровней микроклимата на рабочих местах врачей стоматологов, которые требуют принятия мер технологического характера, являются несовершенство технологических процессов, конструктивные недостатки стоматологического и стерилизационного оборудования, их физический износ

и невыполнение планово-предупредительных ремонтов, а также недостаточная ответственность работодателей за состояние условий и охраны труда.

Таким образом, производственный микроклимат является важным условием поддержания нормальной работоспособности медицинского персонала стоматологических кабинетов. Длительное воздействие высоких уровней микроклимата на организм человека приводит к преждевременному утомлению, снижению производительности труда и нередко к развитию профессиональной и росту общей заболеваемости, что сопряжено со значительным социально-экономическим ущербом. Современные тенденции, в том числе обусловленные климатическими условиями, требуют более пристального внимания к соблюдению всех возможных мер для обеспечения оптимальных величин параметров микроклимата на рабочих местах в стоматологических кабинетах лечебно-профилактических учреждений.

Список литературы

1. Богаевская О.Ю., Сохов, С.Т., Пешкин В.И. Условия труда врачей-стоматологов и факторы, влияющие на развитие синдрома хронической усталости. Российская стоматология. 2019;12(3):37-42. <https://doi.org/10.17116/rosstomat201912031>.
2. Карелин А.О., Ионов П.Б., Еремин Г.Б. Оценка условий труда врачей-стоматологов, работающих в государственных детских стоматологических поликлиниках. Гигиена и санитария. 2020;99(6):586-590. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-6-586-590>.
3. ГОСТ 12.1.005–88. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (утв. и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 29.09.1988 № 3388) (ред. от 20.06.2000).
4. СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 2. Зарегистрировано в Минюсте РФ 29 января 2021 г. Регистрационный № 62296.
5. Даллакян Л.А. Современные аспекты работы врача стоматолога // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-1.

Сведения об авторах

Данилова Наталия Борисовна, зав. стоматологическим отделением, канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; danilovanb@mail.ru, +7(921)329-8154

Соколович Наталия Александровна, доктор мед. наук, профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; lun_nat@mail.ru, +7(911)961-44-40

Нехорошев Александр Сергеевич, доктор мед. наук, профессор; nekhoroshev@list.ru, +7(921)634-48-90

Павлова Светлана Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; svetap_75@mail.ru, +7(921)998-01-63

УДК 616.311.3

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА

Иорданишвили А.К.¹, Лысков Н.В.²

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, г. Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В работе, на основании анализа первичной медицинской документации 76 (43 мужчин и 33 женщин) пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, изучены методы лечения инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после удаления зубов, применяющиеся в стоматологических учреждениях и подразделениях лечебно-профилактических учреждений различных форм собственности. Выявлено, что в ряде клинических случаев врачи допускают тактические ошибки при выборе метода лечения осложнения, в частности, при синдроме «сухой лунки» или альвеолите челюстей, а в государственных муниципальных и ведомственных лечебно-профилактических учреждениях в должном объёме не используется имеющийся широкий ассортимент отечественных лекарственных средств для их лечения.

Ключевые слова: альвеолит челюстей, синдром «сухой лунки», отечественные лекарственные средства, лечебно-профилактические учреждения различных форм собственности, удаление зуба, кюретаж лунки, медицинская документация, заболевания зубов, тактическая ошибка, выбор метода лечения.

TREATMENT OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER TOOTH EXTRACTION

Jordanishvili A.K.¹, Lyskov N.V.²

¹ Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Abstract. On the basis of the analysis of primary medical documentation of 76 (43 men and 33 women) patients aged from 18 up to 56 years, were studied the methods of treatment of the inflammatory complications after tooth extraction, which are applied in dental institutions and sectionings of treatment and prevention facilities of different form of ownership. It is noticed that in some cases doctors make tactical mistakes at the choice of a method of treatment of a complication, in particular, at a syndrome of “the dry small cavity”, and in the public municipal and departmental treatment and prevention facilities the available wide range of the medicines produced by the industry for treatment of the infectious and inflammatory complications arising after an tooth extraction properly isn't used.

Keywords: alveolitis, syndrome of “the dry small cavity”, native medicines, treatment and prevention facilities of different form of ownership, tooth extraction, curettage, medical documentation, tooth diseases, tactical mistake, choose of treatment method.

Введение. В повседневной клинической практике врачей стоматологов-хирургов актуальной остаётся проблема лечения альвеолитов, которые возникают после операции удаления зуба у 2,7–17% пациентов и составляют до 50% всех послеоперационных осложнений, возникающих при этой самой частой в медицине операции [3,10,12]. В стоматологические амбулаторные или специализированные отделения многопрофильных стационаров часто обращаются взрослые пациенты с заболеваниями зубов и околозубных тканей, для лечения которых необходимо выполнение операции удаления зуба [7,13,14]. В настоящее время инфекционно-воспалительные осложнения после операции удаления зуба в виде альвеолита

челюстей и синдрома «сухой лунки» при отсутствии проводимого лечения, очень мучительны для больных [1,14]. По данным разных авторов, временная нетрудоспособность работающих пациентов при осложнённом течении послеоперационного периода после экстракции зуба может достигать 3–5 суток [2,4,11]. Инфекционно-воспалительные осложнения после удаления зубов развиваются несмотря на применение современных анестетиков, инструментов и лекарственных средств для их профилактики альвеолита [5,6,15]. В последнее время особое внимание уделяется использованию в медицинской практике отечественных лекарственных средств, что важно для реализации правительственной программы по импортозамещению. Поэтому совершенствование лечения инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после удаления зубов следует считать актуальной задачей стоматологии. [8,9,10]

Целью исследования являлось изучить методы лечения осложнений, возникающих после проведения операции удаления зуба, применяющиеся в стоматологических учреждениях и подразделениях лечебно-профилактических учреждений различных форм собственности.

Материал и методы исследования. Были изучены первичные медицинские документы (ПМД) 76 (43 мужчин и 33 женщины) пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, которые проходили лечение в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях разной формы собственности, а также отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных стационаров (рис. 1) по поводу инфекционно-воспалительных осложнений, возникших после удаления зубов верхней и нижней челюсти (рис. 2). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 3.

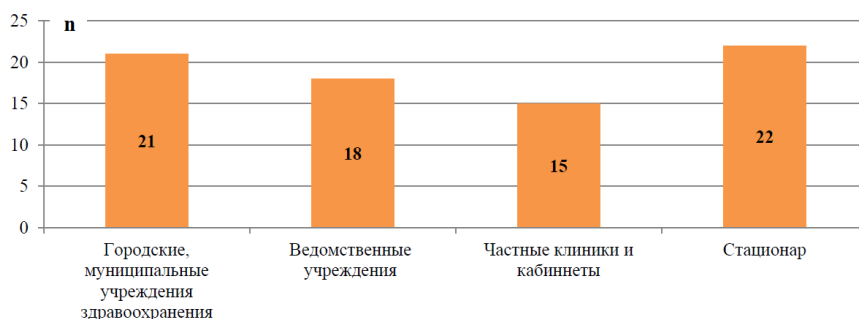


Рис. 1. Распределение пациентов по лечебно-профилактическим учреждениям с учётом формы их собственности (n).

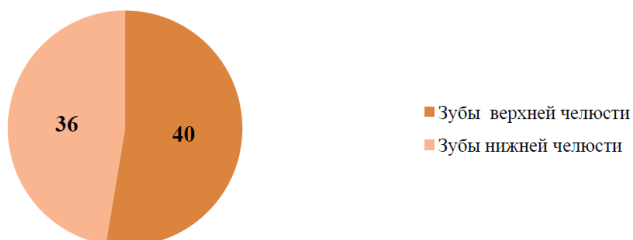


Рис. 2. Осложнения в связи с локализацией «причинного» зуба мудрости (n).

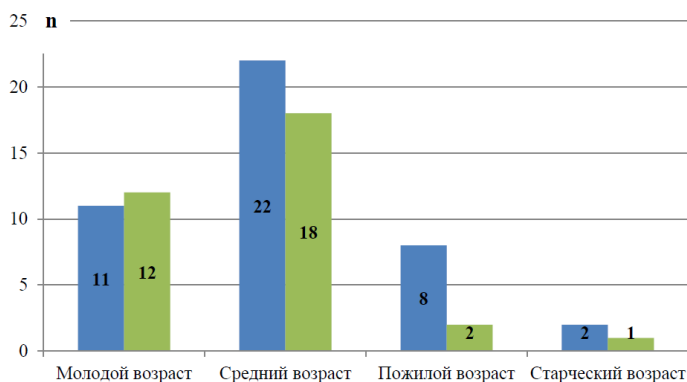


Рис. 3. Распределение пациентов по полу и возрасту (n).

В ходе изучения ПМД (амбулаторная карта стоматологического больного, история болезни) анализировали методы и лекарственные формы, использованные врачами разных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) для лечения альвеолита челюстей и синдрома «сухой лунки».

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа – «Statistica for Windows v. 6.0». Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования и анализа ПМД была установлена структура инфекционно-воспалительных осложнений после операции удаления зуба, в связи с которой пациенты различных ЛПУ получали специализированное лечение (рис. 4).

После удаления зубов верхней челюсти в городских (муниципальных) ЛПУ были выявлены на верхней челюсти: синдром «сухой лунки» у 2 чел., альвеолит челюстей – у 7 чел., на нижней челюсти синдром «сухой лунки» у 1 чел.,

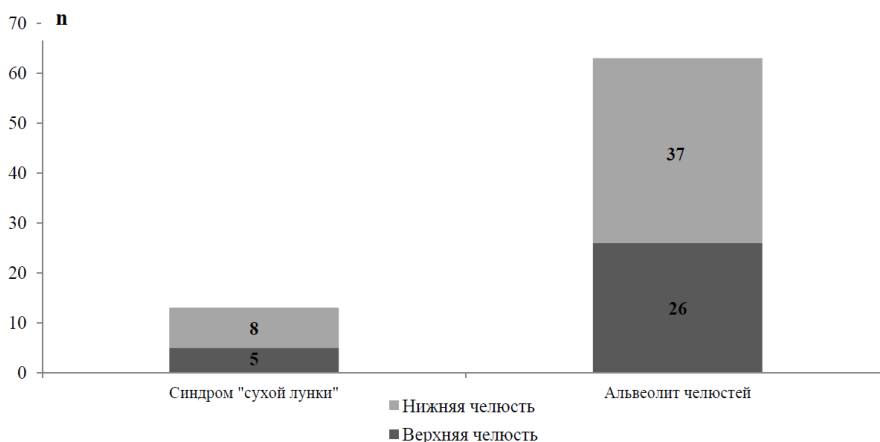


Рис. 4. Структура осложнений после удаления зубов мудрости верхних и нижних челюстей (n).

альвеолит челюстей – у 11 чел. При лечении осложнений на верхней челюсти, в частности, синдрома «сухой лунки» врачами в 1 случае была ошибочно использована гемостатическая губка, в другом случае – выполнен кюретаж лунки. При лечении альвеолита челюстей в 20% случаев использован препарат «Альвеожил» («Септодонт», Франция), в 80% – выполнен кюретаж лунки. На нижней челюсти для лечения синдрома «сухой лунки» был выполнен кюретаж лунки удалённого зуба. Альвеолиты на нижней челюсти лечили с использованием использованием препарата «Альвеожил» (63%, 7 чел.) или паст (37%, 4 чел.) с антибиотиками, метилурацилом и другими компонентами, установить которые по ПМД не представилось возможным, приготовленным непосредственно в ЛПУ путём смешивания ингредиентов пасты.

После удаления зубов верхней челюсти в ведомственных ЛПУ были выявлены на верхней челюсти: альвеолит челюстей – у 7 чел.; на нижней челюсти: альвеолит челюстей у 9 чел, синдром «сухой лунки» у 2 чел. При лечении инфекционно-воспалительного осложнения на верхней челюсти в 72% (5 чел.) случаев выполнен кюретаж, а в 28% (2 чел.) в лунку после её механической и медикаментозной обработки была введена паста с антибиотиками и другими компонентами, установить которые по ПМД также не представилось возможным. Альвеолиты на нижней челюсти лечили в ведомственных ЛПУ с использованием кюретажа (33%, 3 чел.), а также с использованием препарата «Альвеожил» (33%, 3 чел.) или паст (33%, 3 чел.) приготовленным непосредственно в ЛПУ путём смешивания ингредиентов, установить которые по ПМД не представилось возможным.

После удаления зубов верхней челюсти в частных стоматологических клиниках и кабинетах были выявлены на верхней челюсти: альвеолит – у 4 чел., на нижней челюсти – синдром «сухой лунки» – у 4 чел., альвеолит – у 7 чел. При лечении альвеолита на верхней и нижней челюсти в 100% случаев использован препарат «Альвеопаста» с йодоформом (PD, Швейцария).

Анализ историй болезни показал, что в стационарных условиях осложнения после удаления зубов мудрости на верхней челюсти возникли у 10 человек (альвеолит – 7 чел., синдром «сухой лунки» – 3 чел.), а на нижней челюсти у 12 человек (синдром «сухой лунки» – 1 чел.; альвеолит – 11 чел.). На верхней челюсти при лечении альвеолита челюстей в 2 случаях использовали кюретаж лунки удаленного зуба, а у оставшихся 5 пациентов применили препарат «Альвеожил». Для лечения альвеолита на нижней челюсти у 5 чел. применялась турунда с вазелиновым маслом и антибиотиками, в 3 случаях – турунда с мазью Вишневского, в 3 случаях – препарат «Альвеожил». Применение отечественных и зарубежных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных осложнений после операции удаления зуба отражено в рисунке 5.

Выводы. В ближайшие сроки после удаления зубов возникают осложнения в виде альвеолита челюстей, реже – острого ограниченного остеомиелита нижней челюсти, обуславливая нетрудоспособность людей различного возраста. Причем такие осложнения возникают более чем в половине клинических наблюдений, несмотря на использование современного инструментария для удаления зубов, а также инструментов и анестетиков для местного обезболивания. Анализ методов лечения осложнений после удаления зубов показал, что в ряде случаев врачи до-

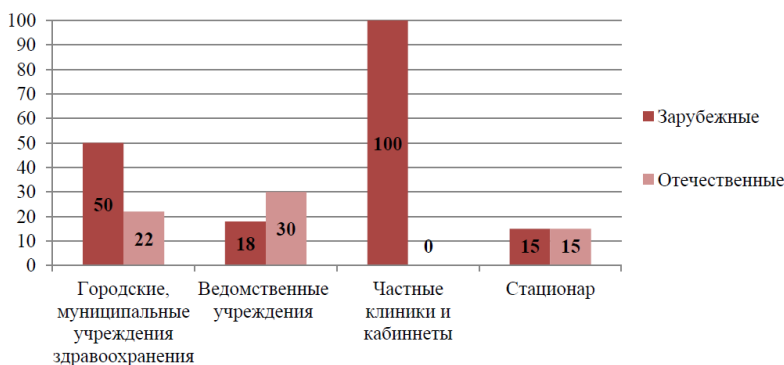


Рис.5. Частота применения зарубежных и отечественных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных осложнений в учреждениях различных форм собственности (%).

пускают тактические ошибки при выборе метода лечения возникшего осложнения, в частности, при синдроме «сухой лунки». Кроме того, следует отметить, что врачи-стоматологи, особенно государственных муниципальных и ведомственных ЛПУ не используют широкий ассортимент лекарственных средств, выпускаемых отечественной медицинской промышленностью, которые можно использовать для лечения инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после операции удаления зуба, в частности, альвеолита челюстей.

Список литературы

1. Абдышев, Т.К. Ретроспективное изучение причин развития альвеолита / Т.К. Абдышев, А.М. Ешиев // Молодой ученый. – 2015. – № 11. – С. 615-618.
2. Васильченко Г.А., Иорданишвили А.К. Анализ теорий затруднённого прорезывания зубов // Экология и развитие общества.– 2015.– № 2 (13). – С. 101 – 102.
3. Вагнер, В.Д. Зависимость качества жизни пациентов, обращающихся за стоматологической помощью, от нозологической формы заболевания / В.Д.Вагнер, М.В. Пешков, К.Г.Гуревич // Клиническая стоматология. – 2015. – № 4 (76) . – С. 58-59.
4. Валентиенко, А.В. Анализ осложнений воспалительного характера, возникающих при удалении зубов / А.В. Валентиенко, О.Е. Реутский // Медицинский вестник МВД. – М., 2013. –№1. – С. 79-80.
5. Гринин, В. М. Стоматологический статус пациентов, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре / В. М. Гринин, Д. С. Кабак, В. Д. Вагнер [и др.] // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3. – С. 83-85.
6. Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Балин Д.В. Репаративный остеогенез: инновационный подход к его оптимизации // Экология и развитие общества. – 2013. – № 4 (9). – С. 74–75.
7. Иорданишвили А.К., Пономарёв А.А., Гайворонская М.Г., Коровин Н.В. Частота и структура осложнений после удаления зубов мудрости верхней челюсти // Институт стоматологии – 2015. – № 4 (69). – С. 49 – 51.
8. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология. – СПб.: Изд-во «Человек», 2015. – 240 с.
9. Прозорова, Н.В. Частота распространенности альвеолита у пациентов стоматологического профиля на амбулаторном приеме / Н.В. Прозорова, К.Е. Мамыкин

// В сборнике: Стоматология: красота и здоровье сборник материалов международного научного е-симпозиума. под редакцией А.В. Анохиной. – 2015. – С. 8-14.

10. Раад, З.К. Щадящая методика удаления корней зубов // Институт стоматологии. – 2018. – № 4. – С. 70-71.

11. Dodson, T. Prevention and treatment of dry socket / T. Dodson. – Text : visual // Evid Based Dent. – 2013. – Vol.14. – P. 13-14

12. Fernandes, G.J. Prevention of Alveolar Osteitis. A Case Report and Review of Literature / G.J. Fernandes, M.N. Hatton // N Y State Dent J. – 2016. – №82. – P.21-25

13. Supe, N.B. Efficacy of Alvogyl (Combination of Iodoform + Butylparaminobenzoate) and Zinc Oxide Eugenol for Dry Socket / N.B. Supe [et al.] // Ann Maxillofac Surg. – 2018. – № 8(2). – P. 193-199.

14. Tarakji, B. Systemic review of dry socket: aetiology, treatment and prevention / B. Tarakji, L.A. Saleh, A. Umair [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. 9. – P.10-13.

15. Teshome, A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis // BMC Oral Health. 2017. Vol. 17. N 1. P. 82.

Сведения об авторах

Иорданишвили Андрей Константинович, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СПбМСИ, д-р мед. наук, проф., Санкт-Петербургский медико-социальный институт, г. Санкт-Петербург, Россия. +79818170975, gimnazzzt@gmail.com

Лысков Никита Вадимович, внешний аспирант кафедры ЧЛХ и хирургической стоматологии ВмедА имени С.М.Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия. +79284700182, gimnazzzt@gmail.com

УДК 616.528-07

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МАЛОМОБИЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Лунёва Ю.А.³, Солдатова Л.Н.¹, Иорданишвили А.К.^{2,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург,

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ ЧОУ ВО «Санкт – Петербургский медико–социальный институт», г. Санкт-Петербург

Аннотация. Представлена комплексная оценка санитарно-гигиенических знаний в области профилактики стоматологических заболеваний и проведен анализ доступности выбора индивидуальных средств гигиены полости рта у инвалидов по зрению. Исследован уровень социальной интеграции незрячих и слабовидящих категорий граждан. Особое внимание уделено ожидаемым результатам и социальным эффектам действующих законодательных проектов в области адаптации социальной интеграции и повышения уровня качества жизни инвалидов по зрению на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: санитарно-гигиенические знания, охрана здоровья, профилактика стоматологических заболеваний, инвалиды по зрению, инвалиды, незрячие, слабовидящие, интеграция, качество жизни.

A MODERN APPROACH TO THE PREVENTION OF DENTAL DISEASES IN PEOPLE WITH LIMITED OF DIFFERENT AGES

Luneva Yu.A.³, Soldatova L.N.¹, Jordanishvili A.K.^{2,3}

¹First St. Petersburg State Medical University named after Akad. I.P. Pavlova, St. Petersburg,

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St.Petersburg

³CHOU VO "St. Petersburg Medical and Social Institute", St. Petersburg

Abstract. The article presents a comprehensive assessment of sanitary and hygienic knowledge in the field of prevention of dental diseases and analyzes the availability of individual oral hygiene products for visually impaired people. The level of social integration of blind and visually impaired categories of citizens is studied.

Special attention is paid to the expected results and social effects of existing legislative projects in the field of adaptation, social integration and improving the quality of life of visually impaired people in the Russian Federation.

Keywords: sanitary and hygienic knowledge, health protection, prevention of dental diseases, visually impaired, disabled, blind, visually impaired, integration, quality of life.

Введение. По данным Международного агентства по профилактике слепоты, примерно у 284 миллиона человек есть проблемы со зрением различной этиологии, из них около 39 миллионов являются незрячими. Болезни глаз установлены более чем у 19 миллионов детей [1].

Инвалидность по зрению является не только медицинской, но и одной из важнейших социальных проблем во всем мире. Большинство европейских стран давно пропагандируют равенство людей с ограниченными возможностями и считают их полноправными членами общества [2]. Совокупность всех этих факторов дала возможность инвалидам участвовать в социальной жизни и занимать полноценную гражданскую позицию среди здоровых людей [3].

Обеспечение социального равенства среди людей с ограниченными возможностями представляет собой одну из важнейших задач в современном обществе [4].

В социологии интеграция рассматривается как процесс, результатом которого является достижение единства и целостности, согласованности внутри системы, основанной на взаимосвязи отдельных специализированных элементов [5].

Сложный и многогранный процесс социальной интеграции напрямую связан с социализацией и адаптацией. Однако первостепенную важность представляет реабилитация без которой просто невозможна социальная интеграция [6]. Основной целью реабилитации инвалидов является, по определению всемирной организации здравоохранения, их социальная интеграция [7].

Цель работы. Оценить санитарно-гигиенические знания в области профилактики стоматологических заболеваний и провести анализ доступности выбора индивидуальных средств гигиены полости рта у инвалидов по зрению.

Материалы и методы. Нами проведено устное анкетирование с регистрацией полученных данных среди инвалидов по зрению в области санитарно-гигиенических

знаний профилактики стоматологических заболеваний, а также проведен анализ доступности выбора индивидуальных средств гигиены полости рта.

Выделяют две основные группы лиц с нарушением зрения: слепые и слабовидящие.

Слепые или незрячие характеризуются полным отсутствием зрительных ощущений, тем не менее, у них остается светоощущение или остаточное зрение. Кроме того, у данной категории наблюдается сужение поля зрения с остротой зрения до 0,08. Слабовидящие – это лица с нарушениями зрения, имеющие остроту зрения от 0,05 до 0,2, которые могут иметь отклонения в состоянии зрительных функций.

По данным ВОЗ, в настоящее время, в мире насчитывается более 35 млн. слепых. По оценкам экспертов ООН, инвалиды в среднем составляют 10% от общей численности населения во всем мире, и они относятся к группам особого риска. Инвалидность наряду с показателями заболеваемости отражает уровень здоровья и социально-экономического развития общества [8]. Основными причинами слепоты и слабовидения являются глаукома, миопическая болезнь, травмы глаза, заболевания сетчатки, зрительного нерва и заболевания хрусталика [9, 10].

Третья группа инвалидности характеризуется утратой зрительных способностей до 60 %. При этом пациенту необходимы специальные приспособления для осуществления обычных действий, но способность к самообслуживанию сохранена в полном объеме.

При второй группе инвалидности степень утраты зрительных способностей может достигать 90%, а пациенту с выраженными нарушениями деятельности необходима помощь окружающих.

Первая группа инвалидности предполагает степень утраты зрительных способностей более 90% и характеризуется тяжелыми поражениями анализатора.

Гигиеническое воспитание в данной области включает в себя санитарно-просветительную работу и обучение методам гигиены полости рта, но существующие организационные и методические технологии не рассчитаны на реализацию соответствующих программ первичной профилактики основных стоматологических заболеваний у деградированных категорий населения, для которых применение данных образовательных технологий неэффективно.

Результаты исследования. По данным Росстата, в 2017 году среди 12,261 млн. инвалидов, 10,7% составляют инвалиды I группы, 48,3% – II группы, 35,8% – III группы, 5,2% было выявлено детей-инвалидов.

В 2018 году было зарегистрировано 12,111 млн. инвалидов, из них 12,1% составили инвалиды I группы, 45,8% – II группы, 36,7% – III группы, 5,4% было выявлено детей-инвалидов.

В 2019 году среди 11, 947 млн. инвалидов было выявлено 12,0% инвалидов I группы, 44,8% – II группы, 37,6% – III группы, 5,6% было выявлено детей-инвалидов.

Структура и динамика инвалидизации в 2017, 2018, 2019 гг. представлена на рисунке 1.

Анализируя, структуру и динамику инвалидности с 2017 г. по 2019 г., отмечается отсутствие существенных изменений в количестве инвалидов I группы, незначительное увеличение среди инвалидов III и снижение количества инвалидов

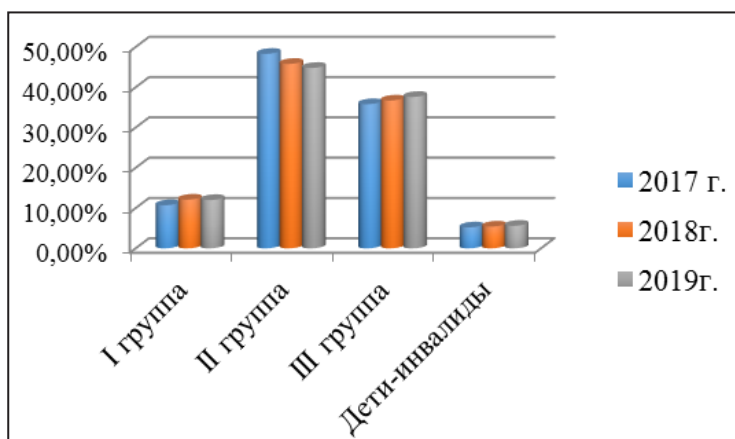


Рис. 1. Структура и динамика инвалидизации в 2017, 2018, 2019 гг.

II группы на 3,5%, что свидетельствует о положительной характеристике работы государственных служб и качественном подборе ИПРА.

Изучение результатов анкетирования выявило количество пациентов, не проводящих ежедневный гигиенический уход за полостью рта (68,4%), регулярно чистивших зубы один раз в день (21,2%), с двукратной / трехкратной частотой чистки зубов (10,4%).

Было выявлено количество респондентов, которые при выборе зубной пасты руководствовались рекомендациями стоматолога (9,2%), советами окружающих (64,3%), следовавших рекламе (26,5%).

Определено количество пациентов по периодичности посещения стоматолога. Некоторые респонденты предпочитали не откладывать очередной визит к врачу (7,1%), количество граждан, посещавших врача редко, один раз в два-пять лет (32,8%) и вообще не обращающихся к врачу (60,1%).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дополнительной подготовки профессионалов с учетом физических и психологических особенностей пациентов данной категории.

На рисунке 2 представлены результаты анкетирования респондентов в области доступности выбора индивидуальных средств гигиены полости рта. Нами были проведены исследования в I, II и III группе инвалидов.

Полученные результаты показали, что возможность самостоятельного выбора индивидуальных средств гигиены сохраняется у инвалидов III группы, крайне затруднительна у инвалидов II группы ввиду мелкого шрифта на упаковке и практически невозможна среди инвалидов I группы (92,3 % граждан).

Таким образом, несмотря на проведенную глобальную работу государственного аппарата в сфере создания доступной среды, в вопросах бытового обеспечения сохраняются нерассмотренные аспекты. Предлагаемый ассортимент товаров и услуг в большей мере рассчитан на «здоровых» людей и не адаптирован для категории граждан с ограниченными возможностями.

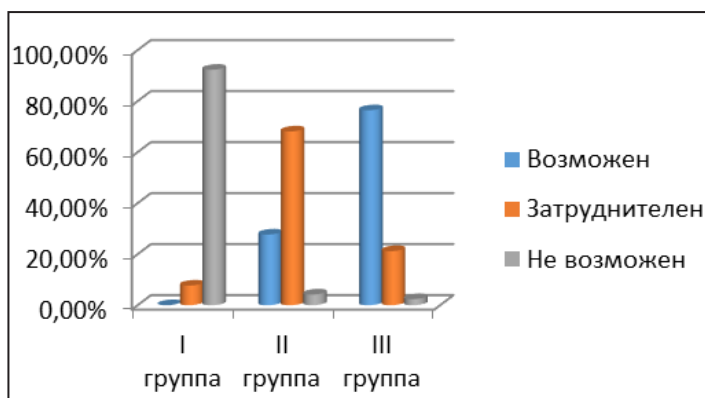


Рис.2. Доступность самостоятельного выбора индивидуальных средств гигиены полости рта

Более того, было выявлено, что оказание комплексной стоматологической помощи не является персонифицированным. Полученные данные показали, что врачи, будучи основными участниками в улучшении качества жизни пациентов, имеют низкий уровень влияния, что свидетельствует о необходимости проведения специальных стоматологических образовательных программ со смежными специалистами для формирования персонифицированного подхода к лицам с ограниченными возможностями.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: – http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/
2. Башаев С. В. Проблемы социальной адаптации лиц с ограниченными возможностями здоровья в современном обществе / С. В. Башаев, В. В. Горелик // Международный научно-исследовательский журнал. — 2016. — № 4 (46) Часть 7. — С. 131—134. doi: 10.18454/IRJ.2016.46.155
3. Дементьева Н.Ф. «Социальная работа с семьей ребенка с ограниченными возможностями» /Н. Ф. Дементьева, Г. Н. Багаева, Т. А. Исаева// Институт социальной работы, М., 1996 г.
4. Заборова Е.Н. Социологический анализ городского социального пространства // Автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. социол. наук. Екатеринбург, 2007. 38 с
5. Иорданишвили, А.К. Особенности психофизиологического статуса молодых людей, страдающих зубочелюстными аномалиями и проходящих ортодонтическое лечение / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова // Журнал «CATHEDRA». – 2016. – № 57. – С. 76–78.
6. Солдатова, Л.Н. Социальный аспект профилактики стоматологических заболеваний у детей / Л.Н. Солдатова, М.А. Зуйкова, А.К. Иорданишвили // Российская стоматология. – 2019. № 12(2). С. 31-36.
7. Шустеров Ю.А., Бижанова А.С. Инвалидность вследствие заболеваний органа зрения // Медицина и экология. 2007. №3 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/invalidnost-vsledstvie-zabolevaniy-organa-zreniya> (дата обращения: 23.10.2020).
8. Мустафина Ж. Г. Слепота и слабовидение по данным населения Алматинской

области /Ж. Г. Мустафина, Б. С. Бейсенбаева, Н. С. Кенжебаев //Современные проблемы офтальмологии. – Алматы, 2000. – С. 12 – 13.

9. Билялова А. Н. Некоторые сосудистые заболевания органа зрения (по данным КазНИИГБ) //Актуальные вопросы офтальмологии. – Алматы, 1998. – С. 101 – 103.

10. Волков В. Ф. Структура и динамика инвалидности по данным областной конфликтной ВТЭК //Актуальные вопросы офтальмологии. – Алматы, 1998. – С. 237 – 238

Сведения об авторах

Иорданишвили Андрей Константинович, д.м.н., профессор, начальник Центра стоматологического образования, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» г. Санкт – Петербург, заведующий кафедры хирургической стоматологии и челюстно – лицевой хирургии СПбМСИ , профессор кафедры ЧЛХ и хирургической стоматологии ВМА им. С.М. Кирова, профессор кафедры ортопедической стоматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

Солдатова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, старший преподаватель кафедры ЧЛХ и хирургической стоматологии ВМА им. С.М. Кирова

Лунёва Юлия Андреевна, заместитель начальника Центра стоматологического образования СПбМСИ; Yuliya.lunyova.st@gmail.com

УДК: 616.724-06-08:612.76-07

ОЦЕНКА ПОСТУРАЛЬНОГО БАЛАНСА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Нестеров А.М., Цымбалов Э.Е., Никулина М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Аннотация. Введение. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) – мультифакторное заболевание, требующее междисциплинарного подхода в диагностике и лечении. Многочисленные исследователи показали взаимосвязь между функциональным состоянием височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и опорно-двигательного аппарата. **Цель.** Анализ стабилметрических показателей постурального баланса в функциональных окклюзионных пробах у пациентов с ДВНЧС и их изменения после однократной коррекции соматических дисфункций (СД). **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии СамГМУ в ГБУЗ СО «ССП №3» и в ООО СК «Гармония прикуса» г. Самара. Для анализа клинической картины использовалась междисциплинарная диагностическая карта (МДК). Функциональные пробы проводились на стабилметрической платформе

«Стабилан – 01-2». Оценивали смещение общего центра давления (ЦД) во фронтальной и сагиттальной плоскостях – $Mo(x)$, $Mo(y)$, мм в тесте Ромберга с закрытыми глазами. **Результаты и их обсуждение.** Изменение пострурального баланса в функциональных окклюзионных пробах наглядно демонстрирует взаимосвязь прикуса и осанки. Коррекция СД приводит к изменению как стабилметрических показателей, так и влияния прикуса на постануру. **Заключение.** Установлено, что наиболее часто встречающиеся жалобы у пациентов с ДВНЧС являются нетипичными для стоматологического приема. Уменьшение влияния экстраокклюзионных факторов после коррекции соматических дисфункций привело к улучшению постануры во всех пробах. Значительные изменения показателей функциональных проб в сагиттальной плоскости позволяют рекомендовать стабилметрическую сагиттальную плоскость для оценки окклюзионного фактора при диагностике и на этапах лечения пациентов с ДВНЧС.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, стабилметрия, остеопатия, соматическая дисфункция.

EVALUATION OF POSTURAL BALANCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Nesterov A.M., Tsymbalov E.E., Nikulina M.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara

Abstract. Introduction. Syndrome of pain dysfunction of temporomandibular joint is a multifactorial disease that requires the interdisciplinary approach. Many researches have shown the relationship between functional condition of temporomandibular joint (TMJ) and musculoskeletal system. **The aim** of the study is analysis of stabilometric indicators of postural balance with functional occlusal samples in patients with temporomandibular disorders (TMD) and their changes after single osteopathic correction of somatic dysfunction (SD). **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of Department of Prosthetic Dentistry of Samara State Medical University and DC «Garmonya prikusa». The Interdisciplinary diagnostic card was used to analyze the clinical picture. Functional samples were carried out by stabilometric platform «Stabilan-01-2». We have evaluated the displacement of the general center of pressure in the frontal and sagittal planes $Mo(x)$, $Mo(y)$, mm, in the Romberg sample with closed eyes. **Results.** The change of postural balance in functional occlusal tests have demonstrated the relationship between bite and posture. The correction of SD and the involvement of specialist have led to changes of postural indicators. **Conclusion.** It has established that the most common complaints are atypical for a dental appointment. A decrease in the influence of extra-occlusal factors led to the posture improvement in all samples after the correction of SD. Significant changes of functional tests in the sagittal plane make it possible to recommend a stabilometric sagittal plane to evaluate the occlusive factor at the stages of diagnosis and treatment of TMD. **Keywords:** Temporomandibular joint, stabilometry, osteopathy, somatic dysfunction.

Введение

Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) занимает ведущую позицию среди наиболее распространенных функциональных нарушений челюстно-лицевой области и отмечается от 21,1 до 99% населения [1, 2].

Многочисленные исследователи показали взаимосвязь между состоянием височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и опорно-двигательного аппарата [3-6].

Функциональные нарушения приводят к перенапряжению нейромышечной

системы, которая в свою очередь может привести к дисгармонии как в стоматогнатической системе, так и наоборот [7].

Пациенты с ДВНЧС чаще всего обращаются к стоматологу и предъявляют жалобы на боль и ограничения при открывании и закрывании рта, шумовые явления в области ВНЧС, сжимание зубов и их скрежет [8,9]. В арсенале врача-стоматолога имеются многочисленные методы локальной диагностики функционального состояния структур челюстно-лицевой области (ЧЛО) [10, 11]. Однако, они лишь констатируют наличие нарушений, но не связывают это состояние с процессами, происходящими в организме в целом [12, 13]. Стабилометрическое исследование, которое обычно применяется для оценки вестибулярного и опорно-двигательного аппарата (ОДА) дает возможность проводить оценку ОДА в зависимости от состояния зубочелюстной системы. Стабилометрический комплекс «Стабилан-01-2» позволяет оценить постуральный баланс и его изменения, влияние как окклюзионных функциональных проб на позу, так и соматических дисфункций на ВНЧС.

Стоматологическое вмешательство в зубочелюстную систему (ЗЧС), проведенное без учета глобальных процессов, происходящих в организме, может привести к срыву адаптации [14,15]. При этом, признаки декомпенсации появляются не сразу и нередко в удаленных от зубочелюстной регионах тела. Именно поэтому диагностика и лечение дисфункциональных состояний ВНЧС, является актуальной задачей, требующей междисциплинарного подхода.

Цель исследования. Анализ стабилометрических показателей в функциональных окклюзионных пробах у пациентов с ДВНЧС и изменения постурального баланса после коррекции соматических дисфункций.

Материалы и методы.

Дизайн исследования: контролируемое проспективное.

Место проведения. На кафедре ортопедической стоматологии СамГМУ в ГБУЗ СО «ССП №3» и в ООО СК «Гармония прикуса» г. Самара.

Характеристика участников. Участие приняло 28 пациентов от 25 до 42 лет (17 женщин, 11 мужчин) с ДВНЧС. К обследованию не допускались пациенты с нарушенной целостностью зубных рядов.

Описание медицинского вмешательства. Для анализа клинической картины использовалась междисциплинарная диагностическая карта (МДК), разработанная нами.

Стоматологический диагноз ставили на основании общеклинических методов исследования: жалобы, анамнез, внутриротовые признаки окклюзионной дисгармонии, пальпация мышц челюстно-лицевой области.

Для изучения постурального баланса использовали стабилометрическую платформу с биологической обратной связью (БОС) «Стабилан-01-2» (Рис.1) фирмы «ОКБ «РИТМ», (г. Таганрог), представляющий собой комплекс технических и программно-методических средств на основе компьютерной стабиллографии для диагностики нарушения функции равновесия, реабилитации двигательных координационных расстройств и профессионального отбора.

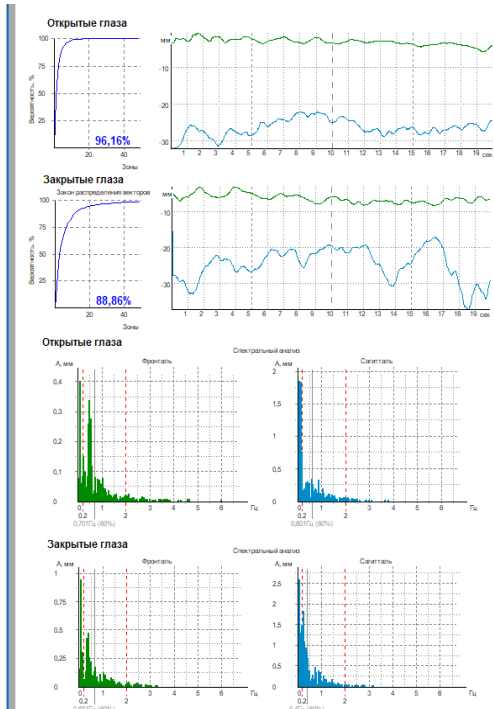
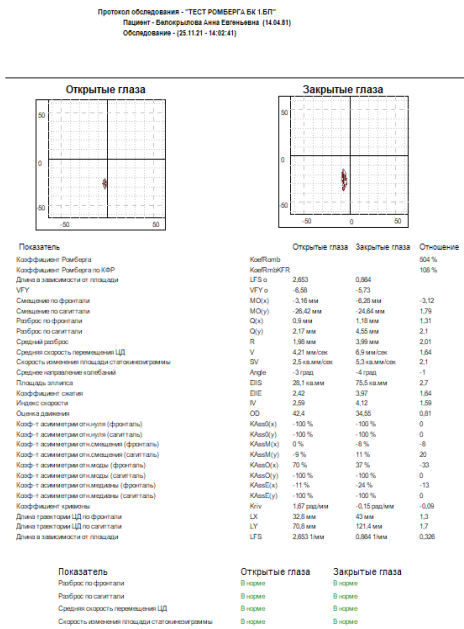
Для оценки постурального баланса были использованы стабилометрические показатели теста Ромберга: смещение общего центра давления (ЦД) во фронт-



Рис.1. «Стабилан-01-2» фирмы «ОКБ «РИТМ», (г. Таганрог).

тальной – $Mo(x)$ и сагиттальной плоскостях – $Mo(y)$ (Рис.2). Анализировали в функциональных пробах покоя нижней челюсти и привычного смыкания зубов с закрытыми глазами. Каждый пациент обследовался двукратно – до и после коррекции СД врачом-остеопатом, кинезиологом.

Результаты и их обсуждение. Установлены наиболее часто встречающиеся симптомы у пациентов с ДВНЧС: головная боль, чувствительность зубов, позиционные нарушения осанки (таб.1). Болезненность при пальпации мышц: обеих крыловидных, грудино-ключично-сосцевидной, трапециевидной (таб.2).



- Результаты пробы "Закрытые глаза"
1. Смещение по фронтальной плоскости не 3,12 мм вперед.
 2. Смещение по сагитальной плоскости не 1,79 мм вперед.
 3. Величина дна капабаны по фронтальной плоскости увеличилась в 1,31 раз, что соответствует норме.
 4. Величина дна капабаны по сагитальной плоскости увеличилась в 2,10 раз, что выше нормы в 1,40 раз.

Рис.2. Результаты исследования в тесте Ромберга с закрытыми глазами на стабиллоплатформе «Стабилан-01-2», в функциональной пробе физиологического покоя нижней челюсти, показатели $Mo(x)$, $Mo(y)$, пациент Б.

Таблица 1 – Наиболее часто встречающиеся симптомы

СИМПТОМЫ	N=28
Головная боль	16
Чувствительность зубов	16
Позиционные нарушения осанки	16
Нервозность и бессонница	14
Затруднения при жевании	14
Шумы в области сустава (щелчок, хруст, крепитация)	14

Таблица 2 – Болезненность при пальпации мышц ЧЛЮ

МЫШЦЫ	N=28
Латеральная крыловидная	22
Грудино-ключично-сосцевидная	20
Медиальная крыловидная	18
Трапецевидная	18
Височная	16

Наиболее частыми признаками окклюзионной дисгармонии у пациентов с ДВНЧС являются: скученное положение и стираемость передних зубов, деформация плоскости Шпее, клиновидные дефекты и абфракции (таб.3).

Таблица 3 – Наиболее часто встречающиеся признаки окклюзионной дисгармонии

ПРИЗНАКИ	N=28
Скученное положение нижних передних зубов	28
Деформация плоскости Шпее	20
Стираемость нижних передних зубов	20
Клиновидные дефекты и абфракции	20
Сужение зубных дуг	18
Несовпадение окклюзионных взаимоотношений зубных рядов	18

После коррекции соматических дисфункций, во всех функциональных пробах, стабилметрические показатели изменились и приблизились к референсным значениям. В пробе физиологического покоя нижней челюсти, во фронтальной плоскости, улучшились на 65%, а в сагиттальной – на 28% относительно исходных показателей. Положительные изменения в функциональной пробе смыкания зубов во фронтальной плоскости составили 59%, а в сагиттальной – 37% (таб.4).

Таблица 4 – Стабилметрические показатели теста Ромберга до и после коррекции СД

Результаты в функциональной пробе покоя нижней челюсти		
Показатели	До коррекции	После коррекции
Mo(x), мм	11,95	4,17
Mo(y), мм	39,15	28,26
Результаты в функциональной пробе смыкания зубов		
Mo(x), мм	11,32	4,69
Mo(y), мм	34,95	21,99

При смыкании зубов, до и после коррекции СД, улучшаются стабилметрические показатели в сагиттальной плоскости. Улучшение постурального баланса при смыкании зубов, говорит об адаптационной роли зубочелюстной системы.

Во фронтальной плоскости, стабилметрические показатели проб физиологического покоя нижней челюсти и привычного смыкания зубов в наименьшей степени подвержены изменениям в результате коррекции СД.

Заключение

Установлено, что наиболее часто встречающиеся жалобы у пациентов с ДВНЧС являются нетипичными для стоматологического приема. Уменьшение влияния экстраокклюзионных факторов после коррекции соматических дисфункций привело к улучшению постуры во всех пробах. Значительные изменения постуральных показателей функциональных окклюзионных проб в сагиттальной плоскости позволяют рекомендовать стабилметрическую сагиттальную плоскость для оценки окклюзионного фактора при диагностике и на этапах лечения пациентов с ДВНЧС.

Список литературы

1. Данилова М.А. и др., 2021; Данилова М.А., Ишмурзин П.В. Прогнозирование развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с зубочелюстными аномалиями // Пермский медицинский журнал. 2021. №3.
2. Орешака О.В. и др., 2019; Эпидемиология заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / О. В. Орешака, Е. А. Дементьева, А. В. Ганисик, А. М. Шаров // Клиническая стоматология. – 2019. – № 4(92). – С. 97-99.
3. Мартюшева М. В., Щеколова Н. Б., Асташина Н. Б. Обоснование необходимости оценки клинико-функционального состояния опорно-двигательной системы у пациентов с патологией височнонижнечелюстного сустава // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №. 9. – С. 86-89.
4. Н. Д. Сорокина, С. С. Перцов, Ю. А. Гиева, Г. В. Селицкий, А. С. Зангиева Взаимосвязь постуральных нарушений с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и состоянием других систем организма // ВНМТ. 2019. №2.
5. Govindaraj A., Dinesh S. P., Sirengalakshmi M. Relationship between temporomandibular joint problem and malocclusion-An awareness survey among dental students and dentists //Drug Invention Today. – 2019. – Т. 11. – №. 2.;
6. Greenbaum T. Et al. Relationship between specific temporomandibular disorders and impaired upper neck performance //European journal of oral sciences. – 2020. – Т. 128. – №. 4. – С. 292-298.
7. Perez-Belloso A.J. et al., 2020 Pérez-Belloso A. J. Et al. Influence of Dental Malocclusion on Body Posture and Foot Posture in Children: A Cross-Sectional Study // Healthcare. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020. – Т. 8. – №. 4. – С. 485.
8. Slavicek R., Slavicek R. The Masticatory Organ: Functions and Dysfunctions. – Klosterneuburg: Gamma Med.-viss. Fortbildung-AG, 2009. – 544 с.
9. Галимуллина В. Р., Лебедев С. Н., Брагин А. В. Распространенность и структура клинических проявлений дисфункции височно-нижнечелюстного сустава //Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16. – №. 2. – С. 11-16.
10. Климова Т. Н. И др. Электромиографический мониторинг жевательных мышц в диагностике и лечении дисфункции височно-нижнечелюстного сустава //Актуальные вопросы стоматологии. – 2018. – С. 180-184.

11. Косых Б.А. и др., 2019; Косых Б. А., Ежицкий П. М. Использование метода аксиографии в диагностике заболеваний височно-нижнечелюстного сустава // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2019. – Т. 9. – №. 7. – С. 300-300.

12. Белоусова К. С., Зубкова А. А. Этиология дисфункциональных нарушений в височно-нижнечелюстном суставе // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – №. 3. – С. 36-36.

13. Абдурахманова М. Ш. И др. Аналитическая оценка современных методов диагностики височно-нижнечелюстных расстройств // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2020. – №. 4. – С. 74-82.

14. Mishra S. K., Somkuwar S., Chowdhary R. Occlusion and Temporomandibular Joint Disorders // Temporomandibular Joint Disorders. – Springer, Singapore, 2021. – С. 133-143.

15. Somsak Mitirattanakul et al., 2018 Mitirattanakul S., Jariyasakulroj S. Dental treatment as perceived etiology of temporomandibular disorders // *cranio®*. – 2020. – Т. 38. – №. 2. – С. 109-114.

Сведения об авторах

Нестеров Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии СамГМУ, Самара, Россия, e-mail: nesterov003@rambler.ru

Цымбалов Эдуард Ефимович, кандидат медицинских наук, главный врач стоматологической клиники «Гармония прикуса», ассистент кафедры ортопедической стоматологии СамГМУ, Самара, Россия, e-mail: garmoniyaprikusa@yandex.ru

Никулина Мария Андреевна, старший лаборант кафедры ортопедической стоматологии СамГМУ, Самара, Россия, e-mail: nik-mf@yandex.ru

УДК 616.624-06

ХИРУРГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ УСТРАНЕНИЯ РЕЦЕССИЙ ДЕСНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Солдатов В.С.

Стоматологический центр «Альфа-Дент» г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В работе даны основные понятия патологических процессов в мягких тканях пародонта, классификация биотипов пародонта, раскрыты основные и наиболее частые причины, приводящие к возникновению мукогингивальных проблем, а также особенности диагностики по данным литературных источников. Приведены наиболее эффективные способы их лечения и методики восстановления объема тканей вокруг естественных зубов.

Ключевые слова: пародонт, рецессия десны, мукогингивальная хирургия, биотип, вестибулярная пластинка, кератинизированная десна.

**SURGICAL ASPECT OF RECEDING GUMS ELIMINATION
(LITERATURE REVIEW)***Soldatov V.S.*

Head dentist of "Alfa-Dent", St.Petersbur, Russia

Abstract. The paper gives the basic concepts of pathological processes in periodontal soft tissues, the classification of periodontal biotypes, reveals the main and most common causes leading to mucogingival problems, also diagnostic features according to literary sources. The most effective methods of their treatment and methods of restoring the volume of tissues around natural teeth are given.

Keywords: parodontium, receding gum, mucogingival surgery, biotype, vestibular plate, keratinized gum.

Введение. На сегодняшний день заболевания пародонта достаточно широко распространены и весьма разнообразны. Гингивит, пародонтит и рецессия десны распространены повсеместно и охватывают, в большей или меньшей степени, почти все население планеты [2, 8, 19]. Среди взрослых людей Российской Федерации рецессия десны встречается в 12,1% случаев и чаще выявляется у женщин 15,2%, чем у мужчин (9,4%). Наиболее часто рецессия десны встречается у лиц среднего (12,4%), пожилого (19,4%) и старческого (15,4%) возраста. У лиц молодого возраста рецессия встречается сравнительно редко в 6,3% случаев. Во всех возрастных группах чаще встречается локализованная форма рецессии десны. Генерализованная форма рецессии десны выявляется крайне редко, главным образом, у лиц пожилого возраста и старческого возраста [7, 10, 13]. Рецессию десны относят к морфологически обусловленным изменениям, спровоцированным различными внешними причинами как, например, неправильной гигиеной полости рта или функциональной перегрузкой [2, 9, 20]. Потери зубов из-за рецессии десны, как правило, не происходит, однако пациентов могут беспокоить гиперчувствительность зубов и нарушение эстетики. При увеличении объема рецессии до уровня подвижной слизистой оболочки становится затруднительной полноценная гигиена полости рта, что приводит к развитию воспаления [3, 5, 22]. Рецессиям десны и развивающимся в результате эстетическим недостаткам на протяжении многих лет не уделялось должного внимания в научной литературе, а их лечением практически не занимались [4, 121, 24]. В последние десятилетия рецессия десны становится все более распространенным явлением. Для современного человека понятие красоты включает в себя и безупречную улыбку [2, 14, 21]. Повысился спрос на эстетические процедуры в стоматологии, что привело к появлению множества новых методик для устранения мукогингивальных проблем. Ожидается что встречаемость этой патологии в будущем только увеличится, особенно у людей молодого возраста [6, 9, 16].

Цель работы – анализ научных публикаций, посвященных результатам хирургического лечения пациентов с рецессиями десны.

Материалы и методы. Данные отечественных и зарубежных литературных источников за последние более чем двадцать лет.

Результаты исследования. Рецессия десны – потеря уровня десны, без клинически

видимых признаков воспаления, сопровождающаяся уменьшением её объема в апикальном направлении [ВОЗ, 2000; Ланге, 1998; Newman, 1996 и др.]. Говоря простым языком, рецессия десны – это уменьшение объема мягких тканей в области одного или нескольких зубов, сопровождающееся оголением шеек и корней зубов. Она может возникать в области одного зуба и носить локальный характер, а может быть в области многих зубов или всего зубного ряда. Десневая рецессия не является отдельным заболеванием, а скорее симптомом, морфологическим проявлением (или исходом) других патологических процессов или состояний. Частота ее возникновения у детей не превышает 8%, а у людей после 50 лет приближается к 100%, что позволяет говорить о важной роли физиологических процессов старения в этиологии рецессий. Увеличивается регистрация рецессий в индустриально развитых странах, что можно объяснить более частым обращением за стоматологической помощью, в том числе ортодонтической, и заинтересованностью пациентов в устранении дефекта [7, 17].

Факторы, влияющие на возникновение рецессий, делятся на несколько групп: *анатомо-топографические факторы* (тонкая вестибулярная пластинка и выраженная проминенция корней зубов; мелкое преддверие полости рта, дефицит зоны прикрепленной кератинизированной десны и ее тонкий биотип). Исследованиями Е.А. Горбатовой показано, что большое значение в возникновении рецессии десны имеет не собственно ширина прикрепленной десны, а соотношение величин прикрепленной и свободной десен; *травматические факторы* (хроническая механическая травма, в частности, средствами гигиены полости рта при их неправильном использовании, вредные привычки, неправильное использование зубочисток, сосание языка, а также его переднее положение (инфантильный тип глотания), жевание табака и других агрессивных для слизистой субстанций (бетель, наст и др.). В последнее время возросла травмирующая роль пирсинга (губы, язык); *окклюзионные факторы* (окклюзионная перегрузка зубов, неправильное положение зуба в зубном ряду, патологии прикуса, деформации зубных рядов в результате частичной потери зубов). При хронической травме происходит воронкообразное расширение периодонтальной связки, резорбция краевой кости и формирование дегисценции. Таким образом, окклюзионные факторы – это опосредованные травматические; *воспалительные факторы* (длительное вялотекущее воспаление или агрессивные быстро прогрессирующие (особенно ювенильная форма) пародонтиты); *ятрогенные факторы* (травматическое удаление соседних зубов, ожоги мышьяковистой пастой, травмы борами, формирование нависающего края коронки или пломбы, ретракция десны, ортопедическое лечение с использованием штифтов и культовых вкладок, операции на пародонте и ортодонтическое лечение). Стоит сказать, что ятрогенными все эти факторы называются условно, а по своей сути являются травматическими. Исходя из всего выше сказанного, можно заключить, что рецессия десны – полиэтиологическое состояние. Поэтому нельзя пренебрегать ни одним из указанных факторов и определять этиологию заболевания нужно, последовательно исключая каждый из них во время диагностики [11, 18, 25].

В 1985-ом году P.D. Miller сформулировал классификацию рецессий десны, используемую до сих пор:

I класс — рецессия в пределах свободной десны. Потеря десны и/или кости в межзубных промежутках отсутствует (подкласс А — узкая, подкласс Б — широкая).

II класс — рецессия в пределах прикрепленной десны. Потеря кости и/или десны в межзубных промежутках отсутствует (подкласс А — узкая, подкласс Б — широкая).

III класс — рецессия II класса сочетается с поражением апроксимальных поверхностей (подкласс А — без вовлечения соседних зубов, подкласс Б — с вовлечением соседних зубов). При этом десна в межзубных промежутках находится апикальное цементно-эмалевого соединения, но корональное десневого края с вестибулярной поверхности зуба.

IV класс — Потеря десны и кости в межзубных промежутках — циркулярная (подкласс А — у ограниченного количества зубов, подкласс Б — генерализованная горизонтальная потеря десны) [21].

Леус П.А. и Казеко Л.А. определяют рецессию как прогрессирующее смещение десневого края в апикальном направлении с одновременным оголением шейки и корня зуба. В 1993 году авторы предложили клиническую классификацию рецессии десны. При этом выделяется 3 типа рецессий: Травматическая рецессия (локализованная, генерализованная); Симптоматическая рецессия (локализованная, генерализованная, системная); Физиологическая рецессия (системная).

По степени тяжести выделяется: легкая (до 3 мм); средней тяжести (3–5 мм); тяжелая (6 и более мм). Также рекомендовано различать 2 типа рецессии: видимую и скрытую. Видимая рецессия может быть определена врачом как расстояние от эмалево-цементной границы до десневого края (высота рецессии) и расстояние между вертикальными краями рецессии на уровне эмалево-цементной границы (ширина рецессии). Скрытая рецессия обнаруживается только при зондировании [1, 23].

Наличие рецессии не является прямым показанием к ее устранению. Только косметические требования пациента или сочетание с другими проблемами определяет необходимость хирургического вмешательства. Показаниями для устранения рецессии являются: эстетические требования пациента, гиперчувствительность зубов, подготовка к ортопедическому и ортодонтическому лечению, высокий риск развития кариеса корня, прогрессирующие рецессии.

Локально исследование рецессии включает в себя ряд параметров, которые необходимо заносить в историю болезни пациента или специальную форму. Глубина рецессии измеряется от эмалево-цементной границы до десневого края. Ширину рецессии измеряют по наиболее широкой ее части в области эмалево-цементной границы. Высота межзубного сосочка определяется по заполненности межзубного промежутка. Состояние костной ткани определяется по прицельному снимку. Определяющим при планировании операции является зона кератинизированной десны вокруг рецессии. Различают толстый и тонкий десневой биотипы. Тонкий биотип — 1,75 мм и менее. При таком биотипе требуется не только закрыть рецессию, но и увеличить толщину тканей. Во фронтальном отделе надо помнить не только об устранении рецессии, но и воссоздании эстетики мягких тканей. В области премоляров и моляров нельзя недооценивать натяжение тканей мышцами щеки и небольшую

ширину кератинизированной десны. После проведенного лечения возможны два результата – репарация и регенерация периодонтальной связки и костной ткани. Регенерация – полное или частичное восстановление периодонтальной связки и костной ткани на оголенной поверхности корня. Наиболее желательными исходами операции считаются регенерация и образование соединительнотканного прикрепления. Формирование длинного эпителиального прикрепления – самый нестабильный во времени вид репарации, обычно возникает при осложненном заживлении. Спонтанное полное или частичное закрытие неглубоких (до 2 мм) рецессий первого класса можно наблюдать при создании зоны кератинизированной десны. На сегодняшний день это явление объясняется корональной миграцией эпителия. В зарубежной литературе этот феномен описывается как «greeping attachment», что дословно переводится как «наползающее прикрепление» [23, 25].

Все методы лечения подразделяются на хирургические и консервативные Н. Ergenstein и R. Borchard (2006). Хирургическое лечение: однослойные методы, двухслойные методы, направленная тканевая регенерация, дополнительные методики. Полнота закрытия оголенной поверхности корня будет зависеть от уровня костной ткани межзубных перегородок, а также характеристик самой рецессии. Играет роль и ширина рецессии – при значении до 4 мм возможно применение любого метода. Если таковая более 4 мм устранить ее возможно только с применением направленной тканевой регенерации.

Контроль гигиены – основное из условий, которое должно неукоснительно соблюдаться. Это касается любого метода лечения рецессии. Первым признаком травмы щеткой может быть Stillman's cleft – дефект десны в виде расщелины. Глубина расщелин порой бывает значительная, поэтому вначале рекомендуется провести консервативное лечение для их закрытия [18, 22].

Хирургические методы закрытия рецессий: 1. *Однослойные методики* (для закрытия корневой поверхности используют мягкие ткани, располагающиеся апикальнее или апроксимальнее рецессии. Существуют несколько основных техник: 1. Коронально-позиционированный лоскут (КПЛ). Слизистонадкостничный лоскут формируют с помощью двух параллельных верикальных разрезов, ограничивающих область операции. Эти разрезы ограничивают сосочки, которые будут смещены коронально. В области межзубных промежутков аккуратно стараются создать новые сосочки, так чтобы они соответствовали их будущей позиции. Оставшаяся часть сосочков подвергается дезэпителизации. Затем лоскут позиционируют на 1 мм корональнее цемента-эмалевого соединения. У основания лоскута надкостницу надсекают. Лоскут ушивают коронально обвивным швом вокруг шейки зуба, латерально используют одиночные швы. Условия проведения: ширина кератинизированной ткани апикальнее рецессии 4 мм и более, достаточная толщина десны, узкие и широкие мелкие рецессии. Не показан при тонкой десне, мелком преддверии полости рта, возможно уменьшение ширины кератинизированной десны. 2. Латерально позиционированный лоскут (проводят V-образный разрез и создают скошенный край раны в принимающей области. Край лоскута (область наложения шва) должен располагаться над костью. Проводят вертикальный разрез на расстоянии, по меньшей мере, в 1,5 раза превышающем ширину принимающей области. Разрез должен быть немного скошен

по направлению к принимающему ложу. Аккуратно, стараясь не повредить основания (т.е. кровоснабжения) лоскута, формируют слизисто-надкостничный или слизистый лоскут. Рекомендуется сформировать комбинированный лоскут – слизистый в области десны и слизисто-надкостничный в области альвеолярной слизистой. Лоскут располагают так, чтобы он полностью перекрывал дефект. При наличии натяжения лоскут при оттягивании губы или щеки необходимо провести дополнительное отсечение и откидывание лоскута у основания. Далее лоскут фиксируется узловыми швами, для профилактики смещения накладывают обвивной шов. Существуют модификация по Pennel et al. – косою ротируемый лоскут. Заключается в повороте лоскута на 90°. Условия проведения: на одном или двух зубах, узкие и мелкие рецессии первого и второго класса, глубокое преддверие полости рта, предпочтителен толстый десневой биотип. Недостатки: Необходимо достаточно большое количество кератинизированных тканей, техническая сложность, трудно предсказуемый результат, необходимо закрытие донорской зоны при использовании полнослойных лоскутов, трудности при лабиальном положении корня. 3. Двойной сосочковый лоскут. С обеих сторон зуба проводят два горизонтальных разреза параллельно цемнто-эмалевому соединению. Медиальный и дистальный вертикальные разрезы проводят по касательным соседних зубов и продлевают их за пределы слизисто- десневого соединения, не рассекая надкостницу. Выделенные сосочки перемещают к середине зуба. Суммарная ширина перемещаемых сосочков должна превышать ширину рецессии. Условия проведения: одиночная рецессия, широкая зона кератинизированных тканей в области межзубных сосочков, высокие сосочки. Недостатки: ограниченное применение из-за технической сложности. 4. Полулунный лоскут. Разрез следует изгибу десневого контура, не доходя до уровня кости, затем проводится внутрибороздковый разрез и через него проводится отслойка слизистого лоскута до полулунного разреза. Среднюю часть лоскута смещают коронально до уровня эмалево-цементной границы и подвергают давлению в течение 5 минут. Операция заканчивается наложением пародонтологической повязки. Условия проведения: достаточное количество кератинизированной десны вокруг рецессии, мелкие рецессии (2 – 3 мм). Недостатки: ограниченное применение (только мелкие рецессии). 5. Эпителизированный соединительнотканый трансплантат. Горизонтальные сосочковые разрезы выполняют под прямым углом к сосочкам выше уровня цемнто-эмалевого соединения с целью создания плотного сопоставления лоскутов. При невозможности – сосочки деэпителизируют. Далее формируют надкостничное ложе, которое должно распространяться во все направления на 4-6 мм. Полученный трансплантат помещают над оголенным корнем на уровне цементно-эмалевой границы. Условия проведения: трансплантат должен быть толщиной 1,5 – 2 мм, толщина неба минимум 3 мм. Недостатки: цвет трансплантата светлее окружающих тканей, 2 хирургические зоны, заживление донорского участка вторичным натяжением, возможно развитие некроза трансплантата (из-за нарушения кровоснабжения при глубоких и широких рецессиях).

II. Двухслойные методики (между первичным лоскутом и поверхностью корня помещается второй слой – соединительная ткань, полученная, как правило, с области твердого неба. Давно установлено, что подлежащая под слизистой

соединительная ткань является хорошим источником клеток для репопуляции эпителия и надежным источником для увеличения зоны кератинизированной десны. Забор аутотрансплантата проводится из зоны от первого моляра до резцов. В зависимости от вида получаемого трансплантата (с эпителиальной полоской или без) используются различные техники разреза [11, 13, 26].

III. Направленная тканевая регенерация. Направленной тканевой регенерацией (НТР) называют вмешательство, направленное на регенерацию утраченных структур пародонта путем избирательного воздействия на ткани. При НТР используются резорбируемые или нерезорбируемые барьерные мембраны для предупреждения врастания эпителия и соединительной ткани в область устранимого дефекта. Это способствует регенерации цемента, периодонта и альвеолярной кости. Вмешательство направлено на восстановление прикрепления, а не только на устранение дефекта. Наиболее распространенными материалами, используемыми для изготовления мембран, являются расширенный политетрафторэтилен (рПТФЭ), полимер гликолевой кислоты, полимер молочной кислоты и коллаген. Нерезорбируемые мембраны также изготавливают из титана. Показания к применению НТР: умеренная или значительная рецессия десны; тонкая слизистая неба; отказ пациента от использования дополнительного хирургического доступа. Методика проведения: поверхность корня тщательно очищается от зубных отложений, обрабатывается тетрациклиновой пастой. Проводятся два вертикальных разреза с сохранением сосочков, продолжающиеся за пределы слизисто-десневого соединения. Вертикальные разрезы соединяются внутрибороздковым, откидывается лоскут на 3 мм апикальнее края кости. Затем рассекают надкостницу и продолжают мобилизацию лоскута (расщепленного). Лоскут должен без натяжения закрывать рецессию. Мембране придается форма, позволяющая полностью закрыть рецессию. Мембрану смещают коронально до уровня цементно-эмалевого соединения и фиксируют к зубу резорбируемой нитью, располагая шов с небной стороны. После фиксации мембраны щечный лоскут смещают коронально и фиксируют к сосочкам отдельными швами. Затем ушивают вертикальные разрезы. При *использовании* нерезорбируемых мембран через 6 недель их необходимо удалять [2, 14, 19].

IV. Микрохирургические методики устранения рецессии десны

В настоящее время хирургическое устранение рецессии и оптимизация эстетики десневого контура получили новое клиническое развитие с применением микрохирургической техники. Основные способы применения микрохирургической техники – это внутрибороздковые разрезы с формированием карманов для соединительнотканых трансплантатов, получение самих трансплантатов, туннельные методики, высокоточное ушивание лоскутов без натяжения, обработка поверхности корня. Микрохирургический подход, по сравнению со стандартным, позволяет добиться лучшего эстетического результата, значительно сократить срок заживления и избежать таких обязательных хирургических осложнений как отек, гематома и боль.

Выводы. Таким образом, анализ доступных литературных источников показал, что имеющиеся на сегодняшний день в арсенале хирургов методики устранения рецессий десны не лишены недостатков, не являются универсальными, требуют

высокой кооперации со стороны пациента и смежных специалистов. Подобное состояние проблемы дает основание для проведения более детального исследования в этом направлении.

Список использованной литературы

1. Бернадский Ю.И. Основы хирургической стоматологии. Киев, 1970. – 316с.
2. Вольф Г.Ф. Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак ; пер. с нем. ; под ред. проф. Г.М. Барера. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 548 с. : ил.
3. Грудянов А.И., Ерохин А.И., Безрукова И.В. Тактика проведения операций по устранению рецессий десны // Пародонтология. 2002. № 1 (23). С. 12-16.
4. Грудянов А.И., Ерохин А.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта. М.: МИА, 2006.
5. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: Национальное руководство. – ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Заболевания пародонта /Под общей редакцией проф. Л.Ю. Ореховой. – М: Поли Медиа Пресс, 2004. С. 341-343.
7. Иорданишвили А.К. Гиперестезия зубов: учебное пособие. – СПб: Человек, 2020. – 40 с.
8. Максимовский Ю.М., Максимовская, Л.Н. Орехова Л.Ю. Терапевтическая стоматология / Под ред. Ю.М. Максимовского. – М.: Медицина, 2002. – 427 – 428 с.
9. Bernimoulin J.P. Coronally repositioned periodontal flap // J. Clin. Periodontol. – 1999. – Vol. 2. – P. 1-4.
10. Перова М.Д., Дьяков В.Е., Федотова Л.М., Кортунов Ю.В. Оценка эффективности новой нерезорбируемой ПТФЭ-мембраны для направленной регенерации тканей пародонта // Новое в стоматологии. – 2002. – №6. – С. 47-57.
11. Перова М.Д., Фомичева Е.А. Результаты когортного ретроспективного исследования рецессии тканей пародонта // Кубанский научный медицинский Вестник. – 2005. – №3-4. – С. 25-30.
12. Перова М.Д., Фомичева Е.А., Фомичева А.В. Рецессия тканей пародонта. Современное состояние вопроса (обзор литературы) // Новое в стоматологии. – 2005. – №5. – С. 38-45.
13. Фомичева Е.А. Профилактика и лечение рецессии тканей пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Фомичёва. – Ставрополь, 2005. – 22 с.
14. Эрпенштейн Х., Боркхард Р. Методы закрытия оголенного корня при локализованной рецессии десны // Perio. 2006. № 3. С. 139-152.
15. Borghetti, A. Controlled clinical evaluation of the subpedicle connective tissue grafts for the coverage of gingival recession / A. Borghetti, F. Louise // J. Periodontol. – 1994. – Vol. 65. – P. 1107-1112.
16. Bouchard, P. Decision-making in aesthetics: Root coverage revisited / P. Bouchard, J. Malet, A. Borghetti / Periodontology 2000. – 2001. – Vol. 27. – P. 97-120.
17. Chambrone, L.A. Subepithelial connective tissue grafts in the treatment of multiple recession / L.A. Chambrone, L. Chambrone // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77. – P. 909-916.
18. Christensen, G. Desensitization of cervical tooth structure / G. Christensen // J Am Dent Assoc. – 1998. – Vol. 129. – P. 765-766.
19. Dietrich, M.W. Пластическая хирургия пародонта (часть 2) / M.W. Dietrich // Новое в стоматологии. – 2007. – №6. – С. 14-34.

20. Harris, R.J. The connective tissue partial thickness double pedicle graft: The results of 100 consecutively treated defects / R.J. Harris // J. Periodontol. – 1994. – Vol. 65. – P. 448-451.
21. Miller, P.D. Jr. A classification of marginal tissue recession / P.D. Miller Jr. // Int J Periodont Rest Dent. – 1985. – Vol. 5. – P. 9-11.
22. Otto Zuhr, Marc Hurzeler Plastic-Esthetic Periodontal and Implant Surgery M.: Азбука, 2014. – 7-519 с.
23. Sato N. Пародонтальная хирургия: клинический атлас. Quintessence, 2000.
24. Trombelli, L. Subpedicle connective tissue grafts versus guided tissue regeneration with bioabsorbable membranes in treatments of human gingival recession defects / L. Trombelli, A. Scabbia, D.N. Tatakis, G. Calura // J. Periodontol. – 1998. – Vol. 69. – P. 138-145.
25. Zuchelli, G. Integrated connective tissue in bioabsorbable barrier material and periodontal regeneration / G. Zuchelli, M. De Sanctis, C. Giauser // J. Periodontol. – 1997. – Vol. 68. – P. 996-1004.
26. Zucchelli, Giovanni. Mucogingival esthetic surgery – Milan: Quintessenza Edizioni, cop. 2013. P. 257 – 610.

Сведения об авторах

Солдатов Вениамин Сергеевич, врач-стоматолог стоматологического центра «Альфа-Дент», г. Санкт-Петербург; тел: 8(921)380-56-55
solves5@yandex.ru

УДК 61.616

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАРИЕСА

Жаворонкова М.Д.¹, Ермолаева Л.А.¹, Суборова Т.Н.², Платонова А.Г.³

¹СПб Государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

³ООО «Медбазис», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Оценка роли бактерий как этиологического и патогенетического фактора в развитии и деструктивных заболеваний твердых тканей зубов представляет значительные трудности, поэтому совершенствование методов выявления и идентификации возбудителей стоматологических заболеваний является актуальным. Изучены возможности применения в стоматологии современных методов исследования микробных сообществ. Проведен анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ. Наиболее распространенные заболевания полости рта, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами. Применение современных технологий для идентификации возбудителей кариеса позволит в будущем прояснить этиологию и патогенез заболеваний, определить круг возбудителей, будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшать качество жизни пациентов.

Ключевые слова: кариес зубов, микробиота кариозной полости, микробные маркеры, метод газовой хромато-масс-спектрометрии, метагеномное секвенирование.

MODERN POSSIBILITIES OF IDENTIFICATION OF CARIES PATHOGENS

Zhavoronkova M.D.¹, Ermolaeva L.A.¹, Suborova T.N.², Platonova A.G.³

¹ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ ООО "Medbasis", Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Evaluation of the role of bacteria as an etiological and pathogenetic factor in the development and destructive diseases of the hard tissues of teeth presents significant difficulties, therefore, improving methods for identifying and identifying pathogens of dental diseases is relevant. The possibilities of using modern methods of studying microbial communities in dentistry have been studied. The analysis of the literature on the etiology of caries pathogens and the use of modern methods for the study of microbial communities is carried out. The most common oral diseases are most likely caused by multi-species communities, rather than individual isolated pathogens. The use of modern technologies to identify the causative agents of caries will in the future clarify the etiology and pathogenesis of diseases, determine the range of pathogens, will contribute to improving the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords: dental caries, microbiota of the carious cavity, microbial markers, gas chromatography-mass spectrometry method, metagenomic sequencing.

Введение

Проблема профилактики и лечения стоматологических заболеваний занимает одно из ведущих мест в связи широким и распространением, сложностью диагностики и негативным влиянием на здоровье человека [1,2]. Полость рта представляет собой своеобразную экологическую систему, связанную с внутренней средой организма и внешним окружением, важнейшей особенностью которой является присутствие в ней более 600 видов микроорганизмов [3]. Высокая частота ее поражения в значительной степени обусловлена особенностями строения и функции, постоянным контактом с внешней средой, разнообразной нагрузкой [4]. Оценка роли бактерий как этиологического и патогенетического фактора в развитии и прогрессировании заболеваний твердых тканей зубов представляет значительные трудности [5]. Вероятнее всего, заболевания твердых тканей зубов вызваны многовидовыми сообществами микроорганизмов [6], поэтому совершенствование методов выявления и идентификации возбудителей стоматологических заболеваний, в том числе глубокого кариеса, является актуальным [2, 4, 7, 8].

Материалы и методы. Проведен анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ. Представлены результаты апробации метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) микробных маркеров для характеристики микробиоты кариозной полости. Метод ГХМС позволяет качественно и количественно выявить в исследуемом образце содержание микробных маркеров более чем 50 видов и родов бактерий, микромицетов и вирусов, а результаты измерения концентрации

микробных маркеров с последующей реконструкцией микробного сообщества позволяют определить микроэкологический статус, а также состав микст-инфекции в очаге поражения. В соответствии с представленным в литературе выработанным статистическим критерием подсчета результатов метода ГХМС считали, что отклонение от нормы приобретает клиническую значимость в том случае, когда численность микроорганизмов изменяется вдвое [9, 10, 11].

Результаты. Типичными представителями резидентной микрофлоры полости рта являются стрептококки (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. milleri*, *S. mitis*), различные микрококки, стафилококки, гемофильные палочки, нейссерии, коринебактерии, условно патогенные энтеробактерии, а также бактерии родов *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, реже встречаются *Selenomonas*, *Wollinella*, *Simonsiella*, *Treponema*, *Capnocytophaga* [12]. В развитии стоматологических заболеваний могут участвовать как специфические возбудители, так и сообщества микроорганизмов. Так, в настоящее время установлена ведущая роль *S. mutans* в этиопатогенезе кариеса, а по данным Малахова А. В. (2008), в развитии кариеса принимают участие аэробно-анаэробные ассоциации бактерий [13]. Микробные ассоциации могут присутствовать в кариозной полости, дентинных трубочках, пульпе и способствовать развитию морфологических изменений в ткани пульпы зуба [14, 15, 16, 17]. Открытые дентинные каналцы служат теми путями, по которым легко проникают микроорганизмы. Известно, что не все микроорганизмы подвижны, но они могут продвигаться по дентинным каналцам путем повторных клеточных делений и при давлении во время приема пищи или в процессе препарирования кариозной полости [18, 19]. Несмотря на применение современных методик и материалов при лечении кариеса, после препарирования кариозной полости твердые ткани зуба могут остаться инфицированными [20, 21, 22]. Традиционным способом выявления этиологически значимых бактерий является бактериологическая диагностика, включающая микроскопию, а также выделение чистых культур возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам. При этом удается выявить представителей аэробной и анаэробной микрофлоры, но невозможно учесть роль некультивируемых бактерий, а также выявить количественные соотношения в микробиоценозе при стоматологических заболеваниях. Техническая сложность выявления возбудителей диктует необходимость поиска альтернативных приемов диагностики [23].

Метод масс-спектрометрии был изобретен в начале XX века, с начала 1980-х годов масс-спектрометрия применяется для анализа ДНК. Это стало возможным в результате развития фундаментальных исследований в области молекулярной генетики бактерий, грибов, простейших и вирусов в конце XX века, когда был расшифрован геном, его организация и первичный нуклеотидный состав большинства микроорганизмов, а также их филогенетическое родство на молекулярно-генетическом уровне. Применение метода матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) в микробиологии позволило сократить время идентификации бактерий по их белковому спектру до нескольких минут, но требуется предварительное выделение чистых культур [24, 25].

Одной из биологических особенностей микрофлоры, необходимой для саморегуляции ее роста и жизнедеятельности, является образование короткоцепочечных жирных кислот. Известно, что клетки высших организмов синтезируют только прямоцепочечные, четные, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты с числом атомов от 14 до 24, в то время как нечетные, разветвленные и циклопропановые жирные кислоты и жирные альдегиды встречаются лишь у бактерий, высшие жирные бета-оксикислоты присущи только грамотрицательным микроорганизмам. К настоящему времени состав жирных кислот большинства микроорганизмов изучен, доказана их родо- и видоспецифичность [26]. У бактерий выделяют более 250 жирных кислот и жирных альдегидов, тогда как в организме человека их всего около 25. Это определяет возможность родового или видового анализа инфекций и дисбиозов непосредственно в клиническом материале. Метод определения микроорганизмов по микробным маркерам с помощью газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХМС), разработанный группой авторов под руководством Осипова Г. А. [9, 10], сходен с генетическим анализом (полимеразная цепная реакция, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК. В то же время следует учитывать, что наличие микробного маркера может не означать, что в очаге поражения присутствуют живые бактерии.

По полученным нами данным, в результате исследования микробных маркеров методом ГХМС и реконструкции микробного сообщества в изученных образцах кариозной полости в наиболее высокой концентрации выявлялись типичные возбудители кариеса – бактерии рода *Streptococcus*. В 4–6 раз выше нормы была также концентрация бактерий родов *Staphylococcus*, *Nocardia*, *Alcaligenes* и вирусов Эпштейна-Барр и *Herpes simplex*. Выявлялись маркеры анаэробных микроорганизмов – бактерий рода *Clostridium*, которые входят в состав нормальной кишечной микрофлоры организма человека. Ведущим представителем этого рода была *C. perfringens*, способная образовывать более десяти разнообразных токсинов [27]. При проведении исследования не удалось выявить различий в частоте выявления основных возбудителей кариеса на разных уровнях препарирования кариозной полости. Так, *S. mutans* и в целом представители рода *Streptococcus* были выявлены во всех исследуемых образцах. Частота выделения микробных маркеров грибов, *S. epidermidis*, *C. perfringens*, *Ruminococcus spp.* и других микроорганизмов сокращалась несущественно или колебалась в разных пределах, что не позволило выявить значимых различий, за исключением *Alcaligenes spp.*, *Clostridium coccoides* и *Propionibacterium freudenreichii*, не относящихся к клинически значимым в стоматологии (табл. 1).

Выраженное сокращение количественных показателей было обнаружено только для отдельных микроорганизмов, роль которых в развитии кариеса не установлена. Так, комплекс микробных маркеров, характерных для представителей родов *Nocardia*, *Prevotella* и *Propionibacterium*, были выявлены только в пробах, полученных после раскрытия кариозной полости. Отмечалось сокращение содержания *Propionibacterium freudenreichii* с $(3214 \pm 3232) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала после раскрытия кариозной полости до $(591 \pm 1011) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала после некротомии и до $(308 \pm 816) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала – после формирования стенок

Таблица 1 – Частота выявления микробных маркеров в образцах смывов с поверхности дентина полости кариозного зуба на разных этапах обработки [цит. по 27]

Микроорганизмы	Частота выявления микробных маркеров				
	после раскрытия кариозной полости (n=7)	после некро- томии (n=7)	после формиро- вания стенок и дна полости (n=7)	Значение критерия χ^2	Уровень значимости различий
<i>Streptococcus mutans</i>	7	7	7	0,000	$p > 0,05$
<i>Micromycetes spp.</i>	7	7	7	0,000	$p > 0,05$
<i>Streptococcus spp.</i>	6	7	7	0,053	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	5	5	0,248	$p > 0,05$
<i>Clostridium perfringens</i>	7	4	5	0,485	$p > 0,05$
<i>Ruminococcus spp.</i>	5	4	5	0,088	$p > 0,05$
<i>Lactobacillus spp.</i>	3	6	4	0,649	$p > 0,05$
<i>Herpes simplex</i>	4	6	3	0,649	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus spp.</i>	5	4	3	0,321	$p > 0,05$
<i>Alcaligenes spp.</i>	5	4	2	0,891	$p < 0,05^*$
<i>Clostridium difficile</i>	4	4	2	0,585	$p > 0,05$
<i>Nocardia asteroides</i>	2	4	4	0,585	$p > 0,05$
<i>Clostridium coccooides</i>	4	2	2	0,684	$p < 0,05^*$
<i>Eubacterium spp.</i>	3	2	3	0,188	$p > 0,05$
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	5	2	1	2,232	$p < 0,05^*$
<i>Streptomyces spp.</i>	2	3	3	0,188	$p > 0,05$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$
<i>Corineform CDC-group XX</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$
<i>Candida spp.</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$

* $p < 0,05$

и дна полости. Таким образом, по данным ГХМС – исследования можно было предположить, что спектр возможных возбудителей кариеса в исследованных нами образцах включал как хорошо изученных возбудителей, так и анаэробные бактерии, вирусы и грибы. Были выявлены как типичные возбудители инфекционно-воспалительного процесса зуба, так и дополнительные микроорганизмы, роль которых в развитии заболевания не установлена. Вместе с тем, нельзя исключить, что липидные компоненты – микробные маркеры, обнаруженные в исследованных образцах, могли принадлежать погибшим микроорганизмам кишечной и кожной микрофлоры, включая вирусы и микромицеты, а в очаг поражения проникали лишь

специфические маркеры, концентрация которых пропорциональна содержанию микроба в организме человека [28].

Обсуждение. В последнее время благодаря достижениям микробиологии и генетики взгляды на роль микроорганизмов изменились: существование человека без них так же невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации [29,30]. Совокупный вес всех микробов составляет от 3 до 5% от общего веса человека, больше чем мозг или сердце, а полость рта представляет собой один из пяти наиболее заселенных микроорганизмами биотопов. Наиболее распространенные заболевания полости рта в целом, и кариес в частности, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами [31]. В совокупности роль патогенных видов и функции специфических генов при кариесе могут позволить изучить метагеномные исследования микроорганизмов. За последние полтора десятилетия были разработаны и продолжают успешно развиваться совершенно новые технологии определения последовательности нуклеиновых кислот, в основе которых лежит стремление к миниатюризации, автоматизации, увеличению объема получаемых данных, а также удешевлению процесса. Наиболее многообещающим методом анализа присутствия прокариотических и эукариотических микроорганизмов, в том числе патогенных, является высокопроизводительное секвенирование. Данное направление на стыке дисциплин является одним из наиболее перспективных методов изучения фундаментальных основ патогенеза, поскольку методы секвенирования последнего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) позволили в десятки и сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК микробиоты патологического очага. Метод NGS обеспечивает представление о составе микробных популяций. В настоящее время для обнаружения и идентификации микроорганизмов разработан ряд технологий, позволяющих выявлять нуклеиновые кислоты, входящие в состав микроорганизмов. Метагеномика (также известная как «микробная экологическая геномика») создает метагеномную «библиотеку» путем прямого извлечения ДНК или РНК всех микроорганизмов из образцов окружающей среды и их изучения с помощью стратегий геномных исследований. Метагеномный анализ на основе NGS стал центром клинических исследований после развития технологии секвенирования генов.

Появление NGS впервые позволило значительно ускорить и удешевить определение полной последовательности миллионов геномов организмов, начиная от бактерий и заканчивая человеком. Более того, появилась реальная возможность одновременно оценивать экспрессию тысяч генов в организмах, тканях и единичных клетках (секвенирование транскриптомов), а также анализировать регуляцию их активности (анализ экспрессии микроРНК и метилирования генома). Эти подходы реализуются на секвенаторах нового поколения производства коммерческих компаний Illumina, Thermo Fisher Scientific, Pacific Biosciences и Oxford Nanopore Technologies [32]. Количественное метагеномное секвенирование следующего поколения (Q-mNGS) является современным методом выявления возбудителей, который можно использовать для диагностики различных инфекционных заболеваний. Например, в начале декабря 2019 года в Ухане, провинция

Хубэй, Китай, возникла тяжелая необъяснимая пневмония. Уже 3 февраля 2020 г. было установлено, что новый коронавирус (SARS-CoV-2) вызывает пневмонию, что было определено с использованием mNGS на основе ПНК. По сравнению со временем, необходимым для идентификации SARS (пять месяцев), mNGS значительно сократила время, необходимое для точной идентификации последовательности гена вируса, до пяти дней [33]. Одним из узких мест, ограничивающих широкое распространение метода в клинической практике, является высокая стоимость [34].

Таким образом, анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ позволил установить, что наиболее распространенные заболевания полости рта, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами. Исследование с помощью ГХМС-анализа показало, что в состав биоценоза образцов смывов с поверхности дентина кариозной полости входит широкий спектр микроорганизмов, включающий бактерии, вирусы и грибы. Типичные возбудители кариеса *Streptococcus mutans*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis* встречались практически во всех образцах. Кроме того, были широко распространены микромицеты, *Clostridium perfringens*, *Ruminococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и другие микроорганизмы, не характерные для спектра возбудителей кариеса. Истинную роль обнаруженных особенностей микробиоты кариозной полости, совокупности патогенных видов и функций специфических генов при кариесе смогли бы, вероятно, прояснить исследования с использованием метагеномных технологий. Применение современных технологий для идентификации возбудителей кариеса зубов позволит в будущем прояснить этиологию и патогенез заболевания, определить круг возбудителей, будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшит качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Цепов Л. М., Николаев А. И. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. – Москва: МЕДпресс-информ. – 2008:272. [Серов Л. М., Nikolaev A. I. Diagnosis, treatment and prevention of periodontal diseases. – Moscow: MEDpress-inform. – 2008: 272. (InRuss.)].
2. Соколов Н.А., Климова Е.А., Пономарева К.Г., Полякова Е.А., Бродина Т.В. Исследование микробиологических и биохимических изменений в полости рта после терапии кариеса. – Медицинский Альянс. 2017; 2:74-79. [Sokolovich N.A., Klimova E.A., Ponomareva K.G., Polyakova E.A., Brodina T.V. The study of microbiological and biochemical changes in the oral cavity after caries therapy.- Medical Alliance. – 2017; 2:74-79. (InRuss.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29825893>
3. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. / под ред. Ламонта Р. Дж., Лантц М. С., Берне Р. А., Лебланка Д. Дж.; пер. с англ. под ред. Леонтьева В. К. Москва: Практическая медицина. 2010:504. [Microbiology and immunology for dentists: Per. from English / ed. Lamont R.J., Lantz M.S., Berne R.A., Leblanca D.J. ; trans. from English under the editorship of Leontyeva V.K. Moscow: Practical Medicine. 2010: 504. (In Russ.)].
4. Климова Е.А., Соколов Н.А., Бродина Т.В. Микробиота полости рта как ключ к пониманию кариозного процесса, состояние вопроса на 2016 год. – Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2017; 1(12):54-59. [Klimova E.A.,

Sokolovich N.A., Brodina T.V. The microbiota of the oral cavity as a key to understanding the carious process, the status of the issue for 2016. – Bulletin of St. Petersburg State University. – 2017; 1(12):54-59. (In Russ.].DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.105

5. Хулаев И. В., Сижажева А. М., Малаева М. Б., Тхазаплизева М. Т. Роль микроорганизмов в развитии осложнений кариеса. – Современные проблемы науки и образования. 2015;2:103. [Hulaev I.V., Sihazazheva A. M., Malaeva M. B., Tk hazaplizheva M. T. The role of microorganisms in the development of complications of caries. Modern problems of science and education. 2015; 2: 103. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24122936>.

6. Тец Г. В., Смирнова Е. И., Кардава К. М., Карамян Т. А., Михайлова Д. В., Викина Д. С., Израйлов А. М., Вечерковская М. Ф., Норман Л. Л., Перекалина Т. А., Шмидт Е. Н., Артеменко Н. К., Заславская Н. В., Тец В. В. Малоизвестные бактерии, выделенные при заболеваниях человека. – Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2017;24(1):35-39. [Tec G. V., Smirnova E. I., Kardava K. M., Karamyan T. A., Mihajlov aD. V., Vikina D. S., Izrailov A. M., Vecherkovskay aM. F., Norman L. L., Perekalina T. A., SHmidt E. N., Artemenko N. K., Zaslavskaya N. V., Tec V. V. Little-known bacteria is olated from human diseases. – Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. I.P. Pavlova. – 2017; 24 (1): 35-39. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29314567>.

7. Владимирова М.Д., Веселков С.А. Влияние метода финишной обработки композитной реставрации на образование зубного налета у пациента. – Студенческий форум, 2019. – С.9-12. [Vladimirova M.D., Veselkov S.A. The influence of the method of finishing processing of composite restoration on the formation of plaque in a patient. – Student forum, 2019. – P.9-12 (In Russ.)].

8. Ulu Güzel K.G., Kirzioğlu Z., Özkorucuklu S. Dentin permeability of carious primary teeth. – Niger. J. Clin. Pract. – 2017; 20(12):1566-1570. DOI: 10.4103/1119-3077.196078

9. Патент 2086642 Российской Федерации, С12N 1/00, 1/20, С12Q 1/4. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов / Г. А. Осипов; Приоритет от 24 дек. 1993 г. [Patent 2086642 of the Russian Federation, С12N 1/00, 1/20, С12Q 1/4. The method for determining the generic (species) composition of the association of microorganisms / G. A. Osipov; Priority Dec 24 1993 year (In Russ.)].

10. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии. – Здравоохранение и медицинские технологии. 2007; 5: 20–23. [Osipov G.A., Fedosova N.F., Lyadov K.V. Quantitative in situ microbiological analysis of lipid markers in biological fluids using gas chromatography-mass spectrometry. – Health and medical technology. – 2007; 5: 20–23. (In Russ.)].

11. Попов Д. А., Овсеенко С. Т., Осипов Г. А., Вострикова Т. Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. – Клиническая лабораторная диагностика. 2013;5:54-58. [Popov D.A., Ovseyenko S.T., Osipov G.A., Vostrikova T.Yu..The express mode of identification of agents of bacteriemias using the technique of gas chromatography-mass spectrometry.- Clinical laboratory diagnostics. – 2013;5:54-58. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20232813>.

12. Микробиология, вирусология, иммунология / под ред. Царева В. Н. Москва: Изд-во «Практическая медицина», «ГЭОТАР-Медиа». 2010:581. [Microbiology, Virology, Immunology / Ed. Tsareva V.N. Moscow: Publishing House “Practical Medicine”, “GEOTAR-Media”. 2010: 581. (In Russ.)].

13. Малахов А.В. Клинико-лабораторное обоснование применения стеклоиономерных прокладочных материалов при лечении кариеса дентина зубов. Дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2008:217. [Malakhov A.V. Clinical and laboratory justification for the use of glass-ionomer cushioning materials in the treatment of dental dentin caries. Dis. ... cand. honey. sciences. Moscow. 2008: 217. (In Russ.)].
14. Вавилова Т. П., Островская И. Г. Биохимия и физиология пульпы зуба. Монография. – М.: Изд-во Медиа-Сфера. 2008: 136. [Vavilova T. P., Ostrovskaya I. G. Biochemistry and physiology of tooth pulp. Monograph. – М.: Publishinghouse Media-Sphere. -2008; 136. (InRuss.)].
15. Паразян Л.А. Особенности регенерации и терапии патологии пульпы зуба с частичным или полным сохранением её жизнеспособности» (экспериментальное исследование). дис. ... канд.мед.наук/Вогград.М.2017;180с. [Parazyan L.A. Features of regeneration and treatment of tooth pulppathology with partial or complete preservation of its viability”(experimental study) dissertation abstract. – Vogograd. – М. 2017: 180 p. (InRuss.)].
16. Сирак С.В., Вафиади М.Ю., Неминущая Е.Г., Копылова И.А. Морфологические особенности кровоснабжения и иннервации пульпы зуба при кариесе эмали и дентина. – Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1(1):93-96. [Sirak S.V., Vafiadi M.YU., Neminushchaya E.G., Kopylova I.A. Morphological features of blood supply and innervation of tooth pulp during caries of enamel and dentin. – Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2018; 1(1):93-96. (In Russ.)].
17. Faustova M.O., Ananieva M.M., Basarab Y.O. [et al.] Bacterial factors of cariogenicity (literature review). – Wiad. Lek. 2018;71(2):378-382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786589/>.
18. Микробиология : учеб.пособие / В. В. Лысак. – Минск:БГУ. 2007; 000. [Microbiology: textbook. allowance / V.V. Lysak. – Minsk: BSU. 2007; 000 (In Russ.)].
19. Казакова Л.Н., Власова С.П., Лебедева С.Н., Бабаджанян С.Г. Изменение микробиологического состава деминерализованного дентина дна кариозной полости в процессе лечения глубокого кариеса у детей. – Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(3):412-415. [Kazakova L.N., Vlasova S.P., Lebedeva S.N., Babadzhanyan S.G. Changes in the microbiological composition of demineralized dentin in the bottom of the carious cavity during the treatment of deep caries in children. – Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2013; 9(3):412-415. (InRuss.)].<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21156625>.
20. Мишина Н.С., Борозенцева В.А., Болгов К.С. Клиническая оценка качества пломбирования фиссур при использовании различных методик препарирования. –Клиническая стоматология. 2019;4(92):810. [MishinaN.S.,BorozencevaV.A., Bolgov K.S. Clinical assessment of thequality of fissure fillingusing various methods of preparation. – ClinicalDentistry. – 2019; 4(92):8-10 (InRuss.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41601774>.
21. Боровский Е.В. Терминология и классификация кариеса зубов и его осложнений. – Клиническая стоматология. 2004; 1:6-9. [Borovskij E.V. erminology and classification of dental caries and its complications. – Clinical Dentistry. – 2004; 1:6-9. (In Russ.)].
22. Хрустюк В.С., Князева М.А. Усовершенствование способа дезинфекции глубокой кариозной полости. – Стоматолог (Минск). 2014;3(14):38-41. [Hrustyuk V. S., Knyazeva M. A. Improvement of the deep carious cavity disinfection method. – Dentist (Minsk). – 2014; 3 (14): 38-41. (InRuss.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22554705>.
23. Орехова Л. Ю., Жаворонкова М. Д., Суборова Т. Н. Современные технологии

бактериологического исследования пародонтальных пространств. Пародонтология. 2013;2:9-13. [Orekhova L. Yu., Zhavoronkova M.D., Suborova T.N. Modern technologies of bacteriological research of periodontal spaces. Periodontology. 2013; 2: 9-13. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20678451>.

24. Жуховицкий В.Г. MALDI-TOF MS: качественный прорыв в микробиологической диагностике /Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ: тез. докл. V научно-практ. конф. – М., 2012. – С. 17-19. [Zhuchovizkii V. G. MALDI-TOF MS:kashestvennyi proryv v microbiologishescoj diagnostike /Sovremennye tehnologii i metody diagnostiki razlichnykh grupp zabolevanii, laboratornyi analiz: tez/ dokl. V naushno-prakt. konf. – М.,2012. – С. 17-19.]

25. V. Schmidt, A. Jarosch, P. März, C. Sander, V. Vacata, W. Kalka-Moll. Rapid identification of bacteria in positive blood culture by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. – Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012;31(3):311-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1312-0>.

26. N. V. Beloborodova, G. A. Osipov. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. – Microbial ecology in Health and Disease. 2000;12(1):12-21. <https://doi.org/10.1080/089106000435545>.

27. Жаворонкова М.Д., Суборова Т.Н., Орехова Л.Ю., Платонова А.Г., Оксас Н.С.. Микробиота кариозного дентина при обработке зубов борами различной зернистости. –Клиническая стоматология. – 2020. – № 4(96). – С. 6-13. [Zhavoronkova M.D., Suborova T.N., Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Platonova A.G. Microbiota of carious dentin in the treatment of teeth with borons of various granularity.-Clinical dentistry.-2020;4(96):6-13(In Russ.)].

28. Жаворонкова М.Д., Суборова Т.Н., Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Платонова А.Г. Перспектива использования метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в стоматологии. Обзор литературы. – Стоматология детского возраста и профилактика. 2019;19(4):64-71. [Zhavoronkova M.D., Suborova T.N., Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Platonova A.G. Feasibility of microbial markers detection by chromatomass-spectrometry in dentistry. Literature review. – Pediatric dentistry and dental profilaxis.- 2019;19(4):64-71(In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-4-64-71>.

29. Dietert R. (Дитерт Р.) Человеческий суперорганизм. М.: КоЛибри, Азбука-Аттикус, 2016: 416 с.

30. Marchesi J. R., Adams D. H., Fava F., Hermes G. D, Hirschfield G. M., Hold G. et al. The gut microbiota at host health: a new clinical frontier. – Gut. 2016; 65(2): 330–339. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309990.

31. N. S. Jakubovics, S. A. Yassin, A. H. Rickard. Community Interactions of Oral Streptococci. – Advances in Applied Microbiology. 2014;87:47-49. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5>.

32. Деревщикова М.И., Сыромятников М.Ю., Попов В.Н.. Использование молекулярно-генетических методов для микробиологического контроля пищевой продукции // Техника и технология пищевых производств. – 2018. – Т. 48, № 4. – С. 87–113. [Derevshchikova M.I., Syromyatnikov M.Yu., Popov V.N. The use of molecular genetic methods for microbiological control of food products // Technique and technology of food production. 2018; 48(4):87-113.] DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2018-4-87-113>.

33. N.a. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B.o. Yang, J. Song, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. – N Engl J Med 2020; 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

Yuxin Dong, Yulei Gao, Yanfen Chai, Songtao Shou. Use of Quantitative Metagenomics Next-Generation Sequencing to Confirm Fever of Unknown Origin and Infectious Disease // <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.931058/full>.

Сведения об авторах

Жаворонкова Марина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург, Российская Федерация; mdzhdoc@gmail.com , телефон 89219405140

Ермолаева Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург, Российская Федерация; e9573821@yandex.ru

Суборова Татьяна Николаевна, д.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, Российская Федерация; microbiologma@list.ru

Платонова Анна Геннадьевна, ведущий специалист ООО «Медбазис», Санкт-Петербург, Российская Федерация; platonova@medbazis.com

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 17, №1

ПРЕДИСЛОВИЕ К XVII ТОМУ	5
РЕЗОЛЮЦИЯ Круглого стола «Стратегия и тактика высшего медицинского образования» на XVII конгрессе «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», Санкт-Петербург, 24.11.2022 г.	7
РЕЗОЛЮЦИЯ Конференции «Ковид и общество» на XVII конгрессе «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», Санкт-Петербург, 23.11.2022 г.	11
<i>Глазьев С.Ю.</i> СФЕРА ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА В ЦЕЛОМ — ЭТО ВАЖНЕЙШИЙ ЛОКОМОТИВ СОВРЕМЕННОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ	12
<i>Багдасарян В.Э.</i> ВОЙНА И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ТОНУС ОБЩЕСТВА	15
<i>Кургинян С.Е.</i> РУССКИЕ ВОЮЮТ ВСЕМ МИРОМ, ИЛИ КАК ПОБЕДИТЬ В СПЕЦОПЕРАЦИИ?	25

РАЗДЕЛ 1.

ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

1.1. Актуальные проблемы гигиены

1.1.1. Актуальные вопросы гигиены городской среды

<i>Бондарева Л.Г.</i> БИОИНДИКАЦИЯ КАК АППАРАТ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ	36
<i>И.Б. Максакова, Л.В. Елисеева, А.И. Крылов</i> УНИВЕРСАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ НА ОСНОВЕ ТЕХНИКИ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА	44
<i>Афанасьева Т.А.</i> ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СВЕРХНОРМАТИВНОЙ АКУСТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СЕЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕРРИТОРИИ	56
<i>Бадаева Е.А., Носков С.Н., Еремин Г.Б., Мозжухина Н.А.</i> О ПРОБЛЕМАХ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПОЛИГОНОВ ТВЕРДЫХ КОММУНАЛЬНЫХ ОТХОДОВ	64
<i>Бакирова О.В.</i> ОБ ОРГАНИЗАЦИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НАСЕЛЁННЫХ МЕСТ В ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ	71

<i>Волкодаева М.В., Лёвкин А.В., Ломтев А.Ю., Тимин С.Д.</i> О НЕОБХОДИМОСТИ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ЧАСТИЦ	77
<i>Волкодаева М.В., Лёвкин А.В., Ломтев А.Ю., Тимин С.Д.</i> О ВКЛАДЕ АВТОНОМНЫХ ИСТОЧНИКОВ ТЕПЛОСНАБЖЕНИЯ (ПЕЧЕЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОТЛОВ) В ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ	83
<i>Вяльцина Н.Е., Константинов Д.С., Дегтярева Е.В., Сермягин А.И., Плотникова Е.Г., Неплохов А.А., Гусельникова Е.М.</i> АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ» НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЭКОЛОГИЯ» В Г. МЕДНОГОРСКЕ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ.....	91
<i>Галиев Р.С.</i> ВЛИЯНИЕ ГОРОДСКОГО ШУМА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА РЕАКЦИЮ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА	102
<i>Кизеев А.Н., Сюрин С.А.</i> ОЦЕНКА РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ДИКОРАСТУЩИХ ЯГОД И ГРИБОВ В РАЙОНАХ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К КОЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ.....	107
<i>Копытенкова О.И., Русанова Е.В., Великосельская Е.С., Язев А.В., Аверьянова Н.А.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ОТХОДОВ И ОТХОДОВ ЗОЛЫ ОТ СЖИГАНИЯ ОСАДКА ОЧИСТНЫХ СООРУЖЕНИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВТОРИЧНОЙ ПРОДУКЦИИ, ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ДЛЯ ДОРОЖНОГО СТРОИТЕЛЬСТВА.....	113
<i>Копытенкова О.И., Рябец В.В.</i> ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ОЦЕНКИ КОМФОРТНОСТИ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ	122
<i>Ломтев А.Ю., Михайлова Н.В., Сердюков А.А., Куртаев Р.А.</i> ВЫБОР ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СЦЕНАРИЯ ПО ОБРАЩЕНИЮ С ТВЕРДЫМИ КОММУНАЛЬНЫМИ ОТХОДАМИ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.....	129
<i>Маркова О.Л., Зарицкая Е.В., Алексеева И.В., Джамбулов Р.Л.</i> О РАЗРАБОТКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРОГРАММЫ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ВЫБРОСОВ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СЖИГАНИИ КЕКА В ПСЕВДООЖИЖЕННОМ СЛОЕ	137
<i>Перевозчиков А.Г., Котомина Н.А., Карлова Т.В.,</i> САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ ОТРАБОТАННЫХ АВТОМОБИЛЬНЫХ ПОКРЫШЕК ПРИ ИХ ВТОРИЧНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КАК ЭЛЕМЕНТОВ БЛАГОУСТРОЙСТВА РАЗЛИЧНЫХ СЕЛИТЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЙ.....	145
<i>Копытенкова О.И., Леванчук Л.А., Ватулина Е.А.</i> ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ ТЕХНОСФЕРНОЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ	155
<i>Скляр Д.Н., Крийт В.Е., Смирнов В.В., Плеханов В.П.</i> АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ПРОЕКТОВ МЕТОДИК ИЗМЕРЕНИЙ ВИБРОАКУСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПОМЕЩЕНИЯХ ЖИЛЫХ И ОБЩЕСТВЕННЫХ ЗДАНИЙ И НА ТЕРРИТОРИИ ЖИЛОЙ ЗАСТРОЙКИ.....	165

<i>Сладкова Ю.Н., Крийт В.Е., Волчкова О.В., Скляр Д.Н.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕТОВОЙ СРЕДЫ В ПОМЕЩЕНИЯХ ЖИЛЫХ И ОБЩЕСТВЕННЫХ ЗДАНИЙ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНИВШЕГОСЯ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ....	173
<i>Смирнов В.В., Федоров В.Н., Скляр Д.Н.</i>	
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЕДИНОГО ПОДХОДА К ФОРМИРОВАНИЮ МОНИТОРИНГА ТРАНСПОРТНОГО ШУМА И ОЦЕНКЕ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ.	183
<i>Шалухо Е. С., Зарицкая Е. В., Рахматова С. А., Лазоркина И. А., Чемоданкин Н. С.</i>	
ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ АЛЛЕРГЕННЫХ СВОЙСТВ ТОВАРОВ БЫТОВОЙ ХИМИИ НА ВОЛОНТЕРАХ.....	191
<i>Худобородов А.И.</i>	
ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ ЗА ВОЗДЕЙСТВИЕМ АВИАЦИОННОГО ШУМА НА УСЛОВИЯ ПРОЖИВАНИЯ ГРАЖДАН МЕГАПОЛИСА	201
1.1.2. Гигиенические проблемы питьевого водоснабжения	
<i>Исаев Д.С., Петрова М. Д. Алексеева И.В., Джамбулов Р.Л.</i>	
О ВЛИЯНИИ ЗАВОДОВ ПО СЖИГАНИЮ ОСАДКОВ СТОЧНЫХ ВОД НА ФОРМИРОВАНИЕ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ГУП «ВОДОКАНАЛ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА».....	210
<i>Кузь Н.В. , Синицына О.О., Турбинский В.В.</i>	
ЦВЕТЕНИЕ ВОДОИСТОЧНИКОВ – НОВЫЕ ВЫЗОВЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПИТЬЕВОГО ВОДСНАБЖЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ КЛИМАТА	218
<i>Маркова О.Л., Еремин Г.Б., Исаев Д.С.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ВОДОИСТОЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОДЕРЖАНИЕМ В НЕЙ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР (ВЛИЯНИЕ МЯГКОЙ ВОДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ).....	225
<i>Мозжухина Н.А., Грибова К.А., Еремин Г.Б., Кирьянова М.Н.</i>	
ПОСТУПЛЕНИЕ ПОЛЛЮТАНТОВ В ПОДЗЕМНЫЕ ВОДЫ: ИСТОЧНИКИ, МИГРАЦИЯ, ТРАНСФОРМАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	243
<i>Степанян А.А., Мясников И.О., Исаев Д.С., Мозжухина Н.А., Шилов В.В.</i>	
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ ПОДЗЕМНЫХ ИСТОЧНИКОВ ВОДСНАБЖЕНИЯ КАК ОСНОВА МОНИТОРИНГОВЫХ ПРОГРАММ РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПИТЬЕВОГО ВОДСНАБЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ	251
<i>Степанян А.А., Мозжухина Н.А., Еремин Г.Б., Шилов В.В., Исаев Д.С., Топанов И.О.</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРИРОДНЫХ ВОД ПОДЗЕМНЫХ ВОДОИСТОЧНИКОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ПИТЬЕВОГО ВОДСНАБЖЕНИЯ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	270
<i>Шварц А.А., Еремин Г.Б., Степанян А.А., Шилов В.В., Исаев Д.С., Мозжухина Н.А.</i>	
ГИДРОГЕОЛОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ПОДЗЕМНЫХ ВОД ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ ПО САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ	278

1.1.3. Медицина труда

- Федорова Н.Е., Бондарева Л.Г., Добрева Н.И.*
ГИГИЕНА ТРУДА РАБОЧИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ 323
- Бойко И.В., Чистяков Н.Д., Тищенко А.Б., Куренков И.С., Шерпитис Н.С.,
Петренко О.Д., Щербакова Н.А., Кубит А.Н.*
ПРОФИЛАКТИКА ПРОИЗВОДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ,
ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ДОБЫЧУ И ПЕРЕРАБОТКУ ПОЛЕЗНЫХ
ИСКОПАЕМЫХ 331
- Борисова Д.С., Чащин В.П., Петрухин Н.Н.*
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ЧАСТОТЫ НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ В РАЙОНАХ
ХОЛОДНОГО КЛИМАТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ..... 339
- Красавина Е.К., Крючкова Е.Н.*
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ У РАБОЧИХ
ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ 345
- Сорокин Г. А., Кирьянова М. Н., Чистяков Н.Д., Булавина И.Д.*
УТОМЛЯЕМОСТЬ И УЯЗВИМОСТЬ РАБОТНИКОВ РАЗНЫХ ГРУПП
ЗДОРОВЬЯ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ 350
- Сорокин Г.А., Плеханов В.П., Чистяков Н.Д.*
ВОЗРАСТНАЯ УЯЗВИМОСТЬ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
И САМОЧУВСТВИЯ ЧЕЛОВЕКА К ФАКТОРАМ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ..... 363
- Сюрин С.А., Кизеев А.Н.*
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У РАБОТНИКОВ НИКЕЛЕВОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ..... 377

1.1.4. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения в Арктике

- Сюрин С.А., Кизеев А.Н.*
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ В НЕФТЕГАЗОВОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ АРКТИКИ..... 384
- Бузинов Р.В., Рочева И.И., Логинова Н.Н., Куприна Н.И., Лаптев И.М.,
Зиборов И.В., Баранускис Д.Ю.*
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩИХ
ПРЕДПРИЯТИЙ, РАСПОЛОЖЕННЫХ В ЗАПОЛЯРЬЕ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ 393
- Иконникова Н.В., Бойко И.В., Гребеньков С.В.*
ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ
РАБОТНИКОВ ГАЗОТРАНСПОРТНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ,
ПРИРАВНЕННЫХ К КРАЙНЕМУ СЕВЕРУ 399
- Тихонова Н.А., Мясников И.О., Новикова Ю.А., Федоров В.Н., Ковшов А.А.*
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ГОРОДСКИХ ПОСЕЛЕНИЙ
РОССИЙСКОЙ АРКТИКИ 407

1.1.5. Климат и факторы его меняющие. Адаптация к климату

Хасанова А.А., Шур П.З.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВЛИЯНИЕМ КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (С АПРОБАЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ ТЕРРИТОРИИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ)..... 414

Исаев Д.С., Копытенкова О.И., Еремин Г.Б.

ПРИМЕНЕНИЕ ОДНОЧИСЛОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КЛИМАТИЧЕСКОЙ КОМФОРТНОСТИ ТЕРРИТОРИИ В ВОПРОСЕ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ПОГОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ. 423

Качина Т.Н., Сафьянникова А.А.

ВЛИЯНИЕ КЛИМАТА НА ИНФЕКЦИОННУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ (ПО МАТЕРИАЛАМ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ) 429

Носков С.Н., Ступишина О.М., Головина Е.Г., Бузинов Р.В., Еремин Г.Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ И ВАРИАЦИЯМИ ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С УЧЕТОМ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ КООРДИНАТ ШИРОТЫ МЕСТНОСТИ..... 435

ТОМ 17, № 2

1.2. Актуальные вопросы внутренних болезней

1.2.1. Вопросы диагностики и лечения внутренних болезней

Гурьянов М.И., Яблонский П.К.

СТАБИЛЬНАЯ ОРГАНИЗОВАННАЯ СТРУКТУРА ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ 2-ЧАСОВОЙ ПЕРФУЗИИ СЕРДЦА..... 443

Лаврентьева С.М., Семисынов С.О., Савицкая Н.Н., Харьбин В.Г., Позднякова М.А.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА 451

Соловьев О.В., Шишкин А.Н., Ли А.В., Князева А.И.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 457

Бендюк Г.Я., Дохов М.А.

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ЖИЛИЩНО-КОММУНАЛЬНОГО ХОЗЯЙСТВА 463

Логинова Н.Н., Бойко И.В., Милутка Е.В., Еселевич С.А.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ФИЗИЧЕСКИМИ ПЕРЕГРУЗКАМИ 468

Меньшикова А.Н., Сотников А.В., Гордиенко А.В.

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ 475

<i>Орлова Г.П., Андреевко О.Н., Козловцев В.А.</i>	
СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ	480
<i>Петрухин Н.Н., Никанов А.Н., Бойко И.В., Гребеньков С.В., Гордиенко Т.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ	487
<i>Сопрун Л.А., Чурилов Л.П.</i>	
АТЕРОСКЛЕРОЗ В ПРОСТРАНСТВЕ И ВРЕМЕНИ	493
<i>Иванова Н.В., Белов В.С., Третьякевич З.Н., Лобанков В.М.</i>	
О МЕХАНИЗМАХ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	504
<i>Ступишина О.М., Головина Е.Г.</i>	
ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЗЕМНОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ СОБЫТИЯХ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ЛЕТО 2002	513
<i>Тибеккина Л.М., Субботина О.П., Чарыева Г.Ш.</i>	
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	518
<i>Тибеккина Л.М., Шапошников А.Н.</i>	
СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТОЛОГИЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ	525
<i>Шеенкова М.В., Павлюк О.А., Истомин А.В.</i>	
ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА РАБОТНИКОВ ПЫЛЕОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ	538
<i>Шемеровский К.А., Кантемирова Р.К., Селивёрстов П.В.</i>	
СИНДРОМ БРАДИЭНТЕРИИ	544
<i>Катаев Н.А., Воробьев Н.А., Супрун К.С., Михайлов А.В., Черкашин М.А., Березина Н.А.</i>	
ПОЗДНЯЯ ТОКСИЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАВШИХ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ: ОБЗОР И ДАННЫЕ НАШЕГО ЦЕНТРА	550
<i>Mastooreh Berenji, Masoumeh Adib, Ehsan Kazemnejad Lily, Tahereh Khaleghdoost</i>	
REFUSAL TO DISCLOSE NURSING ERRORS: EXAMINATION AND ANALYSIS	556
<i>Mohsen Abdi</i>	
PREDICTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH: EXAMINATION AND ANALYSIS	565
<i>Khatoon Anbaraki</i>	
EFFECTIVENESS OF ACCEPTANCE AND COMMITMENT THERAPY ON MENTAL FATIGUE	571
<i>Masoume Darafsh</i>	
HEMATOMA IN PREGNANCY AND INVESTIGATING THE CAUSES OF RARE BLEEDING DISORDERS IN PREGNANT MOTHERS.....	578

<i>Shirin Esmaeeli</i>	INVESTIGATING THE EFFECT OF NEUROFEEDBACK TRAINING ON ATTENTIONAL BIAS IN PEOPLE WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER.....	592
<i>Fariba Zareei</i>	SLEEP STAGE DETECTION USING CHAOTIC FEATURE ANALYSIS OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY SIGNALS	597
<i>Susan Torabi, Mohsen Firoozi</i>	ASSOCIATIONS BETWEEN VARIABILITY OF BLOOD GLUCOSE CONCENTRATIONS AND CHOLESTEROL, HDL-C, TG, LDL-C, VLDL-C, AND GLUTATHIONE PEROXIDASE	604
<i>Yeganeh Farahzadi, Forough Israfilian, Leili Panaghi, Maryam Moshkani Farahani</i>	INVESTIGATING THE LIFE SPACE GOVERNING EXPERIENCE AND CONTRACT OF HEART DISEASE IN PATIENTS AND FAMILIES WITH CARDIOVASCULAR DISEASES.....	609
<i>Hassan Yaghoubi, Rahim Yousefi, Setareh Hajdivan Bachari</i>	EFFECTIVENESS OF ANAT BANIEL METHOD ON IMPROVEMENT OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS	617
<i>Колодкина Е.В.</i>	ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	630

1.2.2. Атеросклероз: изучение, лечение, профилактика

<i>Коровин А.Е., Иоффе В.С., Нуриева Э.Ф., Абылкасымова А.Б., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П.</i>	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	637
<i>Кучай А.А., Куликов Г.С., Коровин А.Е., Липин А.Н.</i>	КОНЦЕПЦИЯ ДИСТАЛЬНОГО ГИБРИДА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА	653
<i>Макарова Ю.А., Рябкова В.А., Чурилов Л.П.</i>	АТЕРОСКЛЕРОЗ И COVID-19	659
<i>Меньшикова А.Н., Сотников А.В., Гордиенко А.В.</i>	ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОДОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ	671
<i>Нуриева Э.Ф., Хохлова С.Л., Коровин А.Е., Благинин А.А., Клевцова Е.В., Куликов Г.С., Пилипенко Д.Т., Садырина Т.Л., Соболевская П.А., Товпеко Д.В., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П.</i>	ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛЕТЧИКОВ И КОСМОНАВТОВ. СООБЩЕНИЕ I. АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС	675
<i>Осмоналиева А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i>	ЦИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ: ПСОРИАЗ, ВИТИЛИГО, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ	685

<i>Расулева А.Г., Борисова (Крук) Л.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i> РЕДУКСИН В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО	698
<i>Яковлев Д.С., Тамбовцев А.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i> БОЛЕЗНЬ ХАСИМОТО, КОРОНАВИРУС И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ.....	707
<i>Тасыбаев Б.Б., Гордиенко А.В., Барсуков А.В., Сотников А.В.</i> К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	716
<i>Чурилов Л.П., Федоткина Т.В., Шенфельд И.</i> АУТОИММУННОЕ И ИНФЕКЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ЗВЕНО АТЕРОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ.....	720
<i>Строев Ю.И., Цинзерлинг В.А.</i> ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	735
<i>Чурилов Л.П., Строев Ю.И.</i> ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ АТЕРОГЕНЕЗА И ЮВЕНИЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СИМПСОНА–ПЕЙДЖА	754

1.2.3. Актуальные вопросы микробиологии и инфекционного процесса

<i>Алябьева И.А., Казакова В.С., Косякова К.Г.</i> ФОРМЫ СТАФИЛОКОККОВОГО НОСИТЕЛЬСТВА И ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ.....	776
<i>Алфёрова Л.С., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Новикова Н.С., Орлова В.В., Котылева М.П., Ермоленко Е.И.</i> ОСОБЕННОСТИ МОТОРИКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА АУТОПРОБИОТИЧЕСКИМИ И ПРОБИОТИЧЕСКИМИ ШТАММАМИ <i>ESCHERICHIA COLI</i>	782
<i>Боровских М.В., Витенберг Г.Д., Гладин Д.П., Козлова Н.С.</i> ВИДОВОЙ СОСТАВ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ КАРДИОХИРУРГИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДЕТСКОГО СТАЦИОНАРА	790
<i>Гончарова А.Р., Гладин Д.П., Королюк А.М., Баранов И.А., Козлова Н.С.</i> АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ.....	799
<i>Гончарова А.Р., Гладин Д.П., Королюк А.М., Баранов И.А., Козлова Н.С.</i> АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО СТАФИЛОКОККА В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ.....	806
<i>Жукова В.В., Куфтырев Д.М., Косякова К.Г.</i> ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРИБАМИ РОДА <i>CANDIDA</i>	812
<i>Игнатьева М.Е., Самойлова И.Ю., Будацыренова Л.В., Григорьева В.И.</i> КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)	817
<i>Крупин Н.О., Козлова Н.С.</i> РАЦИОН ПИТАНИЯ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИРОБИОТЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА	830

<i>Кузьмина М.В., Ефимова Н.В.</i> ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ В ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРАХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ.....	838
<i>Мальшиев М.Е., Швецов М.М., Иорданишвили А.К.</i> ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ	845
<i>Митрофанов А.А., Иорданишвили А.К., Пузин И.В.</i> ПУЛЬПИТЫ ЗУБОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР).....	852
<i>Селезнева А.А., Козлова Н.С.</i> МИКРОБИОТА И РАК: СОЮЗНИКИ ИЛИ ВРАГИ?.....	863
<i>Селезнева А.А., Козлова Н.С.</i> БАКТЕРИОФАГИ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	870
<i>Старовойтова В.О., Козлова Н.С.</i> АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРА РОСТОВА-НА-ДОНУ	878
<i>Титков А.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Малеев В.В.</i> МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОПАСНЫМИ ТРАНСМИССИВНЫМИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ЮГЕ РОССИИ.....	885
<i>Чугунова В.В., Жукова Е.С., Щербатюк Т.Г., Позднякова М.А.</i> МИКРОФЛОРА ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЫ КАК ПРОБЛЕМА ГИГИЕНЫ ЗАМКНУТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ МЕГАПОЛИСОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	892
<i>Швецов М.М., Мальшиев М.Е., Иорданишвили А.К.</i> РЕГУЛЯЦИЯ НАРУШЕНИЙ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ЛЮДЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19.....	901
<i>Vahide Rahim Hosseini</i> MOLECULAR ISOLATION OF ESCHERICHIA COLI ISOLATES USING CHU, Y10 AND TSPE GENES TAKEN FROM FECAL SOURCES OF 1-5-YEARS-OLD CHILDREN OF KEMANSHAN PROVINCE	909

1.2.4. COVID-19 и общество

<i>Редько А.А.</i> ПРАВСТВЕННАЯ МОБИЛИЗАЦИЯ ИЛИ МОБИЛИЗАЦИЯ ПРАВСТВЕННОСТИ?.....	918
<i>Довгалова А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.</i> ПОДОСТРЫЙ ТИРОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА И COVID-19.....	926
<i>Закревский В.В., Назаренко Л.И.</i> АЛИМЕНТАРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	935
<i>Иванов Д.В., Скупневский С.В.</i> ВОПРОС ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН	942

<i>Семиголовский Н.Ю., Симулис И.С., Мазуренко С.О., Дрыгин А.Н., Салыгина Д.С., Бородин Н.В., Азанов Б.А., Семиголовский С.Н., Иванова Е.В., Ермолаева Л.Г., Титков Ю.С., Сапегин А.А., Мазуренко М.С., Боткина А.А., Василев Я.В.</i>	
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ COVID-19. РОЛЬ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЕЁ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	949
<i>Соколова М.Г., Привалова М.А., Поляков Ю.В., Сотникова Д.А., Сотников Н.С.</i>	
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ.....	958
<i>Шмидт А.А., Захаров И.С., Попов А.С., Гаджиев С.З.</i>	
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ИНФЕРТИЛЬНОСТЬ КУРСАНТОВ	966
<i>Поляков Ю.И., Лопатина Е.К., Соколова М.Г., Любашина О.А.</i>	
КОВИД И РАССТРОЙСТВА ПСИХИКИ	973
<i>Привалова М.А., Соколова М.Г., Цибирова О.И., Божков И.А.</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И АНТИГИПОКСАНТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА ФОНЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ	977
1.2.5. Проблемы и успехи стоматологии	
<i>Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е.</i>	
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ И ВЛИЯНИЕ НА ЕЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	986
<i>Беделов Н.Н., Керимханов К.А.</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА НА ПРИМЕРЕ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА.....	992
<i>Данилова Н.Б., Соколович Н.А., Нехорошев А.С., Павлова С.Г.</i>	
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИИ МИКРОКЛИМАТА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КАБИНЕТОВ НА СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА.....	998
<i>Иорданишвили А.К., Лысков Н.В.</i>	
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА	1006
<i>Лунёва Ю.А., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К.</i>	
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МАЛОМОБИЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА.....	1011
<i>Солдатов В.С.</i>	
ХИРУРГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ УСТРАНЕНИЯ РЕЦЕССИЙ ДЕСНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	1022
<i>Жаворонкова М.Д., Ермолаева Л.А., Суборова Т.Н., Платонова А.Г.</i>	
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИДЕНТИФИКАЦИИ	1030

ТОМ 17, № 3

РАЗДЕЛ 2.

**ДЕМОГРАФИЯ НАРОДОВ РОССИИ И УСЛОВИЯ
ИХ ВЫЖИВАНИЯ**

<i>Белова Л.В., Федотова И.М.</i> РЕАЛИЗАЦИЯ ЗАДАЧ, ПОСТАВЛЕННЫХ НАЦИОНАЛЬНЫМ ПРОЕКТОМ «ДЕМОГРАФИЯ» ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ	1041
<i>Крючкова Е.Н., Сааркоппель Л.М.</i> ПРОБЛЕМА СОХРАНЕНИЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИИ	1048
<i>Глушкова Л. И., Георгиева А.Г.</i> ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ КОКЛЮША СРЕДИ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА РОССИИ НА ПРИМЕРЕ НЕНЦЕВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ МО ГО «ВОРКУТА»	1056
<i>Дождиков А.В., Дударев А.А.</i> СТРУКТУРА И ДИНАМИКА СТАНДАРТИЗОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НЕНЕЦКОГО АО В СРАВНЕНИИ С НЕКОТОРЫМИ РЕГИОНАМИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РФ В ПЕРИОД 2002-2019 (ПО ДАННЫМ ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ)	1063
<i>Дударев А.А., Дождиков А.В.</i> ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НЕНЕЦКОГО АО В ПЕРИОД 2000-2019: АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ, СФОРМИРОВАННОЙ В РАЗРЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТОВ	1072
<i>Крийт В.Е., Волчкова О.В., Сладкова Ю.Н., Скляр Д.Н., Плеханов В.П.</i> ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ «НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО И НЕИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ»: ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ЗА ПЕРИОД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	1085
<i>Никитина В.Н., Калинина Н.И., Дубровская Е.Н., Ляшко Г.Г., Плеханов В.П.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ БАЗОВЫХ СТАНЦИЙ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ТЕРРИТОРИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ	1094
<i>Рочева И.И., Петрухин Н.Н., Гудков А.Б., Бойко И.В., Кочетова О.А., Попов А.В., Окунева Е.Ю., Бурова Д.В.</i> РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОБЩЕЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА КОЛЬСКОГО ЗАПОЛЯРЬЯ	1102
<i>Савченко О.А., Мингазов И.Ф., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Ступа С.С., Костюк И.И.</i> ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВО: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ	1110
<i>Шилов В.В., Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Чернобровин А.Д.</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ	1120
<i>Сапунов В.Б., Воронов Н.В.</i> ТРЕЗВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ КАК ПУТЬ К НАРОДОСБЕРЕЖЕНИЮ	1129

РАЗДЕЛ 3.

НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ

3.1. Вопросы научной деятельности

<i>Михеева А.Ю., Крылов А.И.</i>	
ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ В ОБЛАСТИ ОРГАНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА – ОСНОВА ПРИЗНАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ НА МЕЖДУНАРОДНОМ УРОВНЕ	1138
<i>Акберова Лала Акиф-кызы, Гумилевский Б.Ю.</i>	
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕПСИСЕ	1147
<i>Ахмадеев А.Р., Каримов Д.О., Байгильдин С.С., Ретина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ АКРИЛАМИДА НА КОНЦЕНТРАЦИИ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	1155
<i>Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р., Ретина Э.Ф., Якупова Т.Г., Ахмадишин А.Р., Каримов Д.О.</i>	
ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ИЛИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ IN VITRO	1160
<i>Бученкова Д.А., Марков А.В., Барабанова Л.В.</i>	
ХОНДРОДИСТРОФИЯ СОБАК КАК МОДЕЛЬ АХОНДРОПЛАЗИИ У ЧЕЛОВЕКА	1164
<i>Блинов Л.Н., Перфилова И.Л., Полякова В.В.</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ НЕОРГАНИЧЕСКИХ НАНОМАТЕРИАЛОВ В МЕДИЦИНЕ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, РИСКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НОВЫХ СОСТАВОВ	1169
<i>Байгильдин С.С., Ретина Э.Ф., Смолянкин Д.А., Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д.</i>	
МОРФОЛОГИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ДВУХ МЕСЯЦЕВ ВВЕДЕНИЯ ВОДНОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА КАДМИЯ	1175
<i>Кумакова А. М., Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В.</i>	
ИММУННЫЙ СТАТУС И ИММУНОТЕРАПИЯ СЕПСИСА	1181
<i>Маградзе Р.Н., Мартышко М.М., Дерягина Д.А., Бобков П.С., Дробленков А.В.</i>	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА ЯИЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ	1190
<i>Медведева А. В., Сафарова Д.Д., Никитина Е.А., Токмачева Е.В., Савватеева-Попова Е.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ДВУХЦЕПОЧЕЧНЫХ РАЗРЫВОВ У ДРОЗОФИЛЫ ПРИ НАКОПЛЕНИИ 3-ГИДРОКСИКИНУРЕНИНА	1197
<i>Николаев Е.И.</i>	
К СИНТЕЗУ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ С АЛГОРИТМАМИ ВИДЕОАНАЛИТИКИ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА	1203

<i>Попковский Н.А., Лисовский А.Д., Подгорная О.И., Белова Д.М., Бобков П.С., Дробленков А.В.</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОБЪЕМНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ МОРФОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КИССЕПТИНПРОДУЦИРУЮЩИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА	1209
<i>Тихонова К.И., Юн Е.С., Чернышева М.П., Дробленков А.В.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ АДАПТАЦИИ ВИДЕОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ К ИНВЕРСИИ ЗРЕНИЯ	1216
<i>Чуенко Н.Ф., Савченко О.А., Романенко С.П., Лобкис М.А.</i>	
ВЛИЯНИЕ КОМНАТНЫХ РАСТЕНИЙ <i>CHLOROPHYTUM COMOSUM</i> НА ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ	1224
<i>Петрий В.М., Алнакуд М., Колодязная В.С., Кипрушикина Е.И.</i>	
ПРОЛОНГАЦИЯ СРОКОВ ГОДНОСТИ ОЛИВКОВОГО МАСЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИОКСИДАНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	1230
<i>Yeganeh Davoudi</i>	
THE EFFECT OF HUMAN ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS (HAT-MSC) ON THE NUMBER OF MAST CELLS (MCS) IN THE IMPROVEMENT OF ANIMAL MODEL ATOPIC DERMATITIS	1238

3.2. Вопросы образовательного процесса

<i>Балацкий П.С., Команденко А.С.</i>	
СТУДЕНТЫ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА:	1246
<i>Калинин Р.Э., Баринов Е.Х., Баринов А.Е., Иорданишвили А.К.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТАНОВЛЕНИЙ СЛЕДОВАТЕЛЕЙ О НАЗНАЧЕНИИ КОМИССИОННОЙ (КОМПЛЕКСНОЙ) СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В СВЯЗИ С НЕНАДЛЕЖАЩИМ ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	1251
<i>Карелин А.О., Еремин Г.Б.</i>	
ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ И ОСНОВНЫХ БАРЬЕРАХ ВНЕДРЕНИЯ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	1258
<i>Ковалева Т.В., Ковалева В.А., Парийская Е.Н., Захарова Л.Б.</i>	
ПРОБЛЕМА ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ В СИСТЕМЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ	1265
<i>Савватеева О.П.</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ЭКОНОМИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	1279
<i>Акимова Е.И., Ходыкина Т.М., Петухова Е.В.</i>	
ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЕТЕНЦИЙ В ОБЛАСТИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ПРОФИЛЯ.....	1286

<i>Гонезжук А.Г., Ненсо Б.А., Коломийцева Н.С.</i> ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТАНОВЛЕНИЯ ГУМАНИСТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ И СПОРТУ	1294
<i>Зуйкова Е.Г., Бушма Т.В., Бондарчук И.Л.</i> ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ЗРЕНИЯ У СТУДЕНТОВ	1302
<i>Ковалева Ю. А., Сарычева Е. Г.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ МОТИВАЦИИ ЛИЦ С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА К ЗАНЯТИЯМ АДАПТИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ И СПОРТОМ	1308
<i>Венгерова Н.Н., Пискун О.Е.</i> СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОК МЛАДШИХ КУРСОВ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ	1315
<i>Намазов А.К., Рагозина Н.А., Мухина А.В., Шамрай Л.В., Меджидов Н.Б.</i> ФРУСТРАЦИЯ В ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ	1320
<i>Шешурина Т.А., Дорофейков В.В., Подорова Ю.В.</i> БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ КАК УГРОЗА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И КАРЬЕРЫ АТЛЕТА (ОБЗОР)	1326
<i>Смирнов С. И.</i> ПРАВОВОЙ АСПЕКТ УПРАВЛЕНИЯ АДАПТИВНЫМ ФИЗИЧЕСКИМ ВОСПИТАНИЕМ ШКОЛЬНИКОВ СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЫ	1331
<i>NimaSabalani TaleshMekaeil, Parviz Abdoltajedini</i> EVALUATING EMOTIONAL CREATIVITY CRITERIA OF SECONDARY HIGH SCHOOL STUDENTS BASED ON BRAIN EXECUTIVE FUNCTIONS CRITERIA	1337
<i>Robabeh Moghaddami, Marjan Hosseinzadeh Taghvaei, Sara Pashang</i> COMPARISON OF STUDENTS' SELF-REGULATORY LEARNING IN DIVORCE AND NORMAL FAMILIES	1342
<i>Masoumeh Ostad</i> THE STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SPIRITUAL INTELLIGENCE AND SELF-ACTUALIZATION AND SELF-ESTEEM OF POL DOKHTAR STUDENTS.....	1348
<i>Ebrahim Zargari Jangani</i> INVESTIGATION OF THE EFFECT OF TEACHERS' PERCEPTION OF SCHOOL EFFECTIVENESS ON THEIR JOB SATISFACTION IN BANDAR ABBAS HIGH SCHOOLS	1360
<i>Shaghayegh Riazati</i> DESIGNING A STREET CHILDREN'S RESIDENTIAL-EDUCATIONAL CENTER WITH APPROACH TO ENVIRONMENTAL PSYCHOLOGY TO CREATE BUSINESS CREATIVITY IN TEHRAN.....	1369

РАЗДЕЛ 4. ВОПРОСЫ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА И ЭКОНОМИКИ

- Осипов А.И.*
ХИМИЗАЦИЯ В РОССИИ И НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ЕЕ УЛУЧШЕНИЯ 1376
- Воронов Н.В., Старовойтов В.И., Старовойтова О.А., Манохина А.А., Сапунов В.Б., Пехальский М.И., Семин В.В.*
ПЕРСПЕКТИВЫ И ПУТИ ОБОГАЩЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫМИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КАРТОФЕЛЯ ПРИ ВЫРАЩИВАНИИ ПРОДУКЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ПИЩЕВОЙ ЦЕННОСТИ 1384
- Абачараева Х. А.*
РОЛЬ СЕКТОРА СРЕДСТВ РАЗМЕЩЕНИЙ В РАЗВИТИИ ТУРИСТСКОЙ ИНДУСТРИИ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН 1391
- Ковальчук Ю.К.*
ПОЧЕМУ ГОРИТ РОССИЯ? 1394
- Лебедев К.Ю., Кирьянова М. Н.*
ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОКУМЕНТОВ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕГУЛЯТОРНОЙ ГИЛЬОТИНЫ 1424

РАЗДЕЛ 5. ИСТОРИЯ, ЛИТЕРАТУРА, ФИЛОСОФИЯ

- Косачев И.Д.*
КАФЕДРЫ И КЛИНИКИ АКАДЕМИИ В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (1941–1945 ГГ.) (ИЗ ИСТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЫ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ) 1432
- Балахонов А.В., Панков Д.И., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.*
МЕТАФОРЫ «НЕЖИВОЙ ПРИРОДЫ» В МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ 1454
- Главнов П.В., Варзин С.А.*
ИСТОРИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 1467
- Григорьева Т.В., Григорьев Н.С.*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ 1488
- Паскарь С.С., Соусова Я.В., Никитенко У.А.*
БЕСПЛОДИЕ И РЕПРОДУКЦИЯ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА 1495
- Рогалев Л.В., Иорданишвили А.К.*
НАУЧНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЭКОЛОГИИ, БЕЗОПАСНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В СФЕРЕ КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ 1505

<i>Худоногов И.Ю., Якименко Л.А.</i> СОЦИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ДУХОВНОСТИ (КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАЛАНСА МЕЖДУ АЛЬТРУИЗМОМ И ПРАГМАТИЗМОМ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ).....	1510
<i>Садухов В.В., Минаков А.А., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. Шарыпова Т.Г., Судас Д.В.</i> РОЛЬ ЛЕОНИДА ВАСИЛЬЕВИЧА СОБОЛЕВА – ПЕРВООТКРЫВАТЕЛЯ ИНСУЛИНА, В ИЗУЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА В РОССИИ	1522
<i>Айдемирова М.А., Главнов П.В.</i> ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	1532
<i>Parinaz Mohajerani</i> RELIGIOUS MEDIA MANAGEMENT.....	1551
<i>Morteza Mirshahraki, Javad Rahdarpour</i> EXAMINING THE RELATIONSHIP BETWEEN ISLAMIC MANAGEMENT STYLE AND ORGANIZATIONAL JUSTICE IN THE STAFF OF IMAM KHOMEINI RELIEF FOUNDATION IN ZAHEDAN	1555
<i>Bahare Mojdehi</i> DEVELOPMENT OF THE CRIMINAL POLICY IMPRESSIBILITY FROM RELIGIOUS DOCTRINES.....	1563
<i>Ложко В.В.</i> ПРЕОДОЛЕНИЕ МИРОВОГО ЦИВИЛИЗАЦИОННОГО РАЗЛОМА – ГЛАВНОЕ УСЛОВИЕ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЦЕННОСТЕЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА	1568