

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"



Архив клинической и экспериментальной медицины

ТОМ 32, №3, 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"

АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ARCHIVES OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Научно - практический журнал

Основан в 1992 году

Том 32, №3, 2023 г.

Редакционно-издательский отдел
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО"

УДК 61+378

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Г.А. Игнатенко

Д.О. Ластков (заместитель глав. редактора)

Д.Ю. Кустов (ответственный секретарь)

В.А. Абрамов **К.П. Павлюченко**

Э.Ф. Баринов **А.П. Педорец**

Ю.Г. Выхованец **А.С. Прилуцкий**

Г.А. Городник **В.Н. Романенко**

А.М. Кардаш **Э.Я. Фисталь**

Н.Е. Моногарова **В.К. Чайка**

С.В. Налетов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Бондаренко (Донецк)

И.П. Вакуленко (Донецк)

С.В. Витрищак (Луганск)

В.К. Денисов (Донецк)

Ю.Ю. Елисеев (Саратов)

Т.Л. Зефирова (Казань)

С.Е. Золотухин (Донецк)

Б.В. Крылов (Санкт-Петербург)

Н.И. Латышевская (Волгоград)

Г.В. Лобанов (Донецк)

А.Д. Луговсков (Луганск)

Л.В. Начева (Кемерово)

Е.В. Прохоров (Донецк)

Н.Г. Семикоз (Донецк)

Т.П. Тананакина (Луганск)

И.В. Чижевский (Донецк)

Д.В. Чуркин (Донецк)

Ответственный за выпуск: Д.Ю. Кустов

Авторы несут ответственность за достоверность и точность предоставленной информации.

© Архив
клинической
и экспериментальной
медицины (ISSN 1605 - 9360)

Архив клинической и экспериментальной медицины

Периодичность:

4 раза в год

Свидетельство

о регистрации средства
массовой информации ДНР
от 25 августа 2017 г.
Серия ААА №000156

Издатель журнала:

ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Рекомендовано к изданию
Ученым советом ФГБОУ ВО
ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
протокол №8 от 26.10.2023 г.

Журнал включен в "Перечень
рецензируемых научных изда-
ний, в которых должны быть
опубликованы основные науч-
ные результаты диссертаций".
Журнал зарегистрирован и
индексируется в Российском
индексе научного цитирования
(РИНЦ).

Дизайн, верстка, тех. сопровождение:

Кустов Д.Ю.

Подписано в печать: 27.10.2023
Формат 60x84/8
Гарнитура Cambria.
Усл. печ. л. 11.16
Печать офсетная.
Бумага Tecnis.
Заказ №31-10 Тираж 100 экз.

Адрес редакции:

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16
Телефон: +7(949)35-92-318
E-mail: physiolog@mail.ru

Отпечатано в типографии с оригинала
макета заказчика. ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО, ДНР, РФ
283003, г. Донецк, ул. Ильича, 16.

Распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

<i>О.Н. Долгошапка, С.В. Чермных, И.Т. Говоруха, А.Н. Роговой, В.С. Стрионова</i> РЕШЕНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ДОНБАССА, КАК ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ.....	5
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, А.Н. Черняк, З.Г. Габараева, К.В. Шадян, Т.А. Выхованец</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА СОДЕРЖАНИЕ АЭРОПОЛЛУТАНТОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ.....	11
---	----

<i>С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, М.В. Парахина</i> ИЗМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У КРЫС С ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ.....	20
---	----

<i>И.В. Бугорков, И.П. Шелякова, И.В. Петрова, М.А. Богдановская, Б.Е. Гамерский</i> ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙЗАЖА НА НЕПОЛИРОВАННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ БАЗИСНЫХ МАТЕРИАЛОВ.....	26
--	----

<i>С.Е. Золотухин, А.П. Дегтярева, Н.Н. Шпаченко, О.Ю. Николенко, Н.М. Потанова</i> ХАРАКТЕР БАКТЕРИЕМИИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСЕ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ И ОПИЙНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ.....	32
---	----

<i>И.В. Бугорков, Е.И. Беседина, А.В. Ващенко, Б.Е. Гамерский, Д.В. Зяблицев</i> МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	39
--	----

<i>Е.А. Михальченко, И.А. Плахотников</i> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГНОЙНОЙ ЯЗВЫ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ.....	47
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>А.С. Прилуцкий, А.Э. Багрий, К.Е. Ткаченко, Е.В. Прохоров, О.А. Трунова</i> СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИИ НА ЯБЛОКО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	55
--	----

<i>Р.Ф. Махмудов, О.А. Лихобабина, Ю.В. Пошехонова</i> К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....	60
--	----

CONTENTS

HEALTHCARE ORGANIZATION AND PUBLIC HEALTH

<i>O.N. Dolgoshapko, S.V. Chermnih, I.T. Govoruha, A.N. Rogovoy, V.S. Strionova</i> SOLVING THE DEMOGRAPHIC PROBLEMS OF DONBASS, AS A PRIORITY AREA OF DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC HEALTHCARE	
--	--

ORIGINAL RESEARCH

<i>Yu.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, A.N. Chernyak, Z.G. Gabaraeva, K.V. Shadyan, T.A. Vykhovanets</i> STUDY OF THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS OF THE ENVIRONMENT ON THE AEROPOLLUTANTS IN THE ATMOSPHERIC AIR	
---	--

<i>S.E. Zolotukhin, A.D. Esaulov, A.I. Faber, M.V. Parakhina</i> CHANGES IN BLOOD BACTERIOLOGICAL INDICATORS IN RATS WITH GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS AND MECHANICAL INJURY	
--	--

<i>I.V. Bugorkov, I.P. Shelyakova, I.V. Petrova, M.A. Bogdanovskaya, B.E. Gamerskiy</i> THE MICROBIOLOGICAL LANDSCAPE STUDY ON UNPOLISHED SURFACES OF PARTIAL REMOVABLE PLATE PROSTHESES, MADE OF VARIOUS BASIC MATERIALS	
---	--

<i>S.E. Zolotukhin, A.P. Degtyareva, N.N. Shpachenko, O.Yu. Nikolenko, N.M. Potapova</i> THE CHARACTERISTICS OF BACTEREMIA IN LOCALIZED INFECTION AND SEPSIS IN PATIENTS WITH SEVERE MECHANICAL TRAUMA AND OPIUM ADDICTION	
--	--

<i>I.V. Bugorkov, E.I. Besedina, A.V. Vaschenko, B.E. Gamerskiy, D.V. Zyablitsev</i> MEDICAL AND SOCIAL ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE CEREBROVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT	
--	--

<i>E.A. Mikhalychenko, I.A. Plakhotnikov</i> PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIFFERENT OUTCOMES OF HEALING OF PURULENT CORNEAL ULCER AFTER USING AUTOLOGICAL PLATELET-RICH PLASMA	
--	--

CASE OF PRACTICE

<i>A.S. Prilutskii, A.E. Bagrii, K.E. Tkachenko, E.V. Prokhorov, O.A. Trunova</i> SYSTEMIC REACTIONS IN APPLE ALLERGY: CLINICAL CASE	
--	--

<i>R.F. Makhmutov, O.A. Likhobabina, J.V. Poshekhonova</i> ON THE ISSUE OF ASSESSING THE MANIFESTATIONS OF POSTCOVID SYNDROME AND THE QUALITY OF LIFE IN A CHILD (CLINICAL CASE)	
---	--

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*А.С. Прилуцкий, А.Э. Багрий, К.Е. Ткаченко,
О.А. Трунова, Е.В. Прохоров*
АЛЛЕРГЕНЫ ЯБЛОКА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА АЛЛЕРГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПЛОДА.....66

*Е.В. Литвинова, О.В. Носкова, А.Н. Мацынин,
Г.В. Былым, И.Г. Немсадзе*
ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ
ОБУСЛОВЛЕННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ПОТЕРЬ.....72

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

*В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова, В.В. Скворцов,
А.В. Сабанов*
ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ В ПРАКТИКЕ
СЕМЕЙНОГО ВРАЧА.....78

А.А. Фастова, В.И. Панченко, В.В. Скворцов
ЭПИЛЕПСИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА.....86

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ
НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО-
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА
«АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ».....92

SCIENTIFIC REVIEWS

*A.S. Prilutskii, A.E. Bagrii, K.E. Tkachenko,
E.V. Prokhorov, O.A. Trunova*
APPLE ALLERGENS AND FACTORS AFFECTING THE
ALLERGENIC PROPERTIES OF THE FRUIT

*E.V. Litvinova, O.V. Noskova, A.N. Matsynin,
G.V. Bylym, I.G. Nemsadze*
WAYS TO REDUCE GENETICALLY DUE TO
REPRODUCTIVE LOSS

LECTURES FOR DOCTORS

*V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova, V.V. Skvortsov,
A.V. Sabanov*
HEMOLYTIC ANEMIA IN THE PRACTICE OF A FAMILY
DOCTOR

A.A. Fastova, V.I. Panchenko, V.V. Skvortsov
EPILEPSY IN THE PRACTICE OF A THERAPEUTIST

REQUIREMENTS FOR ARTICLES SUBMITTED TO
THE EDITORIAL AND PUBLISHING DEPARTMENT
OF THE JOURNAL "ARCHIVE OF CLINICAL AND
EXPERIMENTAL MEDICINE"

УДК 614.2(477.61/.62):614.1

¹О.Н. Долгошапко, ¹С.В. Чермных, ¹И.Т. Говоруха, ¹А.Н. Роговой, ²В.С. Стрионова

РЕШЕНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ДОНБАССА, КАК ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО

²Кафедра детской хирургии и анестезиологии

Реферат. Репродуктивный потенциал Донбасса продолжает уменьшаться, достигнув за годы военного конфликта с Украиной (2014-2023 гг.) катастрофически низких цифр: уровень рождаемости в 2022 году снизился до 2,4 на 1000 населения, а уровень смертности достиг 16,7; естественная убыль населения составила – 14,3. Количество родов в Донецкой Народной Республике за последние 5 лет прогрессивно уменьшилось (с 10669 родов в 2018 г. до 6986 – в 2022 г.), также снизился и коэффициент фертильности с 19,9 в 2016 г. до 10,7 в 2022 г., т.е. на 46,8%. С каждым годом уменьшается количество детского населения и качество его здоровья. Суммарный коэффициент рождаемости в ДНР составляет 0,8 – самый худший на всем постсоветском пространстве. При существующих на сегодняшний день таких демографических показателях, убыли населения и продолжающемся ухудшении состояния здоровья населения, а также неудовлетворительном функционировании системы здравоохранения Республики и дефиците медицинских кадров, демографический прогноз для Донецкой Народной Республики является пессимистичным и негативным. Требуется немедленная разработка «Государственной межотраслевой программы по сохранению народа Донбасса».

Ключевые слова: демографические показатели, суммарный коэффициент рождаемости, демографический прогноз.

Будущее любой страны определяется ее способностью к воспроизводству населения, т.е. репродуктивным потенциалом, основными показателями которого являются: рождаемость, естественный прирост населения, коэффициент фертильности, суммарный коэффициент рождаемости (СКР), количество детского населения и показатели его здоровья, а также состояние здоровья женщин репродуктивного возраста [1, 2, 4, 6-9].

Донбасс всегда был частью Великой России, исторически сложившимся центром тяжелой промышленности юга России. И даже когда в 1920 году его из состава РСФСР передали аграрной республике Украине, чтобы поднять ее промышленный потенциал, он продолжал выполнять свою историческую миссию и оставался «промышленным сердцем России» [3].

Донецкие шахты, металлургические заводы-гиганты, коксохимическая, машиностроительная, химическая и другие виды промышленности, даже находясь в составе СССР, а потом независимого государства Украина, всегда были нашей общей советской гордостью и были неразрывно связаны с предприятиями Российской Федерации.

Поэтому исторически справедливым и судьбоносным стало возвращение Донбасса в лице Донецкой Народной Республики (ДНР) и Луганской Народной Республики вместе с Запорожской и Херсонской областями 30 сентября 2022 года домой, в Россию.

Однако, на территории ДНР уже более 9 лет продолжаются военные действия, следствием чего стало значительное ухудшение демографической ситуации, что в дальнейшем может привести к резкому сокращению численности населения.

Целью данной работы было: проанализировать динамику основных демографических показателей Донецкой Народной Республики за последние 5 лет и сформулировать предложения по ее улучшению.

Методы исследования

© О.Н. Долгошапко, С.В. Чермных, И.Т. Говоруха, А.Н. Роговой, В.С. Стрионова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Нами были проанализированы данные годовых статистических отчетов Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Минздрава ДНР, организационно-методических отделов Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства, Республиканской детской клинической больницы, Республиканского центра здоровья и других учреждений здравоохранения ДНР за период 2016-2022 годы.

Были проанализированы показатели рождаемости, смертности, естественного прироста/убыли населения, коэффициента фертильности, суммарного коэффициента рождаемости, общей и возрастной численности детского населения, состояние здоровья детей и подростков, обеспеченность учреждений здравоохранения ДНР медицинскими кадрами.

В качестве источников информации об аналогичных данных по Российской Федерации использованы электронные базы данных ЕМИСС (база данных Росстата) и официального сайта ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России [2, 6], а данные о мировых показателях получены из открытых источников Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [9].

Статистическую обработку данных осуществляли в редакторе Microsoft Excel и с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Демографические показатели в нашей Республике на сегодняшний день очень плачевные [5]. К сожалению, репродуктивный потенциал Донбасса продолжает уменьшаться, достигнув за годы военного конфликта с Украиной (2014-2023 гг.) катастрофически низких цифр в 2021 году: при рождаемости 3,6 смертность выросла до 20,2 на 1000 населения, а естественная убыль населения составила – 16,6 (самый высокий показатель убыли населения за последние 30 лет). В 2022 году произошло дальнейшее ухудшение демографической ситуации на территории ДНР (рис. 1).

Численность постоянного населения Республики выросла более, чем на 630 тыс. чел. за счёт присоединившихся освобожденных территорий и составила на 01.01.2023, по оперативным данным Главстата ДНР, 2 млн 866,8 тыс. человек.

Общая смертность населения в 2022 г. снизилась в сравнении с предыдущим годом на 17,3%, показатель ее составил 16,7



Рис. 1. Показатели рождаемости и смертности населения ДНР за последние 5 лет.

на 1000 населения. Уровень рождаемости снизился с 3,6 до 2,4 на 1000 населения, то есть на 33,3% в сравнении с 2021 г. То есть в 2022 году смертность превысила рождаемость практически в 7 (семь!) раз.

Естественная убыль населения составила – 14,3 на 1000 населения против – 16,6 в 2021 г. Снижение рождаемости и высокий уровень смертности не позволяют улучшить демографическую ситуацию.

При этом удельный вес лиц старше трудоспособного возраста среди обслуживаемого учреждениями здравоохранения населения составил 34,3%, лиц трудоспособного возраста – 55,9%. На долю детского населения в возрасте 0-13 лет приходится 9,8%.

Таким образом, демографическая нагрузка на 1000 лиц трудоспособного возраста, так называемый «коэффициент иждивенчества», составила 789 чел., в основном за счет лиц пенсионного возраста (614 чел.), и лишь 175 чел. за счет детей, что неблагоприятно сказывается на и без того сложной демографической ситуации.

С каждым годом сокращается численность детского населения ДНР, в 2021 году она составила 308347 детей, что на 7287 детей меньше, чем в 2020 году (рис. 2). И хотя по состоянию на 01.01.2023 г. в Республике насчитывается 404,7 тыс. детей (рост численности детского населения произошел за счет присоединенных территорий), количество родившихся снизилось на 18,0%.

При этом прогрессивно ухудшается состояние как общего, так и репродуктивного здоровья детей и подростков: каждая третья девочка-подросток страдает хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (38,1%), каждая вторая – нарушениями менструального цикла (46,9%), 10,2% имеют опухоли и опухолевидные заболевания женских репродуктивных органов. Количество детей-инвалидов, которые также составляют репродуктивный потенциал ДНР, – 6335 детей, нуждающихся в медицинской и социальной реабилитации.

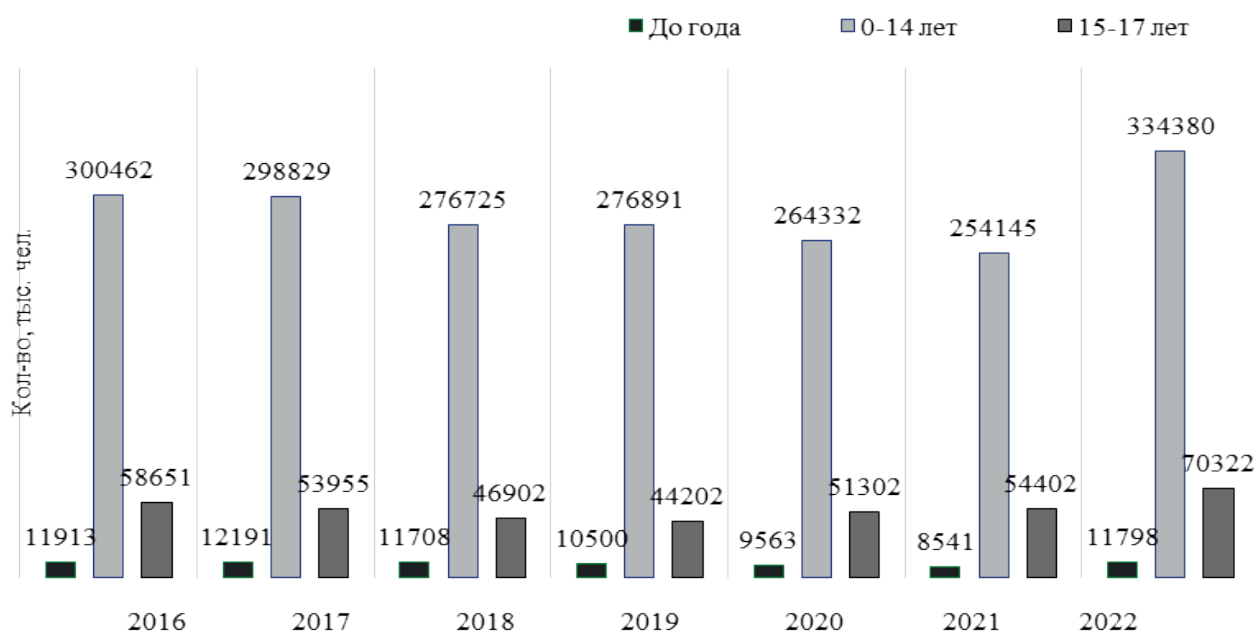


Рис. 2. Численность детского населения ДНР за период 2016-2022 гг.

Количество родов в ДНР за последние 5 лет прогрессивно уменьшилось (с 10669 родов в 2018 г. до 6986 – в 2022 г.), также снизился и коэффициент фертильности с 19,9 в 2016 г. до 10,7 в 2022 г., т.е. на 46,8% (рис. 3).

При продолжающемся ежегодном сокращении количества женщин фертильного возраста ухудшается состояние их здоровья, в результате чего 37,6% беременных страдают анемией; каждая третья (31,1%) имеет инфекции мочевыводящих путей; 8,2% – различные гипертензивные осложнения; 8,1% – заболевания сердечно-сосудистой системы; 9,3% – заболевания щитовидной железы, что негативно влияет на состояние здоровья внутриутробного плода, приводя

в конечном счете к рождению больных детей. В сравнении с 2020 годом отмечается увеличение выявления болезней мочеполовой системы – на 11,3%, отеков, протеинурии, гипертензивных расстройств – на 13,9%, болезней системы кровообращения – на 42,6%, анемий – на 6,8%, венозных осложнений – на 28,4%.

Одними из основных причин снижения уровня здоровья населения Республики являются: прежде всего – образ жизни, вредные и социально опасные привычки и зависимости (курение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, наркомания, токсикомания, а также новый вид зависимости – «игромания» и «гаджето-мания»).

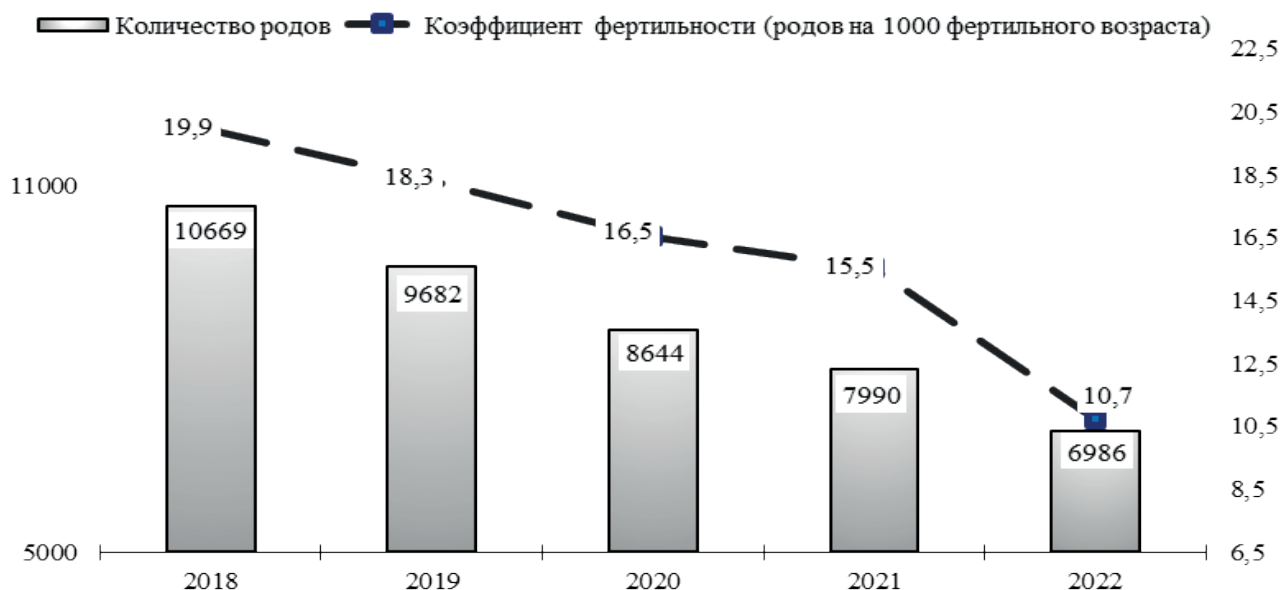


Рис. 3. Количество родов и коэффициент фертильности женщин ДНР за последние 5 лет.

Пропаганда вседозволенности и свободных сексуальных отношений, которую наши дети видят на экранах телевидения и во многих СМИ, привела к тому, что к 15 годам сексуальный дебют имеют 5,6% девушек и 19,5% юношей. К 17-летию каждый второй подросток начинает сексуально-партнерские отношения, а уже в 19 лет 82% подростков оказываются сексуально активными. В результате, когда приходит время создавать семью, 20% супружеских пар (т.е. каждая пятая семья) оказываются бесплодными.

Удручающе выглядят результаты социопроса девушек-подростков 13-19 лет по поводу их репродуктивных установок (проведенного в 2020 г. сотрудниками НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи): 12,3% девушек вообще не хотят иметь детей, а 47,3% – только одного ребенка (рис. 4).

Наиболее красноречиво о репродуктивных возможностях и перспективах развития страны говорит такой показатель, как СКР, который показывает, сколько в среднем родила бы одна женщина на протяжении своего репродуктивного периода (с 15 до 50 лет) [4]. По данным мировой литературы [1, 4, 9]:

- для развития страны СКР должен быть $>2,5$;
- для процветания страны – $СКР \geq 3,0$;
- для простого воспроизводства населения – $СКР \geq 2,1$.

Как следует из приведенной ниже таблицы, во всем мире за последние 50 лет произошло снижение суммарного коэффициента рождаемости до критически низких цифр. СКР ниже 2,0 говорит о том, что в данной стране идет убыль населения, поскольку не осуществляется даже его простое воспроиз-

водство. В ДНР показатель СКР – наихудший на всем постсоветском пространстве [5].

Какие силы и средства имеются в ДНР для оказания медицинской помощи населению? На территории Республики насчитывается 15 городов, 9 сельских административных районов. Всего учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь, – 197, из них – 34 центра первичной медико-санитарной помощи, 9 – центральных районных больниц, 2 перинатальных центра, 3 Дома ребенка. Однако, практически во всех больницах ДНР изношенность медицинского оборудования и аппаратуры составляет почти 100%, здания и помещения требуют капитального ремонта или находятся в аварийном состоянии, а в городах Донецк, Горловка, Макеевка, Ясиноватая находятся под постоянными артиллерийскими и ракетными обстрелами со стороны Украины, что также влияет на качество оказания медицинской помощи населению.

Отдельная и очень важная проблема – отток медицинских кадров из Республики. На 01.01.2023 года общее количество врачей в ДНР – 8158 человек, среднего медицинского персонала – 19326 человек. Укомплектованность врачами учреждений здравоохранения в 2022 году составила всего 51,0%; средним медперсоналом – 64,0%. Продолжается отток медицинских кадров, в результате чего дефицит врачей в ДНР составляет 7424 человек, среднего медперсонала – 10866 человек, что связано, с одной стороны, с продолжающимися боевыми действиями на территории Республики, а с другой, с неудовлетворенностью медработников низким уровнем заработной платы в условиях постоянной угрозы для жизни

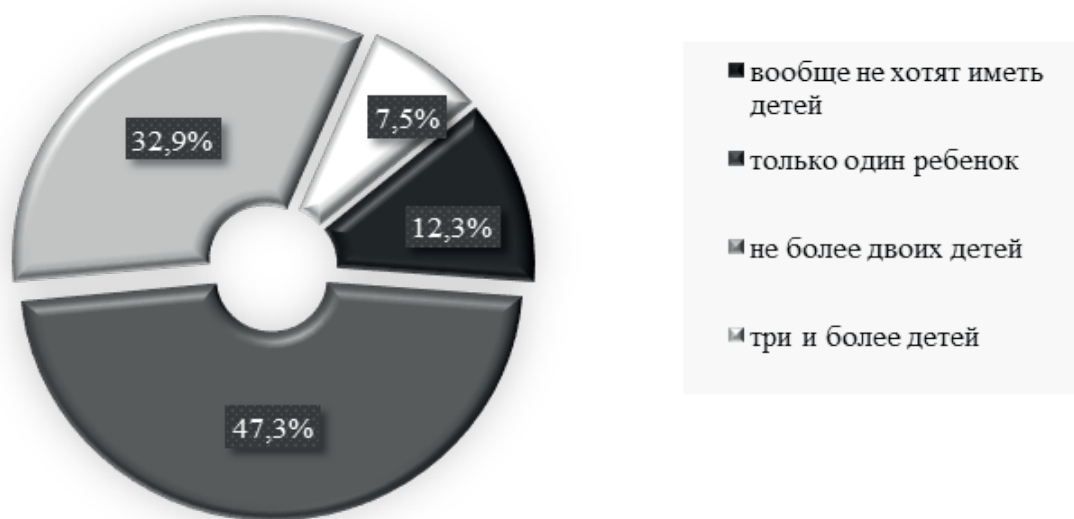


Рис. 4. Репродуктивные установки девушек-подростков ДНР (по данным социопроса 2020 г.).

Таблица.
Динамика СКР по годам

	1970 г.	2010 г.	2020 г.
В мире	4,93	2,58	2,42
Россия	2,54	1,57	1,53
Украина	1,89	1,50	1,40
ДНР (Донецкая область)	1,57	0,85	0,80

как самих медработников, так и членов их семей.

Таким образом, проведенный нами анализ демографической ситуации в ДНР позволил нам сделать следующий вывод: при существующих на сегодняшний день показателях СКР в Донбассе 0,8; низкой рождаемости, высокой смертности, убыли населения и продолжающемся ухудшении состояния здоровья населения, а также неудовлетворительном функционировании системы здравоохранения Республики и дефиците медицинских кадров, демографический прогноз для Донецкой Народной Республики является пессимистичным и негативным, результатом чего может стать полное исчезновение населения Республики в течение 73-х лет (!).

Что же нам делать, чтобы остановить «вымирание» населения Донецкой Народной Республики? В условиях продолжающегося военного конфликта и ухудшения состояния здоровья населения требуется немедленная разработка «Государственной межотраслевой программы по сохранению народа Донбасса», поскольку все остальные планы не будут иметь никакой перспективы в условиях отсутствия населения (!)

Поэтому стратегической целью развития здравоохранения и медицинской науки ДНР на ближайшие годы должно стать сохранение и укрепление здоровья населения и репродуктивного потенциала Республики на основе формирования здорового образа жизни, повышения качества и доступности медицинской помощи путем совершенствования системы здравоохранения, интенсивного развития приоритетных направлений медицины, а также широкого внедрения новейших достижений фундаментальной и прикладной медицинской науки.

Основными направлениями Государственной межотраслевой программы по сохранению народа Донбасса должны быть:

- пропаганда главных человеческих ценностей: семьи, продолжения рода, уважения к старшим поколениям, сохранения многовековых традиций народа и т.д.;

- формирование мотивации к здоровому образу жизни у детей и молодежи, у всех членов семьи;

- пропаганда физкультуры и спорта для всех возрастных групп населения;

- сохранение культурных, социальных, многонациональных ценностей и традиций населения Донбасса;

- возрождение экономики, пропаганда рабочих профессий во всех сферах производства;

- профессиональная ориентация школьников и профессиональная подготовка специалистов по наиболее востребованным в Республике направлениям;

- государственная поддержка молодых специалистов и молодых семей;

- активное развитие школьного спорта, всех видов детского творчества, международное сотрудничество в этих направлениях;

- внедрение современных высоких технологий в охрану здоровья населения (в том числе – репродуктивного здоровья);

- создание условий и активное внедрение медико-социальной реабилитации инвалидов (в том числе – детей-инвалидов);

- активное развитие санаторно-курортного оздоровления населения Республики (в первую очередь – детского населения).

В Российской Федерации в 2018 г. по инициативе Президента РФ В.В. Путина был разработан и стартовал с 2019 г. Национальный Проект «Демография» [7, 8], который включает 5 федеральных проектов: «Финансовая поддержка семей при рождении детей», «Содействие занятости», «Старшее поколение», «Укрепление общественного здоровья», «Спорт – норма жизни». В рамках этого Национального Проекта и должна быть разработана «Государственная межотраслевая программа по сохранению народа Донбасса».

Конечно, все мы прекрасно понимаем, что самым главным условием для осуществления наших грандиозных планов и выполнения программ является прекращение войны и возвращение к мирной жизни. Но именно сегодня, в разгар боевых действий на донецкой земле, мы должны думать о завтрашнем дне Донбасса и о будущих поколениях.

Поэтому приоритетным направлением для здравоохранения ДНР должно быть сохранение народа Донбасса как неотъемлемой части великого русского народа.

Таким образом, при существующих на сегодняшний день показателях СКР в Донбассе 0,8; низкой рождаемости, высокой смертности, убыли населения и продол-

жающемся ухудшении состояния здоровья населения, а также неудовлетворительном функционировании системы здравоохранения Республики и дефиците медицинских кадров, демографический прогноз для Донецкой Народной Республики является пессимистичным и негативным, результатом чего может стать полное исчезновение населения Республики в течение 73-х лет. Требуется немедленная разработка «Государственной межотраслевой программы по сохранению народа Донбасса», поскольку все остальные планы не будут иметь никакой перспективы в условиях отсутствия населения.

*O.N. Dolgoshapko, S.V. Chermnih, I.T. Govoruha,
A.N. Rogovoy, V.S. Strionova*

SOLVING THE DEMOGRAPHIC PROBLEMS OF DONBASS AS A PRIORITY AREA OF DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC HEALTHCARE

Abstract. *The reproductive potential of Donbass continues to decrease, having reached catastrophically low figures during the years of the military conflict with Ukraine (2014-2023): the birth rate in 2022 decreased to 2.4 per 1000 population, and the mortality rate reached 16.7; the natural decrease of the population was -14.3. The number of births in the DPR has progressively decreased over the past 5 years (from 10,669 births in 2018 to 6986 in 2022), and the fertility rate has also decreased from 19.9 in 2016 to 10.7 in 2022, i.e. by 46.8%. The number of children's population and the quality of their health are decreasing every year. The total fertility rate in the DPR is 0.8 – the worst in the entire post-Soviet space. With such demographic indicators existing today, population decline and the continuing deterioration of the health status of the population, as well as the unsatisfactory functioning of the Republic's healthcare system and a shortage of medical personnel, the demographic prognosis for the Donetsk People's Republic is pessimistic and negative. The immediate development of a "State intersectoral program for the surviving of the people of Donbass" is required.*

Key words: *demographic indicators, total fertility rate, demographic prognosis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Аганбетян А.Г. Демографическая драма на пути перспективного развития России // Народонаселение. – 2017. – №3. – С. 4-23.
2. ЕМИСС / база данных Росстата. [Электронный ресурс.] Режим доступа: <https://fedstat.ru/>.
3. Измайлов О.В. Донбасс – сердце России. – М.: Вече, 2023. – 368 с.
4. Общественное здоровье и здравоохранение с основами медицинской информатики. Национальное руководство / гл. ред. Г.Э. Улумбекова, В.А. Медик. 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 79-99.
5. О состоянии здоровья населения Донецкой Народной Республики и деятельности учреждений здравоохранения в 2022 году / Республиканский центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий. – Донецк, 2023. – 226 с.
6. Официальный сайт ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. [Электронный ресурс.] Режим доступа: <https://mednet.ru/>.
7. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Состояние и предложения: 2019-2024 гг. – 3-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 416 с.
8. Улумбекова Г.Э., Гапонова Е.А., Гинойн А.Б., Худова И.Ю. Здравоохранение – важнейшая часть безопасности России: как выполнить эту миссию / под ред. Г.Э. Улумбековой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 66 с.
9. WHO Department of Reproductive Health and Research and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health / Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.

¹Ю.Г. Выхованец, ¹С.М. Тетюра, ¹А.Н. Черняк, ²З.Г. Габараева, ²К.В. Шадян, ¹Т.А. Выхованец

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА СОДЕРЖАНИЕ АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра медицинской физики, математики и информатики

²Юго-Осетинский государственный университет имени А.А. Тибилова
Кафедра химии и медицины

Реферат. В результате проведенных исследований была изучена взаимосвязь между сезонными колебаниями физических факторов окружающей среды и превышением предельно-допустимых концентраций химических веществ в атмосферном воздухе города в результате климатических изменений и антропогенного загрязнения окружающей среды. Выявлены сезонные колебания химических веществ в атмосферном воздухе в условиях городской среды. Установлено влияние сезонных колебаний физических факторов окружающей среды на превышение предельно-допустимых концентраций химических веществ в атмосферном воздухе города.

Ключевые слова: климат, физические факторы, химические вещества, атмосферный воздух.

Многочисленными медико-биологическими исследованиями, проведенными в разных климатических и географических зонах, признана и доказана роль неблагоприятного, сочетанного влияния сезонных колебаний физических факторов и антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья человека [1, 3, 4, 7, 19]. По данным отечественной и зарубежной литературы можно утверждать, что самым значительным источником загрязнения атмосферного воздуха являются промышленные предприятия, энергетические установки, которые работают на жидком и твердом топливе, а также автотранспорт работающий на бензине и дизельном топливе [1, 7, 15]. Анализ результатов научных исследований по вопросу влияния на организм человека химического загрязнения атмосферного воздуха показал, что вещества, которые содержатся в воздушном бассейне городов (окись серы, азота, органические соединения и др.) раздражают слизистые оболочки, что объясняется высокой чувствительностью и абсорбционной способностью последних [1, 15]. В связи с этим, в некоторых промышленно-городских агломерациях

регистрируется повышенное количество воспалительных заболеваний органов дыхания и глаз [1, 8]. Отдельные атмосферные загрязнители могут избирательно влиять на различные органы и системы организма человека. Даже в небольших концентрациях аэрополлютанты способствуют уменьшению защитных свойств организма, что приводит к ослаблению его устойчивости к противодействию эндогенным и экзогенным вредным факторам [8, 14]. В работах отечественных исследователей приводятся данные о существовании прямой корреляционной связи между концентрациями вредных химических веществ в воздушном бассейне крупных промышленных городов и распространенностью среди их жителей болезней органов дыхания [4, 9]. Некоторые авторы отмечают рост заболеваний системы кровообращения у населения, проживающего в зоне атмосферных выбросов промышленных предприятий и автотранспорта [1, 5]. В научной литературе приводятся сообщения о том, что в атмосферных выбросах многих промышленных предприятий, транспорта и коммунального хозяйства содержатся канцерогенные вещества [7, 8]. Это в определенной степени объясняет результаты многочисленных исследований, которые установили статистически достоверное повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, особенно органов дыхания, у жителей больших индустриально-городских агломераций. Эта проблема характерна для города Донецка. Крупнейшими загрязнителями атмосферного воздуха в городе являются предприятия коксохимической, металлургической, угольной промышленности, строительных материалов, энергетики и транспорта

© Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, А.Н. Черняк,
З.Г. Габараева, К.В. Шадян, Т.А. Выхованец

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

[6, 10]. Загрязнение атмосферного воздуха города Донецка различными аэрополлютантами, является одной из основных причин роста заболеваемости населения [5, 9, 10].

При разработке мер, направленных на снижение загрязнения атмосферного воздуха различными химическими веществами, важной задачей является количественная и качественная оценка концентраций в воздухе загрязняющих химических веществ и их потенциальной опасности для человека. Необходимо учитывать и влияние сезонных колебаний физических факторов окружающей среды (температуры, влажности, скорости движения воздуха) на изменение концентраций химических веществ в атмосферном воздухе населенных мест [1, 16-18]. В условиях изменяющегося климата увеличение колебаний температуры, скорости движения атмосферного воздуха в летний или осенний периоды года могут усиливать неблагоприятное воздействие аэрополлютантов на состояние здоровья жителей, проживающих в индустриальном регионе [12, 13]. Важной задачей является проведение региональных исследований по изучению взаимосвязи между сезонными колебаниями физических факторов окружающей среды и превышением предельно-допустимых концентраций химических веществ в атмосферном воздухе города в условиях изменяющегося климата и антропогенного загрязнения окружающей среды.

Цель исследований заключалась в изучении взаимосвязи между сезонными колебаниями физических факторов окружающей среды и превышением предельно-допустимых концентраций химических веществ в атмосферном воздухе города в условиях изменяющегося климата и антропогенного загрязнения окружающей среды.

Методы исследования

Исследования проведены на базе кафедры медицинской физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. При проведении научных исследований, изучались физические факторы окружающей среды (температура, влажность, скорость движения воздуха, атмосферное давление, уровень инсоляции, биоклиматические индексы) для оценки их влияния на организм человека. Проводилась количественная и качественная характеристика выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух города До-

нецка.

Анализ физических факторов окружающей среды (температуры, влажности, скорости движения и давления атмосферного воздуха) по городу Донецку проведен на основе данных, которые были представлены Государственной метеорологической службой Донецкой Народной Республики (форма ТСГ-1) и материалов интернет ресурса «Погода и климат» за 5 лет с 2015 г. по 2019 г. Изучались такие физические факторы, как температура атмосферного воздуха (T , °C); влажность атмосферного воздуха (H , %); скорость атмосферного воздуха (V , м/с); давление атмосферного воздуха (P , гПа) по г. Донецку за период с 2015 по 2019 гг. Оценка годовых и сезонных среднемесячных концентраций химических веществ в атмосферном воздухе г. Донецка проводилась на основе анализа данных, полученных на стационарных постах контроля качества воздуха по улицам Щорса и Кобозева за период с 2015 по 2019 гг. Изучались концентрации в атмосферном воздухе таких химических веществ, как пыль, сернистый ангидрид, сероводород, оксид углерода, оксид азота, диоксид азота, аммиак, фенол, формальдегид, серная кислота, свинец, цинк, марганец, хром.

Статистический анализ полученных данных проводился средствами пакета «Statistika 10.1». Применялись базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. При этом первым этапом обработки данных была проверка принадлежности данных к нормальному распределению случайных величин путем тестирования нулевой гипотезы с использованием критерия Шапиро-Уилка или Х-квадрат Пирсона. Для оценки достоверности различий двух связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона. При проведении множественных сравнений проводился непараметрический ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса [2, 11].

Результаты и обсуждение

Анализ динамики значений амплитуды среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха, относительной влажности, скорости движения воздуха и атмосферного давления позволил установить определенные закономерности в формировании метеорологической обстановки на территории города Донецка. Наиболее высокие показатели амплитуды среднесуточных колебаний температуры

атмосферного воздуха были выявлены в летний и весенний периоды года. В летний период года размах амплитуды среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха, составлял от $8,0 \pm 1,2^\circ\text{C}$ до $8,8 \pm 1,2^\circ\text{C}$, а в весенний период года – от $7,0 \pm 1,1^\circ\text{C}$ до $7,3 \pm 1,1^\circ\text{C}$. В осенний период размах колебаний этого показателя изменялся в пределах от $4,1 \pm 0,8^\circ\text{C}$ до $5,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$, а зимой – от $3,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ до $5,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Наибольшие значения амплитуды среднесуточных колебаний влажности атмосферного воздуха были выявлены в весенний период года. В этот период значения амплитуды колебаний влажности атмосферного воздуха изменялись от $25,0 \pm 1,2\%$ до $33,5 \pm 1,2\%$. Летом среднесуточные колебания показателя влажности составляли от $22,5 \pm 1,2\%$ до $37,0 \pm 1,6\%$, зимой – от $13,0 \pm 1,1\%$ до $24,0 \pm 1,3\%$, осенью – от $14,0 \pm 1,2\%$ до $25,5 \pm 1,5\%$. Высокие значения амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения атмосферного воздуха были выявлены в зимний и весенний периоды года. В зимний период значения амплитуды колебаний скорости движения атмосферного воздуха изменялись в пределах от $11,0 \pm 0,5$ м/с до $18,0 \pm 0,6$ м/с. Весной значения амплитуды колебаний этого показателя составляли от $13,0 \pm 0,6$ м/с до $16,5 \pm 0,6$ м/с, летом – от $10,0 \pm 0,2$ м/с до $15,2 \pm 0,3$ м/с, а осенью – от $13,4 \pm 0,2$ м/с до $14,8 \pm 0,3$ м/с.

Анализ средних годовых концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе г. Донецка по данным полученным на стационарных постах позволил установить, что максимальные концентрации пыли отмечались в 2015 году и составляли $0,1586 \pm 0,0016$ (95% ДИ: $0,1554-0,1618$) мг/м³. Минимальные концентрации пыли были установлены в 2019 году и составляли $0,1237 \pm 0,0016$ (95% ДИ: $0,1205-0,1269$) мг/м³. При оценке концентраций сернистого ангидрида было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере было в 2015 году и составляло $0,0079 \pm 0,0004$ (95% ДИ: $0,007-0,0087$) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался в 2016 году и составлял $0,0037 \pm 0,0004$ (95% ДИ: $0,0028-0,0045$) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации сероводорода отмечались в 2015 году, составив $0,0015 \pm 0,0014$ (95% ДИ: $0,0015-0,0016$) мг/м³, а минимальные отмечались в остальные годы и в среднем составляли $0,0002 \pm 0,0001$ (95% ДИ: $0,0001-0,0003$) мг/м³. При анализе концентраций оксида углерода было установлено, что макси-

мальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались в 2016 году и составляли $0,92 \pm 0,0091$ (95% ДИ: $0,9022-0,9379$) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено в 2017 году и равнялось $0,6348 \pm 0,0091$ (95% ДИ: $0,6169-0,6526$) мг/м³. При оценке концентраций оксида азота было установлено, что максимальные среднегодовые концентрации этого вещества в атмосфере было отмечено в 2016 году и составляло $0,0225 \pm 0,0004$ (95% ДИ: $0,0217-0,0232$) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался в 2018 году, составив $0,0119 \pm 0,0004$ (95% ДИ: $0,0112-0,0126$) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации диоксида азота отмечались в 2015 году и составляли $0,0295 \pm 0,0009$ (95% ДИ: $0,0278-0,0312$) мг/м³, а минимальные – в 2016 году и в среднем составляли $0,0493 \pm 0,0009$ (95% ДИ: $0,0476-0,051$) мг/м³. При анализе концентраций аммиака было установлено, что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались в 2019 году и составляли $0,0184 \pm 0,0007$ (95% ДИ: $0,0171-0,0197$) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено в 2016 году и равнялось $0,0466 \pm 0,0007$ (95% ДИ: $0,0453-0,0479$) мг/м³.

При оценке концентраций фенола было установлено, что максимальное среднегодовое значение концентрации этого вещества в атмосфере было в 2016 году и составляло $0,0042 \pm 0,0001$ (95% ДИ: $0,004-0,0044$) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался в 2018 году, составив $0,0021 \pm 0,0001$ (95% ДИ: $0,0019-0,0023$) мг/м³.

Проведенными исследованиями было установлено, что максимальные концентрации формальдегида отмечались в 2015 году и составляли $0,0028 \pm 0,0001$ (95% ДИ: $0,0027-0,003$) мг/м³, а минимальные отмечались в 2016 году и в среднем составляли $0,0011 \pm 0,0001$ (95% ДИ: $0,0008-0,0012$) мг/м³.

При анализе концентраций серной кислоты было установлено, что максимальные среднегодовые значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались в 2018 году и составляли $0,00017 \pm 0,0002$ (95% ДИ: $0,00013-0,0021$) мг/м³. Минимальное содержание среднегодовых концентраций серной кислоты было отмечено в 2019 году и находилось на уровне $0,0003 \pm 0,0002$ (95% ДИ: $-0,0001-0,0008$) мг/м³. При оценке концентраций свинца было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере было в 2015 году и составляло $0,000013 \pm 0,00013$ (95% ДИ: $0,00001-$

0,00014) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался в 2016 году, составив $0,00002 \pm 0,00001$ (95% ДИ: 0,00001-0,00002) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации марганца отмечались в 2015 году, составляя $0,00004 \pm 0,00001$ (95% ДИ: 0,00004-0,00005) мг/м³, а минимальные отмечались в 2018 и 2019 годах и в среднем составляли $0,00002 \pm 0,00004$ (95% ДИ: 0,00001-0,00003) мг/м³.

Проведенными исследованиями было установлено, что максимальные концентрации цинка отмечались в 2016 году и составляли $0,00082 \pm 0,00004$ (95% ДИ: 0,00074-0,0009) мг/м³, а минимальные отмечались в 2018 году и в среднем составляли $0,00001 \pm 0,00004$ (95% ДИ: -0,00007-0,00009) мг/м³.

При анализе концентраций хрома было установлено, что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались в 2015 году и составляли $0,000024 \pm 0,000001$ (95% ДИ: 0,000021-0,000025) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено в 2018 году и равнялось $0,000020 \pm 0,000001$ (95% ДИ: 0,000021-0,000025) мг/м³.

Анализ годовых средних концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе города по данным полученным на стационарных постах показал, что отмечаются хаотические колебания содержания этих веществ в течение года. При этом отмечается существенная разница между максимальными и минимальными значениями концентраций химических веществ в атмосферном воздухе практически в течение всего изучаемого периода времени. Возможной причиной этого является влияние сезонных колебаний метеорологических факторов в различные сезоны года, которые могут сказываться на величинах концентраций изучаемых веществ в атмосферном воздухе города.

Была проведена оценка влияния сезонных вариаций физических факторов на концентрации аэрополлютантов в атмосферном воздухе города. Результаты изучения сезонных средних концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе города по данным, полученным на стационарных постах контроля по ул. Щорса и ул. Кобозева за период с 2015 по 2019 гг. представлены в таблице. Анализ сезонных средних концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе г. Донецка по данным полученным на стационарных постах позволил установить, что максимальные концентрации пыли отмечались в весен-

ний период года, составив $0,16 \pm 0,002$ (95% ДИ: 0,15-0,16) мг/м³. Минимальные концентрации пыли были установлены зимой и составляли $0,12 \pm 0,002$ (95% ДИ: 0,11-0,12) мг/м³. При оценке концентраций сернистого ангидрида было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере было в зимний период года и составляло $0,008 \pm 0,0005$ (95% ДИ: 0,007-0,008) мг/м³.

Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался весной, и был равен $0,003 \pm 0,0005$ (95% ДИ: 0,002-0,003) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации сероводорода отмечались весной, составляя $0,00057 \pm 0,00004$ (95% ДИ: 0,00048-0,00066) мг/м³, а минимальные отмечались летом и в среднем составляли $0,0004 \pm 0,00004$ (95% ДИ: 0,00032-0,00049) мг/м³. При анализе концентраций оксида углерода было установлено, что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались летом и составляли $0,774 \pm 0,011$ (95% ДИ: 0,753-0,796) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено весной и равнялось $0,709 \pm 0,011$ (95% ДИ: 0,688-0,73) мг/м³. При оценке концентраций оксида азота было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере было зимой и составляло $0,019 \pm 0,011$ (95% ДИ: 0,017-0,019) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался летом, равняясь $0,016 \pm 0,011$ (95% ДИ: 0,015-0,017) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации диоксида азота отмечались осенью, которые составляли $0,043 \pm 0,001$ (95% ДИ: 0,041-0,044) мг/м³, а минимальные отмечались весной и в среднем составляли $0,033 \pm 0,001$ (95% ДИ: 0,031-0,035) мг/м³. При анализе концентраций аммиака было установлено, что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались летом и составляли $0,033 \pm 0,001$ (95% ДИ: 0,031-0,035) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено зимой и равнялось $0,023 \pm 0,001$ (95% ДИ: 0,021-0,025) мг/м³. При оценке концентраций фенола было установлено, что во все периоды года содержание этого вещества в атмосфере составляло $0,003 \pm 0,0001$ (95% ДИ: 0,003-0,003) мг/м³. Проведенными исследованиями было установлено, что максимальные концентрации формальдегида отмечались весной, составляя $0,003 \pm 0,0001$ (95% ДИ: 0,003-0,003) мг/м³, а минимальные отмечались зимой, осенью и составляли $0,001 \pm 0,0001$ (95% ДИ: 0,001-0,001) мг/м³. При анализе концентраций серной кисло-

Таблица.

Сезонные средние концентрации аэрополлютантов в атмосферном воздухе (мг/м³)
г. Донецка по данным полученным на стационарных постах СПН№1 (ул. Щорса, 6)
и СПН№2 (ул. Кобозева, 6) за период с 2015 по 2019 гг. (Ме±m (95%ДИ))

Химические вещества	Периоды года			
	Зима	Весна	Лето	Осень
Пыль	0,12±0,002* (95%ДИ:0,11-0,12)	0,16±0,002 (95%ДИ:0,15-0,16)	0,14±0,002 (95%ДИ:0,13-0,14)	0,15±0,002 (95%ДИ:0,14-0,15)
SO ₂	0,008±0,0005 (95%ДИ:0,007-0,008)	0,003±0,0005 (95%ДИ:0,002-0,003)	0,002±0,0005* (95%ДИ:0,001-0,003)	0,007±0,0005 (95%ДИ:0,006-0,007)
H ₂ S	0,0006±0,00005 (95%ДИ:-0,00002-0,00015)	0,0005±0,00004 (95%ДИ:0,00048-0,00066)	0,0004±0,00004 (95%ДИ:0,00032-0,00049)	0,0003±0,00005 (95%ДИ:0,00024-0,00042)
CO	0,743±0,011 (95%ДИ:0,722-0,765)	0,709±0,011* (95%ДИ:0,688-0,73)	0,774±0,011 (95%ДИ:0,753-0,796)	0,732±0,011 (95%ДИ:0,711-0,753)
NO	0,019±0,011 (95%ДИ:0,017-0,019)	0,017±0,011 (95%ДИ:0,016-0,018)	0,016±0,011 (95%ДИ:0,015-0,017)	0,018±0,011 (95%ДИ:0,017-0,018)
NO ₂	0,041±0,001 (95%ДИ:0,038-0,042)	0,033±0,001* (95%ДИ:0,031-0,035)	0,038±0,001 (95%ДИ:0,037-0,04)	0,043±0,001 (95%ДИ:0,041-0,044)
NH ₃	0,023±0,001* (95%ДИ:0,021-0,025)	0,034±0,001 (95%ДИ:0,032-0,036)	0,037±0,001 (95%ДИ:0,035-0,039)	0,025±0,001 (95%ДИ:0,023-0,027)
C ₆ H ₅ OH	0,003±0,0001 (95%ДИ:0,003-0,003)	0,003±0,0001 (95%ДИ:0,003-0,003)	0,003±0,0001 (95%ДИ:0,003-0,003)	0,003±0,0001 (95%ДИ:0,003-0,004)
CH ₂ O	0,001±0,0001* (95%ДИ:0,001-0,001)	0,003±0,0001 (95%ДИ:0,003-0,003)	0,002±0,0001 (95%ДИ:0,001-0,002)	0,001±0,0001 (95%ДИ:0,001-0,001)
H ₂ SO ₄	0,003±0,0002 (95%ДИ:0,003-0,004)	0,002±0,0002 (95%ДИ:0,002-0,002)	0,001±0,0002 (95%ДИ:0-0,001)	0,002±0,0002 (95%ДИ:0,002-0,003)
Pb	0,00001±0,000003 (95%ДИ:0-0,00002)	0,00006±0,000003 (95%ДИ:0,00005-0,00007)	0,00006±0,000003 (95%ДИ:0,00005-0,00007)	0,00006±0,000003 (95%ДИ:0,00005-0,00007)
Zn	0,00057±0,00006 (95%ДИ:0,00047-0,00068)	0,00075±0,00005 (95%ДИ:0,00065-0,00086)	0,00033±0,00005 (95%ДИ:0,00023-0,00045)	0,00034±0,00005 (95%ДИ:0,00024-0,00045)
Mn	0,0000016±0,000027 (95%ДИ:-0,0000037-0,0000069)	0,0000036±0,000027 (95%ДИ:0,0000313-0,0000418)	0,0000092±0,000027 (95%ДИ:0,000004-0,0000144)	0,0000058±0,000027 (95%ДИ:0,0000006-0,000011)
Cr	0,0000065±0,0000011 (95%ДИ:0,0000043-0,0000086)	0,0000013±0,0000011 (95%ДИ:-0,0000022-0,0000022)	0,000018±0,0000011 (95%ДИ:0,0000096-0,000014)	0,0000014±0,0000011 (95%ДИ:-0,0000021-0,0000022)

Примечание: 1. Пыль – неорганическая пыль; SO₂ – сернистый ангидрид; H₂S – сероводород; CO – оксид углерода; NO – оксид азота; NO₂ – диоксид азота; NH₃ – аммиак; C₆H₅OH – фенол; CH₂O – формальдегид; H₂SO₄ – серная кислота; Pb – свинец; Zn –цинк; Mn –марганец; Cr –хром.

2. * – различия достоверны на уровне p<0,05.

ты было установлено, что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались зимой и составляли 0,003±0,0002 (95% ДИ: 0,003-0,004) мг/м³. Минимальное содержание было отмечено летом и равнялось 0,001±0,0002 (95% ДИ: 0-0,001) мг/м³. При оценке концентраций свинца было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере отмечалось весной, летом, осенью и составляло 0,00006±0,000003 (95% ДИ: 0,00005-0,00007) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютана отмечался зимой, составляя 0,00001±0,000003 (95% ДИ: 0-0,00002) мг/м³. Проведенными ис-

следованиями было установлено, что максимальные концентрации цинка отмечались весной и составляли 0,00075±0,00005 (95% ДИ: 0,00065-0,00086) мг/м³, а минимальные отмечались летом и в среднем составляли 0,00033±0,00005 (95% ДИ: 0,00023-0,00045) мг/м³. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации марганца отмечались летом, и были равны 0,0000092±0,000027 (95% ДИ: 0,000004-0,0000144) мг/м³, а минимальные были зимой и в среднем составляли 0,0000016±0,0000027 (95% ДИ: -0,0000037-0,0000069) мг/м³. При анализе концентраций хрома было установлено,

что максимальные значения этого вещества в атмосферном воздухе отмечались зимой и составляли $0,0000065 \pm 0,0000011$ (95% ДИ: $0,0000043-0,0000086$) мг/м³. Минимальное содержание было установлено весной и равнялось $0,0000013 \pm 0,0000011$ (95% ДИ: $-0,0000022-0,0000022$) мг/м³.

Анализ сезонных средних концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе города Донецка по данным полученным на стационарных постах показал, что существуют определенные закономерности изменения концентраций химических веществ в зависимости от сезонных колебаний физических факторов. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации пыли в атмосферном воздухе отмечались в весенний период года, составив $0,16 \pm 0,002$ (95% ДИ: $0,15-0,16$) мг/м³. Сезонные средние концентрации пыли в атмосферном воздухе в этот период года были на 25% выше по сравнению с зимним периодом года ($p < 0,05$). В этот период года отмечались и высокие значения амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения воздуха. Так, весной амплитуды среднесуточных колебаний этого показателя составляли от 13,0 м/с до 16,5 м/с. Увеличение скорости движения атмосферного воздуха приводит к росту концентрации пыли в атмосферном воздухе ($r = 0,62$; $p < 0,05$). Увеличение концентрации пыли в летний период года может быть обусловлено интенсивным выветриванием ее с верхнего слоя почвы, в котором она накапливалась вместе с осадками в зимний период года. Кроме этого, уменьшение количества осадков в этот период года, также может сопровождаться поддержанием высоких концентраций пыли в атмосферном воздухе. Необходимо обратить внимание на высокие средние концентрации в атмосферном воздухе оксида углерода в летний период года ($0,774 \pm 0,011$ (95% ДИ: $0,753-0,796$) мг/м³, которые были выше концентраций этого вещества в среднем на $4,1 \pm 0,8\%$ по сравнению с зимним периодом года ($p < 0,05$). В этот период года отмечались, также и значительные амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения воздуха, которые составляли от 10,0 м/с до 15,2 м/с. Рост концентраций оксида углерода в летний период обусловлен увеличением скорости движения атмосферного воздуха в летний период года ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Увеличение концентраций может быть связано с значительным увеличением количества выбросов этого загрязнителя в результате увеличения потока грузового и легкового

автомобильного транспорта. Кроме того, значительные колебания скорости движения воздуха в этот период года могут способствовать переносу оксида углерода на значительные расстояния от различных источников выбросов, в том числе и от автомагистралей. Следует обратить внимание на значительные средние концентрации диоксида азота в осенний период года, которые составляли $0,043 \pm 0,001$ (95% ДИ: $0,041-0,044$) мг/м³. Сезонные средние концентрации диоксида азота в атмосферном воздухе в этот период года были в среднем на $13,7 \pm 1,1\%$ выше по сравнению с летним периодом года ($p < 0,05$). В этот период года отмечались небольшие среднесуточные колебания скорости движения воздуха. Как известно, в осенний период года выпадают значительные осадки в виде дождя. Увеличение количества осадков будет способствовать интенсивному растворению в воде диоксида азота, которое будет сопровождаться образованием азотной и азотистой кислот и при обильных осадках приводить к кислотным дождям. Немаловажное значение имеет и тенденция увеличения средних концентраций аммиака в атмосферном воздухе в летний период года, которые составляли $0,037 \pm 0,001$ (95% ДИ: $0,035-0,039$) мг/м³. Сезонные средние концентрации аммиака в атмосферном воздухе в этот период года были в среднем на $31,8 \pm 1,3\%$ выше по сравнению с зимним периодом года ($p < 0,05$). Высокие концентрации аммиака в атмосферном воздухе в летний период года в сочетании с высокими показателями скорости движения воздуха в этот период могут сопровождаться формированием вторичного аэрозоля с аэродинамическим диаметром частиц менее 2,5 мкм. Такие частицы, при высокой скорости движения атмосферного воздуха могут переноситься на значительные расстояния и оказывать негативное воздействие как на климат, так и на здоровье населения.

Как было установлено, метеорологические факторы оказывают существенное влияние на среднесуточные концентрации аэрополлютантов в атмосферном воздухе. Скорость движения атмосферного воздуха будет влиять на величину концентраций химических веществ, которые выбрасываются в атмосферный воздух в результате техногенной деятельности человека. В связи с этим был проведен анализ взаимосвязи между показателями скорости ветра и превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) некоторыми аэрополлютантами в атмосферном

воздухе города. Полученные результаты представлены на рисунке.

этого вещества в среднем на $4,1 \pm 0,8\%$ по сравнению с зимним периодом ($p < 0,05$). В

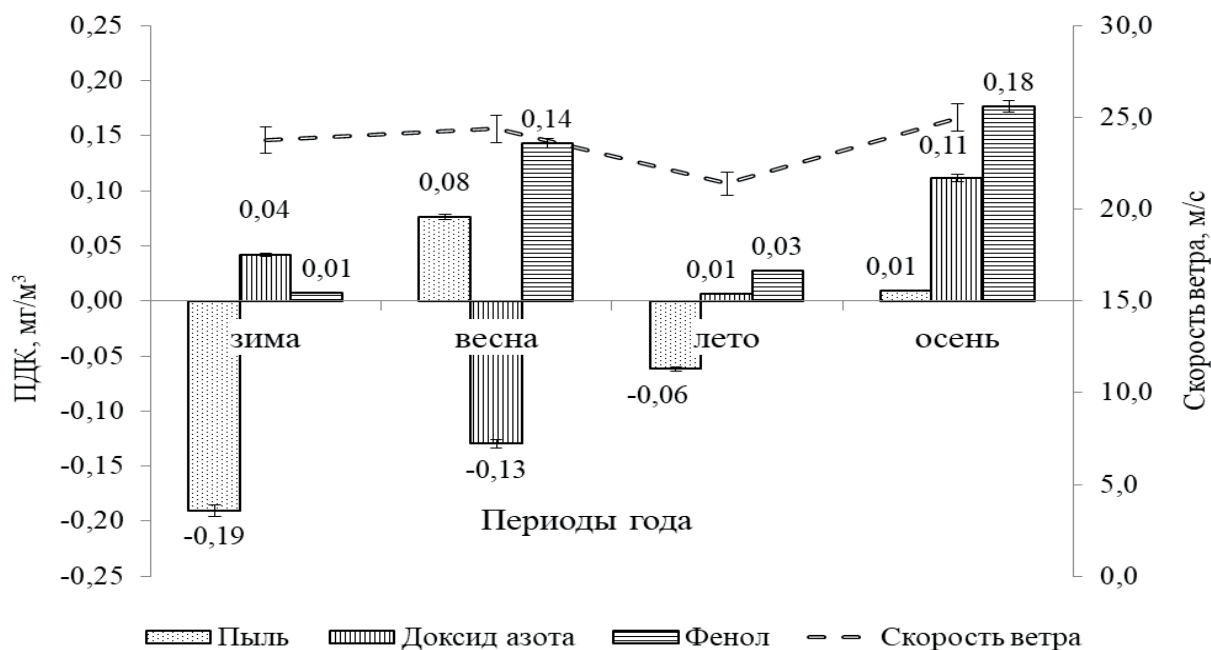


Рис. Взаимосвязь между показателями скорости ветра и превышением ПДК некоторыми веществами в атмосферном воздухе г. Донецка за ряд лет.

Проведенными исследованиями установлена взаимосвязь между годовыми сезонными среднесуточными показателями скорости ветра и превышением ПДК некоторыми веществами в атмосферном воздухе г. Донецка за ряд лет. Увеличение среднесуточной скорости ветра в весенний период года до $23,1 \pm 0,9$ (95% ДИ: 18,4-29,2) м/с приводит к превышению ПДК пыли в среднем на $0,08 \pm 0,005$ мг/м³ и ПДК фенола в среднем на $0,14 \pm 0,02$ мг/м³ ($r=0,6$; $p < 0,05$). Увеличение среднесуточной скорости ветра в осенний период года до $25,1 \pm 1,2$ (95% ДИ: 18,4-36,2) м/с сопровождается превышением ПДК диоксида азота в среднем на $0,11 \pm 0,002$ мг/м³ и уровня ПДК фенола в среднем на $0,18 \pm 0,02$ мг/м³ ($r=0,6$; $p < 0,05$).

Анализ сезонных средних концентраций изучаемых химических веществ в атмосферном воздухе города показал, что максимальные концентрации пыли в атмосферном воздухе отмечались в весенний период года. Сезонные средние концентрации пыли в атмосферном воздухе в этот период года были на $25 \pm 1,2\%$ выше по сравнению с зимним периодом года ($p < 0,05$). Увеличение скорости движения атмосферного воздуха приводит к росту концентрации пыли в атмосферном воздухе ($r=0,62$; $p < 0,05$).

Исследованиями выявлены значительные средние концентрации в атмосферном воздухе оксида углерода в летний период года, которые были выше концентраций

этот период года отмечались значительные амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения воздуха, которые составляли от 10,0 до 15,2 м/с. Рост концентраций оксида углерода в летний период обусловлен увеличением скорости движения атмосферного воздуха ($r=0,5$; $p < 0,05$).

В результате исследований было установлено, что значительные средние концентрации диоксида азота отмечались в осенний период года. Сезонные средние концентрации диоксида азота в атмосферном воздухе в этот период года были в среднем на $13,7 \pm 0,1\%$ выше по сравнению с летним периодом ($p < 0,05$). Увеличение количества осадков в это период года, будет способствовать интенсивному растворению в воде диоксида азота и приводить к образованию азотной и азотистой кислот, выпадающих в виде кислотных дождей.

Установлена тенденция к увеличению средних концентраций аммиака в атмосферном воздухе в летний период года. Сезонные средние концентрации аммиака в атмосферном воздухе в этот период года были в среднем на $31,8 \pm 1,3\%$ выше по сравнению с зимним периодом года ($p < 0,05$). Высокие концентрации аммиака в атмосферном воздухе в летний период года в сочетании с высокой скоростью ветра ($r=0,52$; $p < 0,05$) могут сопровождаться формированием вторичного аэрозоля с аэродинамическим диаметром частиц менее 2,5 мкм.

Исследованиями, установлена взаимосвязь между годовыми сезонными среднесуточными показателями скорости ветра и превышением ПДК некоторых веществ в атмосферном воздухе за ряд лет. Увеличение среднесуточных значений скорости ветра в весенний период года до $23,1 \pm 0,9$ (95% ДИ: 18,4-29,2) м/с приводит к превышению ПДК пыли в среднем на $0,08 \pm 0,005$ мг/м³ и ПДК фенола в среднем на $0,14 \pm 0,02$ мг/м³ ($r=0,6$; $p<0,05$). Увеличение среднесуточной скорости ветра в осенний период года до $25,1 \pm 1,2$ (95% ДИ: 18,4-36,2) мг/м³, сопровождается превышением ПДК диоксида азота в среднем на $0,11 \pm 0,002$ мг/м³ и ПДК фенола в среднем на $0,18 \pm 0,02$ мг/м³ ($r=0,6$; $p<0,05$).

*Yu.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, A.N. Chernyak,
Z.G. Gabaraeva, K.V. Shadyan, T.A. Vykhovanets*

STUDY OF THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS OF THE ENVIRONMENT ON THE AEROPOLLUTANTS IN THE ATMOSPHERIC AIR

Abstract. As a result of the conducted research, the relationship between seasonal fluctuations of physical environmental factors and exceeding the maximum permissible concentrations of chemicals in the atmospheric air of the city as a result of climatic changes and anthropogenic environmental pollution was studied. Seasonal fluctuations of chemicals in the atmospheric air in the urban environment are revealed. The influence of seasonal fluctuations of physical environmental factors on exceeding the maximum permissible concentrations of chemicals in the atmospheric air of the city has been established.

Key words: climate, physical factors, chemicals, atmospheric air.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С.С. Человек и окружающая среда. – Ростов н/Д: Изд-во СКНЦ ВШ АПСН, 2005. – 271 с.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с.
3. Выхованец Ю.Г., Ластков Д.О., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Габараева З.Г., Выхованец Т.А. Изучение влияния среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха на заболеваемость жителей индустриального региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №1. – С. 19-22.
4. Горлов Е.И. Влияние физических факторов на здоровье человека / Гигиена и экология человека: материалы Всероссийской научно-практической кон-

- ференции с международным участием. – С.-Пб., 2021. – С. 37-45.
5. Грищенко И.И. и др. Гигиеническая оценка распределения тяжелых металлов в почвах техногенного региона // Университетская клиника. – 2017. – Т. 25, №4-1. – С. 42-46.
6. Игнатенко С.А. Ляшова В.С. Экология Донбасса до и после военных действий. Влияние боевых действий на окружающую среду // Вестник института гражданской защиты Донбасса. – 2016. – Вып.2(6). – С. 31-37.
7. Карпин В.А., Гудков А.Б., Шувалова О.И. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории // Экология человека. – 2018. – №10. – С. 9-10.
8. Кривопалова Н.С., Сафиуллин Д.Ф. Влияние окружающей среды на здоровье человека // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – №5-2(75). – С. 104-106.
9. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Евтушенко Е.И., Габараева З.Г., Романченко М.П. Особенности и закономерности заболеваемости взрослого населения г. Донецка в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №2. – С. 146-150.
10. Лень Д.Ф., Громов С.В., Кириченко В.А. Проблемы экологии Донбасса и пути их решения / Донбасс будущего глазами молодых ученых: тезисы докл. научно-техн. конф., Донецк, 20 нояб. 2018 г. – Донецк, 2018. – С. 121-125.
11. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом – Донецк: Е.К. Папакица, 2006. – 214 с.
12. Нестерова Е.М., Рашидов Р.А. Экологическая проблема климатических изменений // Внедрение результатов инновационных разработок: проблемы и перспективы: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Стерлитамак, 2021. – С. 144-146.
13. Панкина В.Е. Физическая география родного края. Физическая география Донецкой области. 8 класс: учебник. – Донецк, 2015. – 271 с.
14. Половян А.В., Ткаченко О.В. Проблемы и направления повышения качества природной среды Донецкой Народной Республики // Вестник Донецкого национального университета. Серия В. Экономика и право. – 2018. – №1. – С. 166-175.

15. Румянцев Г.И. Гигиена: учебник / под ред. акад. РАМН Г.И. Румянцев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 608 с.
16. Barkin J.L. *et al.* Effects of extreme weather events on child mood and behavior // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2021. – Vol.63, №7. – P. 785-790.
17. Bezgrebelna M. *et al.* Climate Change, Weather, Housing Precarity, and Homelessness: A Systematic Review of Reviews // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol.18, №11. – P. 5812.
18. Byron L., Akerlof K.L. Climate and health concerns of Montana's public and environmental health professionals: a cross-sectional study // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol.21, №1. – P. 1778.
19. Paternoster G. *et al.* Association between environmental and climatic risk factors and the spatial distribution of cystic and alveolar echinococcosis in Kyrgyzstan // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2021. – Vol.15, №6. – e0009498.

С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, М.В. Парахина

ИЗМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У КРЫС С ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра патологической физиологии имени проф. Н.Н. Транквилимати

Реферат. Работа посвящена изучению измененного количественного и качественного бактериального и грибкового состава крови у экспериментальных животных с остеопорозом, шоковым не смертельным типом посттравматической реакции и их сочетанием, установлению патогенеза сепсиса вследствие дисбиоза. Изучены функциональные отношения микробиоты кишечника и структуры костной ткани, освещены вопросы развития бактериемии при остеопорозе, шоковом не смертельном типе посттравматической реакции и их сочетании. Проанализированы патогенетические механизмы участия аутофлоры организма в развитии сепсиса. В работе применялись бактериоскопические, бактериологические, статистические, физиологические, патофизиологические методы исследования. Установлено многократное увеличение грамотрицательных палочек, грамположительных диплококков и грамположительных палочек в посевах крови у крыс с шоковым не смертельным типом посттравматической реакции и тем же состоянием на фоне остеопороза, что явилось причиной микробного и кандидозного сепсиса. Данный факт подтверждает наличие причинно-следственных связей микрофлоры и возникновения синдрома системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: микробиота кишечника, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, тягловая механическая травма.

Роль аутофлоры заключается в сохранении энергетического гомеостаза организма, поддержании процесса резорбции костной ткани. При наличии патологического процесса аутофлоры, в том числе микробиом кишечника, способствует развитию инфекции [2, 3].

Микробиота кишечника человека обеспечивает колонизационную резистентность, иммунологическую защиту макроорганизма, осуществляет процессы детоксикации в отношении к экзо- и эндотоксинам, препятствует развитию гнилостных и газообразующих бактерий, обеспечивает синтез ряда витаминов (витамины К, С, группы В: В1, В2, В6,

В8, В9, В12, пантотеновая и никотиновая кислоты [1, 5, 6, 12]), а также участвует в процессах всасывания витамина D, солей кальция, в образовании продуктов распада белка и осуществлении других реакций метаболизма [5, 12]. У взрослого человека микробиота кишечника включает представителей типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Faecalibacteria* [13]. При этом выделяют три энтеротипа в отношении доминирующих микроорганизмов кишечника человека (*Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Prevotella*), что позволяет установить особенности обмена веществ у данного человека и выявить склонность к определенным заболеваниям [6]. Видовое разнообразие и соотношение микроорганизмов зависят от возраста: у молодых людей преобладают микроорганизмы типа *Firmicutes*, у пожилых – *Bacteroidetes*, *Enterobacteris* (представитель – *Escherichia coli*).

Дисбиоз – нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника – этиологически обусловлен воспалительными заболеваниями кишечника, приемом ряда лекарственных средств (в том числе антибиотиков), недостаточным питанием, ожирением, неврологическими расстройствами, эндокринной патологией, иммунодефицитным состоянием и некоторыми другими предрасполагающими факторами [2, 3]. Дисбиоз посредством увеличения количества циркулирующих остеокластогенных цитокинов усиливает резорбцию костной ткани и способствует развитию остеопороза.

Остеопороз – системное многофакторное заболевание, характеризующееся снижением массы кости в единице объема, плотности и ухудшением микроархитектоники костной ткани вследствие нарушения костного ремоделирования, снижения костеобразования и повышения резорб-

© С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, М.В. Парахина

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

ции костной ткани [2, 7]. Остеопороз относят к заболеваниям, ассоциированным с возрастом, и считают главной причиной низкотравматичных переломов губчатых и трубчатых костей.

В авторских исследованиях [5] установлена связь между кишечной микробиотой и структурой костной ткани. У мышей, лишенных кишечной микрофлоры, трабекулярная костная ткань увеличена в объеме, снижено количество клеток-предшественников остеокластов, снижена экспрессия мРНК, которая кодирует остеолитический цитокин TNF- α , что свидетельствует о подавлении остеокластогенеза.

Выделяют первичный остеопороз (постменопаузальный (I тип), сенильный (II тип), ювенильный, идиопатический) и вторичный, обусловленный заболеваниями, приводящими к снижению прочности костной ткани (заболевания эндокринной системы, органов пищеварения, почек, генетические нарушения и другие состояния), приемом лекарственных средств, в частности кортикостероидов. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз в свою очередь с этиологической точки зрения представлен двумя группами: эндогенной, обусловленной патологией пучковой зоны коры надпочечников, и экзогенной, вызванной введением препаратов глюкокортикоидов.

Остеопороз отягощает все типы течения посттравматической реакции (ПТР) – не шоковый, шоковый не смертельный, шоковый смертельный [4].

Травматизм вместе с онкологическими заболеваниями разделяет второе-третье место в структуре летальности (9%) после сердечно-сосудистых заболеваний, среди трудоспособного населения летальность от травматизма занимает первое место (45%). По причине нетрудоспособности травматизм занимает третье место, в структуре общей нетрудоспособности среди мужчин моложе 40 лет – первое место [8, 9, 11].

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз существенно осложняет течение ПТР и обуславливает высокий уровень летальности [4, 11]. В настоящее время механизмы динамического развития дисбиоза и возможного возникновения при этом сепсиса у пострадавших с вторичным экзогенным остеопорозом, в том числе глюкокортикоид-индуцированным, изучены недостаточно. Окончательно не ясна роль микробиоты кишечника в осложнении течения всех типов ПТР.

Методы исследования

Эксперимент поставлен на 40 белых беспородных крысах, половозрелого возраста, весом 200-250 г, содержащихся на стандартном рационе, при условиях свободного доступа к пище и воде в условиях вивария. Все этапы эксперимента (подготовка, травмирование и выведение из эксперимента) осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите прав позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986). Все животные были разделены на 4 группы: первая группа – контроль (n=10), вторая группа – с экспериментальным стероидным остеопорозом (n=10), третья группа – с шоковым не смертельным типом ПТР (n=10) и четвертая группа – с шоковым не смертельным типом ПТР, протекающей на фоне остеопороза (n=10).

Тяжелую механическую травму и шок моделировали с помощью модифицированного метода Кеннона (нанесения серии из 50 ударов электрическим ударником по бедрам силой 250 Н/см² (модификация метода Кеннона).

Для определения индивидуальной реактивности крысы в динамике посттравматической реакции был применен модифицированный метод измерения кожно-гальванического рефлекса посредством показателя «К» [10].

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ №535 МЗ СССР). Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами из сердца крыс под наркозом (эфир). Посев крови производили на среду Сабуро (для выявления грибов) и тиогликолевую среду (для выявления микробов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем пробы были помещены в термостат с температурным режимом 37°C. Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили

биохимические тесты для идентификации возбудителей.

Глюкокортикоидный остеопороз моделировали путем ежедневного введения метилпреднизолона (фирмы «Pfizer», США) внутримышечно в дозировке 3 мг/кг в течение 5 недель. На протяжении этого времени крыс обследовали на наличие изменения состояния и через каждые 5 дней под наркозом проводили обзорную рентгенографию позвоночника. Следует отметить, что в исследовании использованы крысы, у которых развивался остеопороз легкой степени, так как при более тяжелых формах остеопороза и тяжелой травме имела место ранняя летальность.

Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 5.5 для Windows. Средствами того же пакета выборки данных были обработаны, в результате чего были получены средние величины (M) и их ошибки (m). Для выявления эксцессов в полученных выборках данных была применена программная среда SPSS 10.0.

Достоверность различий между парными выборками данных определялась с применением критерия Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение о том, что изучаемые выборки идентичны, а имеющиеся различия – случайны. Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia for DOS, средствами этой программы были проверены на предмет выявления статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выборками считались статистически достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5%. Поскольку все данные в полученных выборках подчинялись законам нормального распределения, непараметрические методы статистического исследования не применялись.

Результаты и обсуждение

У экспериментальных животных с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом, шоковым не смертельным типом ПТР и их сочетанием были обнаружены качественные и количественные изменения в отношении бактериологических показателей крови.

Известно, что степень выраженности инфекционного процесса определяется количеством возбудителя в крови орга-

низма и факторами патогенности, которыми обладает микроорганизм.

В зависимости от строения микроорганизма выделяют различные факторы патогенности: у грамположительных бактерий – экзотоксины, суперантигены, гемолизины, энтеротоксины, пептидогликаны, липотейхоевая кислота, у грамотрицательных бактерий – липоид А, экзотоксины, протеазы, нейроминидазы, формилпептид. У грибов фактором патогенности являются элементы их стенки.

Из таблицы видно, что у контрольной группы в посеве крови обнаружены до 5% грамположительные диплококки и грамположительные палочки.

Грамотрицательные палочки у крыс контрольных групп не высевались, у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР данные микроорганизмы обнаружены в 1,75 раз больше, чем у крыс с остеопорозом. У крыс с шоковым не смертельным типом ПТР на фоне остеопороза грамотрицательные палочки найдены в 2,26 раз больше, чем у крыс с остеопорозом.

Грамположительных диплококков в посеве крови крыс с остеопорозом не обнаружено, но у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР их было в 11,64 раза больше, чем у контрольной группы. У крыс с шоковым не смертельным типом ПТР на фоне остеопороза грамположительных диплококков в 17,82 раза больше по сравнению с контролем.

Грамположительные палочки обнаружены во всех группах крыс, при этом у крыс с остеопорозом по сравнению с контрольной серией их больше в 3,94 раза, у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР – в 7,98 раз, у животных с шоковым не смертельным типом ПТР на фоне остеопороза – в 13,0 раз.

Из грамотрицательных палочек у крыс с остеопорозом преимущественно высевалась *E. coli*, из грамположительных палочек – *E. faecalis*.

У животных с шоковым не смертельным типом ПТР высевались *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Candida sp.*

У крыс с шоковым не смертельным типом ПТР на фоне остеопороза высевались те же микроорганизмы, что и у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР, но в больших количествах (*E. faecalis* больше в 1,32 раза, *S. epidermidis* – в 2,16 раз, *Candida sp.* – 2,74 раза, количество *E. coli* то же), а также *S. aureus*, *N. flavescens*.

Плотность посева микроорганизмов составила 107-108 КОЕ.

Полученные результаты посеваемости

Таблица.

Частота выявления микроорганизмов в крови при трехкратном ее посеве в контроле и у животных опытных групп (в %)

Микроорганизмы, название	Контроль (n=10)	Остеопороз (n=10)	Опытные группы		Достоверность между группами, (p<0,05)
			Шоковый не смер- тельный тип ПТР (n=10)	Шоковый не смертель- ный тип ПТР на фоне остеопороза (n=10)	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Грамотрицательные палочки	-	44,3	77,3	100	2-3; 2-4
Грампозитивные диплококки	5,0	-	58,2	89,1	1-3; 1-4; 3-4
Грампозитивные палочки	5,0	19,7	39,9	65,0	1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4
<i>E. coli</i>	-	38,4	100	100	2-3; 2-4
<i>E. faecalis</i>	-	18,3	75,9	100	2-3; 2-4
<i>S. epidermidis</i>	-	-	21,5	46,5	3-4
<i>S. aureus</i>	-	-	-	39,5	-
<i>N. flavescens</i>	-	-	-	24,4	-
<i>Candida sp.</i>	-	-	25,4	69,6	3-4

микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candida sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Данное явление, при котором происходит миграция микроорганизмов из кишечника в лимфатические узлы брюшной полости и далее в другие органы лимфатической системы, а затем в кровоток, называют транслокацией. Транслокация в природе играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфатических узлах, антигены или информацию об антигенах возбудителей инфекционных заболеваний, а те синтезируют специфические антитела, участвующие в механизмах иммунитета. Избыток микроорганизмов кишечного происхождения в биологических тканях организма указывает на их патогенное значение. Чаще всего чрезмерная транслокация обуславливается снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника, уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов. Литературные источники подтверждают возможность высевания из крови всех выделенных нами микроорганизмов и их этиологическую роль в сепсисе. *S. epidermidis* и *S. aureus* способны также вызывать эндокардит, инфекции ран и мочевыводящих путей. В целом, у животных с тяжелой механической травмой конечностей и травой на фоне остеопоро-

роза, высеянные и идентифицированные нами микроорганизмы являлись причиной микробного и кандидозного сепсиса. Они также свидетельствовали о наличии в организме системной воспалительной реакции.

Рост числа микроорганизмов в крови при тяжелой механической травме и остеопорозе указывал на изменение проницаемости физиологических барьеров и подавление глюкокортикоидными гормонами, выделяющимися при травме в избытке, иммунологической реактивности. В крови, в результате этого, циркулировали условно патогенные грамотрицательные (кишечные) палочки, грамотрицательные кокки (*S. epidermidis*), а также патогенные грамотрицательные диплококки (*N. flavescens*). В развитии интоксикации при травматическом шоке важную роль могли играть эндотоксины (липополисахариды) и путресцин грам-негативной резидентной микрофлоры, попавшей во внутренние органы, кровь, лимфу и регионарные лимфоузлы в результате транслокации. Эндотоксины, в свою очередь, вызывали активацию гиперметаболизма, что еще сильнее усиливало интоксикацию.

В целом, увеличение в крови концентрации микроорганизмов отражало развитие системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме и шоке.

Таким образом, изменение количественных показателей микробной и грибковой обсемененности крови, а также состава микроорганизмов у животных при остеопорозе, при шоковом не смертельном типе ПТР и травме на фоне остеопоро-

за свидетельствует о том, что микробный пейзаж и рост микрофлоры находятся в причинно-следственных связях с механизмами системной воспалительной реакции. При шоковых типах посттравматической реакции развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки. Структура сепсиса при шоке зависит от тяжести системных повреждений и сопутствующего остеопороза. С ростом тяжести этих повреждений увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavescens*, а также *Candida* sp. Величина бактериемии наравне с биохимическими показателями крови может быть использована в качестве критериев системной воспалительной реакции и дополнительных критериев тяжести ПТР.

Транслокация бактерий и эндотоксинов через эндотелиальный барьер кишечника вследствие его ишемии, а так же из слизистых оболочек дыхательных путей по системному кровотоку в различные органы приводит к модуляции или активации иммунной системы. Провоспалительные цитокины (TNF-а, IL-1, IL-6, IL-10, TGF-б), фактор свертывания Хагемана, кинины, липидные метаболиты, протеазы обуславливают в организме развитие системной воспалительной реакции.

Развитию сепсиса способствуют различные факторы, угнетающие иммунитет, в том числе травмы, хронические заболевания (остеопороз, диабет и др.), а также длительное применение таких лекарственных средств, как цитостатики, иммунодепрессанты. Однако для развития сепсиса необходим ряд условий: наличие первичного септического очага, многократное проникновение возбудителя в кровь из места первичного очага, гематогенная диссеминация инфекции с образованием метастазов, ациклическое течение инфекции.

Установлено, что у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР, а также тяжелой механической травмой на фоне остеопороза высеянные бактерии и грибы вызвали сепсис. Выявленные в исследовании микроорганизмы являются условно-патогенными, а значит снижение резистентности организмов животных, вызванное остеопорозом, шоковым не смертельным типом ПТР и их сочетанием, привело к гипервоспалительной реакции у третьей и четвертой групп крыс, с высвобождением провоспалительных медиаторов. По-

вреждение клеток, нарушение перфузии органов, в том числе кишечника, способствует транслокации бактериальных токсинов в системный кровоток. Развившаяся неконтролируемая инфекция – перманентная атака эндо- и экзотоксинов – является причиной сепсиса у крыс с шоковым не смертельным типом ПТР и тем же состоянием на фоне глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

S.E. Zolotukhin, A.D. Esaulov, A.I. Faber, M.V. Parakhina

CHANGES IN BLOOD BACTERIOLOGICAL INDICATORS IN RATS WITH GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS AND MECHANICAL INJURY

Abstract. *The work is devoted to the study of the changed quantitative and qualitative bacterial and fungal blood composition in experimental animals with osteoporosis, shock non-fatal type of post-traumatic reaction and their combination, pathogenesis of sepsis due to dysbiosis. The functional relationships of the intestinal microbiota and bone tissue structure were studied, bacteremia development in osteoporosis, shock non-fatal type of post-traumatic reaction and their combination was described. Pathogenetic mechanisms of body autoflora in the development of sepsis were analyzed. Bacterioscopic, bacteriological, statistical, physiological, pathophysiological methods were used in the research. Multiple increase in gram-negative rods was established, gram-positive diplococci and gram-positive rods in culture of blood in rats with a shock non-fatal type of post-traumatic reaction and the same state on the background of osteoporosis that led to microbial and candidal sepsis. This fact confirms cause and effect relationships of microflora and systemic inflammatory response.*

Key words: *microbiota of intestine, glucocorticoid-induced osteoporosis, severe mechanical injury.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами В 12 и К // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, №5. – С. 74-76.
2. Борисова И.С. Влияние микробиома кишечника на развитие остеопороза // Актуальные вопросы разработки пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и приоритетные направления их применения. – 2021. – С. 14-18.
3. Дыдыкина И.С., Баранова И.А., Маслова К.А., Беневоленская Л.И. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №1. – С. 69-75.

4. Ельский В.Н., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Ельский К.В., Кривобок А.Г. Особенности нарушения кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2009. – Т.5, №3. – С. 14-19.
5. Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Дисбактериоз кишечника у детей // Лечебное дело. – 2008. – №2. – С. 3-13.
6. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №61(10). – С. 723-726.
7. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 269 с.
8. Матвеев Р.П., Фирсов С.А. Травматизм как актуальная проблема медицины катастроф // МНКО. – 2014. – №6(49). – С. 594-596.
9. Петров С.В. Общая хирургия: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2002. – 750 с.
10. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Григорьева Н.В., Гонкалова И.В. Экспериментальный остеопороз. – Киев, 2012. – 228 с.
11. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений: Руководство для врачей. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 432 с.
12. Шагина В.Н., Блохина И.И., Серов И.С. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека // Молодой ученый. – 2019. – №28(266). – С. 200-203.
13. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejdi A., Bisson J.F., Rougeot C., Pichelin M., Cazaubiel M., Cazaubiel J.M. Assessment of Psychotropic-Like Properties of a Probiotic Formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in Rats and Human Subjects // The British Journal of Nutrition – 2011. – Vol.105, №5. – P. 755-764.

¹И.В. Бугорков, ¹И.П. Шелякова, ²И.В. Петрова, ³М.А. Богдановская, ¹Б.Е. Гамерский

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙЗАЖА НА НЕПОЛИРОВАННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ БАЗИСНЫХ МАТЕРИАЛОВ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра стоматологии ФНМФО

²ЦГКБ №1 г. Донецка

³Макеевка-Западная ГБУ «ГСП №5 г. Макеевки»

Реферат. Исследования заключались в изучении микробиологического пейзажа на неполированных поверхностях, частичных съемных пластиночных протезов, изготовленных из различных базисных материалов. При исследовании был проведен сравнительный микробиологический анализ, который продемонстрировал разнородность полученных результатов в зависимости от базисных материалов. На неполированных поверхностях был отмечен динамический рост микроорганизмов; мономерный материал «Фторакс» продемонстрировал обсемененность более интенсивную по сравнению с безмономерными термопластическими материалами, однако по гигиеническим и физико-механическим характеристикам полипропиленовый материал «Липол» продемонстрировал наилучшие показатели. Полученные микробиологические показатели могут быть применены в качестве оценочного критерия для прогнозирования течения воспалительных реакций при использовании частичных съемных пластиночных протезов.

Ключевые слова: микробиологический пейзаж, поверхность протеза, физико-химических свойства.

Актуальность представленного исследования обусловлена прежде всего тем, что частичные съемные пластиночные протезы (ЧСПП) нашли широкое применение в повседневной практике. Для их изготовления стали применяться новые стоматологические материалы, которые между собой отличаются по физико-химическим характеристикам. При этом стоматологические материалы довольно часто вызывают у пациентов различные осложнения, которые выглядят в виде воспалительно-атрофических проявлений. По мнению ряда авторов, одной из причин возможных осложнений служит дисбаланс по биосовместимости материалов за счет их физико-химических свойств [1-3, 6-8, 13].

По данным литературных источников

воспалительные проявления могут происходить за счет нарушения иммунологической резистентности и микробиоценоза полости рта, поэтому реакция на ЧСПП всецело зависит от индивидуальных особенностей прилегающих тканей в области протезного ложа [4, 5, 9].

На основании библиосемантического метода исследования было установлено, что хроническое воспаление и деструктивные изменения в тканях протезного ложа оказывают неблагоприятное воздействие и на весь организм в целом [10, 14].

Разработчики по стоматологическому материаловедению постоянно уделяют особое внимание на снижение токсических свойств базисных материалов (действия остаточного мономера) и акцентируют особое внимание на улучшения прочностных, эластичных и эстетических характеристик [11, 12].

Все вышеизложенное определяет целесообразность исследований по изучению микробиологического пейзажа при выборе базисных материалов для изготовления ЧСПП, с последующей разработкой оценочных критериев, направленных на определение лечебно-профилактических мероприятий по минимизации негативных последствий применения протезов для здоровья пациента.

Цель исследования – заключалась в изучении микробиологического пейзажа на неполированных поверхностях частичных съемных пластиночных протезов, изготовленных из различных базисных материалов.

Методы исследования

На базе кафедры стоматологии ФИПО и поликлинического отделения Макеев-

© И.В. Бугорков, И.П. Шелякова, И.В. Петрова,
М.А. Богдановская, Б.Е. Гамерский

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

ка-Западная ГБУ «ГСП №5 г. Макеевки» (в период с октября 2021 года по декабрь 2022 года проводилось мониторинговое исследование 80 пациентов. Отбор происходил в возрастном цензе от 40 до 59 лет, мужчины составляли 35%, а женщины 65%. Все пациенты в анкетных данных отметили, что они не имеют каких-либо системных заболеваний, до начала исследования никто из них не использовал ЧСПП, по сути такой вид протезирования для них был первичным. От всех пациентов было получено добровольное согласие на участие в данном исследовании, а также на обработку их персональных данных.

Всем пациентам, которые вошли в мониторинговое исследование был выставлен диагноз: «Частичная вторичная адентия нижней челюсти, I класс по Кеннеди на нижней челюсти», диагностика дефектов проведена в соответствии с МКБ-10 (K00.0).

Все пациенты подвергались общепри-



Рис. 1. Визуальный осмотр полости рта.

нятому клиническому (рис. 1), рентгенологическому обследованию, исследовали степень подвижности зубов, анализировали степень кровоточивости десен, определяли поддесневые отложения, для определения гигиенического состояния применяли метод Green-Vermillion.

Перед началом исследования полость рта пациентов была санирована, для исключения влияния нозологических форм заболеваний на чистоту и результаты.

В 2021 году пациентам были изготовлены ЧСПП с использованием различных базисных материалов: 30 протезов из пластмассы горячего отверждения «Фторакс»; 24 протеза из термопластического полипропилена «Липол» и 26 протезов из безмономерного термопластического

нейлона «Flexi №512™». Все используемые материалы соответствовали ГОСТ 31574-2012 и международным требованиям – ISO 4049:1988. В соответствии с применяемым материалом пациенты были разделены на три группы.

Всем пациентам были проведены целевые микробиологические исследования: определяли показатель интенсивности обсемененности микроорганизмами, качественный состав микробных ассоциаций до начала лечения, затем на неполированных поверхностях ЧСПП в гарантийные и постгарантийные сроки.

Исследования проводили в клинко-диагностической лаборатории ЦГКБ №1 г. Донецка, следующим способом: делали смыв с неполированной поверхности протеза (рис. 2), полученные смывы помещали в стерильные пробирки с 2 мл транспортной среды (до отбора образца тампон



Рис. 2. Смыв с неполированной поверхности частичного съемного пластиночного протеза.

не должен касаться жидкости), в лабораторных условиях полученный материал разводили физиологическим раствором в соотношении 1:10 и из полученного разведения высевали по 0,1 мл на поверхность плотной питательной среды в чашки Петри, распределяя по поверхности.

В качестве питательной среды использовали агар-агар с добавлением 5-10% эритроцитов консервированной крови – кровяной агар. В последующем чашки Петри с посевом помещали в термостат при 37°C на 24 часа, а при повторном добавлении кровяного агара исследуемый материал находился в термостате 4-5 суток. По истечении установленных сроков производили подсчет выросших колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в 1 см² и умножали на всю поверхность чашки Петри – 71 см² (рис. 3).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Biostat, «Statistica 6.0 for Windows» фирмы «Stat-Soft, Ink.». Для вычисления статистически значимых зна-

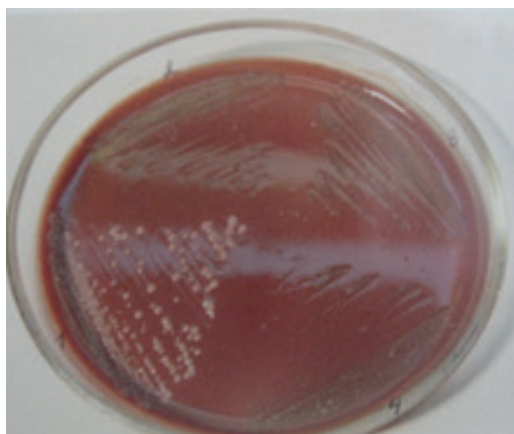


Рис. 3. Бактериальные культуры, выделенные на культивируемой среде.

чений средних величин использовался t-критерий Стьюдента, различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В сформированных группах, где планировалось использовать базисный материал «Фторакс»; «Липол»; «Flexi № 512™», до начала протезирования были получены индикаторные (исходные) показатели результатов бактериологических исследований, которые позволили нам установить интенсивность обсемененности жизнеспособными микробными клетками (табл. 1). Индикаторные показатели продемонстрировали, что у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, встречались *Streptococcus* spp., относящиеся к грамположительным факультативно-анаэробным представителям; эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus* (*S.*) *epidermidis*); золотистый стафилококк (*S. aureus*); *Escherichia* (*E.*) *coli* (большинство штаммов безвредные); энтерококки *Enterococcus* spp. (являющиеся факультативными анаэробами); грибы рода *Candida*

spp.; *Lachnobacterium*. Встречаемость данных микроорганизмов составила 100%, и соответственно в программе исследования мы отслеживали их динамику.

В процессе исследования, помимо выше озвученных нами микроорганизмов, было обнаружено еще 16, относящихся другим видам. Эти представители встречались эпизодически и не имели системного статистически достоверного характера.

Сверхнормативную обсемененность микроорганизмами оценивали, как предпосылки или наличие воспалительного процесса, в частности, с проявлением кандидоза (рис. 4), показатели интенсивности обсемененности на разных этапах исследования сравнивали с исходными значениями.

Анализ интенсивности обсемененности микроорганизмами неполированных частей ЧСПП в I группе в период 1-14 месяцы эксплуатации протеза продемонстрировал следующие значения: рост *Streptococcus* spp. составил с $8,5 \times 10^4$ КОЕ/мл до $17,5 \times 10^5$ КОЕ/мл, превышая индикаторные значения в 4,2 раза; рост *S. epidermidis* составил с $4,3 \times 10^7$ КОЕ/мл до $22,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, превышая исходные



Рис. 4. Кандидозные проявления (14 месяцев эксплуатации протеза).

Таблица.

Показатели интенсивности обсемененности микроорганизмами (КОЕ/мл) неполированных поверхностей ЧСПП, изготовленных из различных базисных материалов

Вид микроорганизма	Исходные значения	Группы обследованных								
		I группа «Фторакс» (n=30)			2 группа «Липол» (n=24)			3 группа «Flexi» (n=26)		
		1 месяц	7 месяцев	14 месяцев	1 месяц	7 месяцев	14 месяцев	1 месяц	7 месяцев	14 месяцев
<i>Streptococcus</i> spp.	$4,1 \times 10^2$	$8,5 \times 10^4^*$	$11,4 \times 10^3^*$	$17,5 \times 10^5^*$	$7,3 \times 10^2^*$	$8,1 \times 10^4^*$	$9,1 \times 10^3^*$	$8,2 \times 10^2^*$	$10,6 \times 10^3^*$	$14,5 \times 10^4^*$
<i>S. epidermidis</i>	$1,5 \times 10^4$	$4,3 \times 10^7^*$	$10,6 \times 10^4^*$	$21,9 \times 10^3^*$	$2,5 \times 10^4^*$	$6,9 \times 10^3^*$	$9,9 \times 10^7^*$	$3,6 \times 10^8^*$	$9,9 \times 10^4^*$	$17,2 \times 10^6^*$
<i>S. aureus</i>	$1,0 \times 10^3$	$2,7 \times 10^4^*$	$9,0 \times 10^3^*$	$17,1 \times 10^4^*$	$2,1 \times 10^5^*$	$3,3 \times 10^3^*$	$5,2 \times 10^2^*$	$2,4 \times 10^2^*$	$8,04 \times 10^4^*$	$14,1 \times 10^5^*$
<i>E. coli</i>	$3,2 \times 10^2$	$6,6 \times 10^3^*$	$10,6 \times 10^5^*$	$13,3 \times 10^4^*$	$5,1 \times 10^3^*$	$7,6 \times 10^4^*$	$10,3 \times 10^2^*$	$6,3 \times 10^5^*$	$9,9 \times 10^4^*$	$12,6 \times 10^2^*$
<i>Enterococcus</i> spp.	$3,4 \times 10^4$	$9,9 \times 10^3^*$	$10,6 \times 10^5^*$	$15,4 \times 10^4^*$	$5,8 \times 10^2^*$	$9,1 \times 10^1^*$	$13,3 \times 10^4^*$	$7,2 \times 10^6^*$	$12,6 \times 10^4^*$	$13,6 \times 10^2^*$
<i>Lachnobacterium</i>	$5,4 \times 10^3$	$3,9 \times 10^3^*$	$3,3 \times 10^4^*$	$3,1 \times 10^2^*$	$4,1 \times 10^4^*$	$4,0 \times 10^2^*$	$3,4 \times 10^3^*$	$4,1 \times 10^2^*$	$3,5 \times 10^3^*$	$3,2 \times 10^4^*$
<i>Candida</i> spp.	$5,1 \times 10^3$	$11,2 \times 10^2^*$	$14,7 \times 10^1^*$	$28,4 \times 10^3^*$	$8,4 \times 10^3^*$	$11,1 \times 10^4^*$	$12,9 \times 10^2^*$	$10,4 \times 10^2^*$	$13,1 \times 10^2^*$	$21,4 \times 10^4^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с индикаторными показателями по срокам исследования, начиная с первого месяца.

значения в 15,2 раза; рост *S. aureus* составил с $2,7 \times 10^4$ КОЕ/мл до $17,1 \times 10^4$ КОЕ/мл, превышая в 17,1 раза индикаторные значения; рост *E. coli* составил с $6,6 \times 10^3$ КОЕ/мл до $13,3 \times 10^4$ КОЕ/мл (превышение в 4,1 раза); *Enterococcus* spp. наглядно продемонстрировал рост с $9,9 \times 10^3$ КОЕ/мл до $15,4 \times 10^4$ КОЕ/мл (превышение в 4,2 раза); рост *Candida* spp. составил с $11,2 \times 10^2$ КОЕ/мл до $28,3 \times 10^3$ КОЕ/мл (повышение в 5,5 раза). *Lachnobacterium* продемонстрировал снижение от индикаторных значений ($5,4 \times 10^3$ КОЕ/мл) – в 1-й месяц эксплуатации протеза показатель уже снижался до значений $3,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, а к 14-му месяцу достиг $3,1 \times 10^2$ КОЕ/мл (снижение в 1,7 раза).

Во II группе показатель интенсивности обсемененности продемонстрировал следующие значения: рост *Streptococcus* spp. за время исследования составил с $7,3 \times 10^2$ КОЕ/мл до $9,1 \times 10^3$ КОЕ/мл, превышая индикаторные значения в 2,2 раза; *S. epidermidis* – с $2,5 \times 10^4$ КОЕ/мл до $9,9 \times 10^7$ КОЕ/мл, превышая исходный уровень в 6,6 раза; рост *S. aureus* – с $2,1 \times 10^5$ КОЕ/мл до $5,2 \times 10^2$ КОЕ/мл, превышая индикаторные значения в 5 раз; рост *E. coli* составил с $5,1 \times 10^3$ КОЕ/мл до $10,3 \times 10^2$ КОЕ/мл (превышение в 3,2 раза); рост *Enterococcus* spp. с $5,8 \times 10^2$ КОЕ/мл до $13,3 \times 10^4$ КОЕ/мл (превышение 3,9 раза); рост *Candida* spp. составил с $8,4 \times 10^3$ КОЕ/мл до $12,9 \times 10^2$ КОЕ/мл (превышение в 2,5 раза). *Lachnobacterium* продемонстрировал снижение от индикаторного значения ($5,4 \times 10^3$ КОЕ/мл) – в первый месяц эксплуатации протеза значения показателя составили $4,1 \times 10^4$ КОЕ/мл, а к 14 месяцу достигли уровня $3,4 \times 10^3$ КОЕ/мл (снижение в 1,5 раза).

III группа продемонстрировала следующие результаты: рост *Streptococcus* spp. – с $8,2 \times 10^2$ КОЕ/мл до $14,5 \times 10^4$ КОЕ/мл (превышение от индикаторных значений в 3,5 раза); *S. epidermidis* – с $3,6 \times 10^8$ КОЕ/мл до $17,2 \times 10^6$ КОЕ/мл (превышение в 11,4 раза); рост *S. aureus* с $2,5 \times 10^2$ КОЕ/мл до $14,1 \times 10^5$ КОЕ/мл (превышение в 14 раз); рост *E. coli* с $6,3 \times 10^5$ КОЕ/мл до $12,6 \times 10^2$ КОЕ/мл (превышение в 3,9 раза); рост *Enterococcus* spp. с $7,2 \times 10^6$ КОЕ/мл до $13,6 \times 10^2$ КОЕ/мл (превышение в 3 раза); рост *Candida* spp. с $10,3 \times 10^2$ КОЕ/мл до $21,4 \times 10^4$ КОЕ/мл (превышение в 4,1 раза); снижение *Lachnobacterium* составило с $4,0 \times 10^2$ КОЕ/мл до $3,2 \times 10^4$ КОЕ/мл (в 1,6 раза от индикаторных показателей).

Разные физико-химические свойства базисных материалов влияют на интенсивность обсемененности, а их сверхнор-

мативные показатели на деструктивный процесс базисных материалов, вследствие механических воздействий, влияния биологических сред, перепадов температуры [2, 11]. Каждый изучаемый материал демонстрировал индивидуальные особенности.

Наиболее устойчивым по физико-механическим и физико-технологическим свойствам оказался полипропиленовый материал «Липол». За счет своих технологических характеристик, во время инъекции происходит оплавление гранул и создается практически гладкая поверхность на неполированных участках протеза, которая к 14-му месяцу не претерпела каких-либо существенных изменений. На неполированных поверхностях среди всех исследуемых материалов было обнаружено минимальное количество микроорганизмов, что обеспечивало относительно стабильную гигиеничность. Пигментация



Рис. 5. Пигментация неполированных поверхностей.

пищевыми красителями неполированных поверхностей наблюдалась в 36% случаев после 14 месяцев эксплуатации протеза (рис. 5).

Основным недостатком нейлонового материала «Flexi № 512™» при длительной эксплуатации протеза в постгарантийные сроки выявилась пористость неполированной поверхности. Данный материал проявил себя значительно хуже по сравнению с полипропиленом, на неполированных поверхностях к 14-му месяцу было обнаружено расслоение структуры материала, которая напоминала бархатистую поверхность, а также было выявлено значительное количество макро- и микропор. Данные недостатки нейлонового материала создавали условия для аккумуляции микроорганизмов на его поверхности; отмечалось 49% случаев пигментации неполированных поверхностей в период 14 месяцев их эксплуатации.

На неполированных поверхностях базисного материала «Фторакс» изначально определялась шероховатость, во время эксплуатации были выявлены максимальные показатели интенсивности обсемененности, а их сверхнормативные показатели влияли на гигиеничность полости рта и протезного ложа. Деструктивный процесс базисного материала был обусловлен влиянием механических сил в месте соединения металлического кламмера с искусственным базисом. К 7-му месяцу на неполированных участках протеза отмечалась пигментация, которая в среднем уже занимала 29,7%, а 14-му месяцу свыше 69,3% поверхности.

Приведенные данные наглядно свидетельствуют, что базисные материалы демонстрируют индивидуальные особенности во всех трех группах наблюдений. На неполированных поверхностях был отмечен динамический рост микроорганизмов; мономерный материал «Фторакс» продемонстрировал обсемененность более интенсивную по сравнению с безмономерными термопластическими материалами, однако по гигиеническим и физико-механическим характеристикам полипропиленовый материал «Липол» продемонстрировал наилучшие показатели.

Проведенные исследования наглядно продемонстрировали динамический рост колоний исследуемых микроорганизмов. В отдельных случаях превышение от индикаторных значений уровня *S. epidermidis* было в 15,2 раза; в целом отмечалась динамика роста *S. aureus* в 11 раз от индикаторных значений, *S. epidermidis* – в 4,7 раза; *Candida* spp. – в 4,1 раза, при этом уровень *Lachnobacterium* демонстрировал снижение в 1,6 раза, интенсивность обсемененности колебалась в пределах 10^2 - 10^8 КОЕ/мл, что и свидетельствовало о том, что на сверхнормативный рост влияет выбор базисных материалов протезов.

Изучение микробиологических показателей для прогнозирования развития и течения воспалительных реакций может быть использовано в качестве оценочных критериев к частичным съемным пластинчатым протезам, изготовленным из различных базисных материалов, в ближайшие и отдаленные сроки их эксплуатации.

I.V. Bugorkov, I.P. Shelyakova, I.V. Petrova,
M.A. Bogdanovskaya, B.E. Gamerskiy

THE MICROBIOLOGICAL LANDSCAPE STUDY ON UNPOLISHED SURFACES OF PARTIAL REMOVABLE PLATE PROSTHESES, MADE OF VARIOUS BASIC MATERIALS

Abstract. The research consisted in studying the microbiological landscape on unpolished surfaces, partial removable plate prostheses made of various basic materials. During the study, a comparative microbiological analysis was carried out, which demonstrated the heterogeneity of the results obtained depending on the basic materials. Dynamic growth of microorganisms was noted on unpolished surfaces; the monomeric material "Fluorax" demonstrated a more intensive contamination compared to non-monomeric thermoplastic materials, however, in terms of hygienic and physico-mechanical characteristics, the polypropylene material "Lipol" demonstrated the best performance. The obtained microbiological indicators can be used as an evaluation criterion for predicting the course of inflammatory reactions when using partial removable plate prostheses.

Key words: microbiological landscape, prosthesis surface, physico-chemical properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базанов Г.А., Жулев Е.Н., Табакаева В.Г., Кузнецова Е.Ю. Персонафицированная фармакологическая коррекция адаптации пациентов к частичным съемным пластинчатым протезам с использованием отечественного иммуномодулятора "ДЕРИНАТ" // Биомедицина. – 2010. – №3. – С. 33-35.
2. Балкаров А.О., Карданова С.Ю., Хулаев И.В. и др. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съемными протезами // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. – С. 83.
3. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А. и др. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 16-20.
4. Гуйтер О.С., Олейников А.А., Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И. Применение окрашивания слизистой оболочки полости рта для контроля за течением скрытых воспалительных явлений на этапе формирования протезного ложа с помощью имедиат-протезов // Georgian Medical News. – 2021. – №9(318). – С. 43-49.
5. Комолов Р.В., Кунин В.А., Батищева Г.А., Чернов Ю.Н. Профилактика и фармакологическая коррекция патологических изменений слизистой оболочки полости рта при применении частичных съемных пластинчатых протезов // Системный анализ и управление в био-

- медицинских системах. – 2014. – Т.13, №4. – С. 790-793.
6. Лавровская О.М., Лавровская Я.А., Северинова С.К., Овчаренко Е.Н. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т.22, №1. – С. 164-169.
 7. Никогосян К.М., Цуканова Е.А., Морозов А.Н., Попов П.А. Сопоставительный анализ биологической совместимости метилакриловых полимеров в составе базисов съемных пластиночных протезов и слизистой протезного ложа при коррекции частичной вторичной адентии: цитологическая картина, ориентация на клиническую эффективность // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т.27, №4. – С. 51-54.
 8. Петрикас И.В., Загорко М.В. Съемные пластиночные протезы из волоконных полимеров как выбор при протезировании пациентов с частичной потерей зубов // Верхневолжский медицинский журнал. – 2008. – Т.6, №3. – С. 28-29.
 9. Сатановский М.А., Тимошенко И.И., Абкаирова Ф.Ф. Аллергический стоматит при использовании частичных и полных съемных пластиночных протезов. Клинические особенности и принципы лечения // Дневник науки. – 2019. – №1(25). – С. 4.
 10. Севостьянов И.А., Быков И.М., Гайворонская Т.В. Биохимические показатели ротовой жидкости после лечения частичной адентии с применением дентальной имплантации // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.24, №5. – С. 75-81.
 11. Стафеев А.А., Чеснокова М.Г., Чесноков В.А. Количественный и качественный анализ микробиоты рта при ортопедической реабилитации пациентов полными и частичными съемными пластиночными протезами // Стоматология. – 2015. – Т.94, №5. – С. 48-51.
 12. Тимошенко И.И., Абкаирова Ф.Ф. Особенности клинического течения, диагностики и принципы лечения аллергического стоматита при использовании частичных и полных съемных пластиночных протезов / Актуальная медицина: материалы I Студенческой научно-теоретической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2018. – С. 546-549.
 13. Цуканова Е.А., Сущенко А.В., Попов П.А. Разработка и реализация комплекса персонифицированной профилактики осложнений, ассоциированных с эксплуатацией съемных пластиночных протезов, у пациентов с частичной вторичной адентией и сопутствующей хронической патологией ЖКТ // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т.18, №1. – С. 81-88.
 14. Чесноков В.А., Ефименко А.В. Оценка состояния гигиены полости рта у лиц с метаболическим синдромом при реабилитации съемными пластиночными протезами // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С. 27.

¹С.Е. Золотухин, ¹А.П. Дегтярева, ¹Н.Н. Шпаченко, ²О.Ю. Николенко, ²Н.М. Потапова

ХАРАКТЕР БАКТЕРИЕМИИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСЕ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ И ОПИЙНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

¹Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, г. Донецк

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

Реферат. Оценивали характер bacteriemia при локальной инфекции и сепсисе у пострадавших с тяжелой механической травмой и опиоидной зависимостью для эффективной антибактериальной терапии. В работе изучены микробиологические показатели крови 55 больных и наркозависимых пострадавших мужского пола. У 28 из них имелась тяжелая сочетанная механическая травма в виде доминирования повреждений нижних конечностей. Эта группа наркозависимых пациентов с травмой обозначена нами как основная группа. Группу сравнения составили опиоидные наркоманы, не имеющие тяжелой механической травмы ($n=27$). У пациентов основной и сравниваемой группы изучали микробиологические показатели крови в динамике 1-2 и 10-14 суток от начала лечения. Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинико-диагностических лабораториях.

Установлено, что в основной группе пациентов с травмой сепсис диагностируется в 75%. Большая частота сепсиса в основной группе пациентов указывает на важную роль тяжелой механической травмы нижних конечностей в генерализации инфекции у наркозависимых пациентов. Основными представителями грамположительной микрофлоры у пациентов с сепсисом были *S. aureus* (44,4%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *E. faecalis* (33,3%) в сравниваемой группе и *S. aureus* (27,8%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Streptococcus* spp. (5,6%) в основной группе. Грибы *Candida* spp. высевалась в 22,2% в группе сравнения и в 27,8% в основной группе. Из грамотрицательных микроорганизмов в крови высевались: *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (11,1%) в группе сравнения и *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (16,7%), *Acinetobacter* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (16,7%) в основной группе. Установлена чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Для выбора рациональной тактики ан-

тибактериального лечения у наркозависимых пациентов и особенно в группе пострадавших с тяжелой механической травмой целесообразно учитывать выявленный нами спектр микрофлоры и ее устойчивость к антибактериальной терапии.

Ключевые слова: травматическая болезнь, bacteriemia, опиоидная зависимость.

В настоящее время число больных, зависимых от наркотиков, в мире постоянно растет [2, 15, 18]. Героин, являющийся полусинтетическим производным морфина, относится к основным применяемым наркоманами наркотиком, обладает высокой наркотической активностью, влияет на деятельность органов и систем, существенно изменяя жизненно важные функции организма [3, 7, 16, 21]. Регулярное употребление героина, особенно полученного при кустарном производстве, приводит к системным нарушениям в организме наркозависимых, в наибольшей степени выраженным в период абстинентного синдрома (АС) [3, 7, 11]. Среди пациентов, употребляющих наркотики парентерально, особую категорию представляют больные с постинъекционными осложнениями, особенно гнойно-септическими [2, 14, 21]. Увеличение числа таких осложнений связано с применением наркоманами кустарно приготовленных смесей из маковой соломы и использованием для их приготовления высокоагрессивных растворителей, вызывающих склерозирование сосудов, тромбозы и поражение окружающих тканей [14, 15, 18]. Гнойно-септические осложнения у наркоманов проявляются в форме локальных очагов инфекции, находящихся в основном в местах введения игл от шприцов с наркотиком (септический тромбофлебит, абсцесс, флегмона, некротизирующий фасциит),

© С.Е. Золотухин, А.П. Дегтярева, Н.Н. Шпаченко, О.Ю. Николенко, Н.М. Потапова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

или сепсиса [2, 14, 15]. Сепсис, как правило, развивается из местных очагов инфекции и его характеризует синдром системной воспалительной реакции [5, 7, 19]. Частота летальных исходов у лиц, постоянно употребляющих наркотики, составляет 5,2-26,0%, а при развитии тяжелого сепсиса – увеличивается до 67% [11, 14, 21]. В США, например, ежегодно регистрируется более 700000 случаев сепсиса у наркоманов, из них от 10000 до 30000 – со смертельным исходом [18].

Возбудителями сепсиса могут являться многие бактерии: стрептококки, стафилококки, менингококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а также грибы преимущественно кандиды и аспергиллус [5, 6, 12, 17, 19, 20]. Однако для развития сепсиса важную роль играет изменённая реактивность больного [14].

Вместе с распространением наркомании в мире растёт и частота травматизма [1, 9, 10]. У наркозависимых пострадавших травматическая болезнь всегда имеет более негативный прогноз, чем аналогичная по тяжести травма у обычных людей [15, 21]. Часто у таких пациентов купирование АС и излечение первичного септического очага не останавливает запущенную генерализованную реакцию, а метастатические очаги инфекции в последующем становятся вторичными входными воротами [3, 14, 21].

До настоящего времени недостаточно изучены характер микрофлоры и особенности клинического течения травматической болезни у наркозависимых пострадавших. Нет чётких критериев выбора оптимальных методов антибактериальной терапии в зависимости от локализации, распространенности гнойно-септического процесса, характера изменённой реактивности организма и вида наркотической зависимости.

В связи с этим представляются актуальными дальнейшие исследования, посвященные изучению характера бактериемии при локальной инфекции и сепсисе для выбора рациональной тактики лечения пострадавших с тяжелой механической травмой и опийной зависимостью.

Цель исследования: оценить характер бактериемии при локальной инфекции и сепсисе у пострадавших с тяжелой механической травмой и опийной зависимостью для эффективной антибактериальной терапии.

Методы исследования

В работе изучены микробиологические показатели крови 55 больных и наркозависимых пострадавших мужского пола. У 28 из них имелась тяжелая сочетанная механическая травма в виде доминирования повреждений нижних конечностей. Эта группа наркозависимых пациентов с травмой обозначена нами как основная группа. Группу сравнения составили опийные наркоманы, не имеющие тяжелой механической травмы (n=27).

Все пациенты с травмой проходили обследование и лечение в Донецкой областной травматологической больнице и клинике НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета в периоде 1995-2016 гг., а наркозависимые пациенты без травмы проходили обследование и лечение в научно-медицинской фирме «Исцелитель» г. Донецка в 1991-2010 гг. Опиные наркоманы основной группы были в возрасте от 19 до 28 лет. Средний возраст $26,4 \pm 5,1$ года. Они употребляли приготовленный кустарным способом опий на протяжении $4,2 \pm 0,7$ лет. Группа сравнения состояла из мужчин, средний возраст которых был $27,5 \pm 5,0$ года, с таким же сроком постоянного употребления наркотика. По своим

Таблица 1.
Характеристика повреждений у пострадавших основной группы

№, п/п	Параметр повреждений	Основная группа (n=28)
1	Общая частота сочетанных повреждений, %	64,3 (n=18)
	Вид доминирующего повреждения	
2	а) закрытый перелом бедра	17,5 (n=5)
	б) открытый перелом голени	17,5 (n=5)
	в) закрытый перелом голени (голеней)	29,3 (n=8)

социально-демографическим показателям больные обеих групп не различались.

Данные о локализации доминирующей травмы и ее характере у пострадавших основной группы представлены в таблице 1.

Причиной травматической болезни у обследованных пациентов была автодорожная травма. Из общего числа 78,6% пострадавших (n=22) были доставлены в клинику бригадами скорой помощи в первые двое суток, а 6 человек (21,4%) – в срок до 3 суток после травмы.

Все пострадавшие были прооперированы под общей анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику.

Из детоксикационной терапии всем

наркозависимым пациентам проводили плазмаферез и осуществляли инфузии электролитов и коллоидов, вводили антибиотики (с учетом чувствительности к ним микрофлоры), симптоматические средства, поливитаминные комплексы и минеральные добавки. Наркозависимым пациентам и пострадавшим с травмой для купирования АС дополнительно к общей терапии, принятой в клинике, назначали клонидин, диазепам и трамадол.

У всех пациентов при поступлении имелись признаки гнойно-септических осложнений мягких тканей. В основном они были представлены тромбофлебитами вен.

У пациентов основной и сравнимой группы изучали микробиологические показатели крови в динамике 1-2 и 10-14 суток от начала лечения. Кровь для микробиологических исследований у них брали из подключичного катетера.

Посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [8, 13]. Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами. Посев крови производили на тиогликолевую среду (для выявления микробов) и среду Сабуро (для выявления грибов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем осуществляли термостатирование проб при температуре 37°C.

Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей [8, 12, 13].

По результатам изучения клинических данных и посевов крови на питательные среды в первой и второй группах наркоманов были выделены подгруппы: в первой выявлялась только локальная инфекция, а во второй – сепсис. Для включения пациентов во вторую подгруппу учитывали признаки системного воспалительного ответа [6, 8]. Диагноз «сепсис» ставили при наличии у пациентов бактериемии и двух и более признаков синдрома системного воспалительного ответа.

При статистической обработке микробиологических параметров применяли методы вариационной статистики [4]. Достоверность различий проверяли по критерию Стьюдента. Расчеты выполняли на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

Результаты и обсуждение

Все поступавшие на лечение пациенты с опийной зависимостью испытывали «ломку», клинически определяемую как АС средней и тяжелой степени. У наркоманов картина АС развёртывалась в течение 7-10 суток, а наиболее выраженные сомато-вегетативные симптомы появлялись на 3-и сутки. Выраженность АС имела зависимость от суточной дозы привычного наркотика. Острая симптоматика АС развивалась тем быстрее, чем была выше доза наркотика [3, 11, 14, 15]. С учетом лечебной программы выраженность АС в учреждении протекала с незначительными нарушениями функций вегетативной нервной системы, настроения, аппетита и сна. Основными проявлениями вегетативного компонента АС были: гипергидроз, мышечные боли, сильное влечение к наркотику, тремор, тахикардия, нарушение аппетита и бессонница после достижения «пика», к третьим суткам АС, постепенно уменьшались, но еще не заканчивались вплоть до 8 суток.

Наличие микроорганизмов в крови при локальной инфекции и сепсисе у наркозависимых пациентов, не имеющих тяжелой механической травмы, и с травмой на 1-2 и 10-14 сутки от начала лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Наличие микроорганизмов в крови при локальной инфекции и сепсисе у наркозависимых пациентов на 1-2 и 10-14 сутки от начала лечения в группе сравнения (без травмы) и в основной (с травмой) группе, % (n)

Характер инфекции	Группа наркозависимых			
	Сравнения (n=27)		Основная (n=28)	
	1-я (1-2 сутки)	2-я (10-14 сутки)	3-я (1-2 сутки)	4-я (10-14 сутки)
Локальная	-	-	25 (7)**	10,7 (3)
Сепсис	33,3 (9)*	7,4 (2)	75 (21)**	17,9 (5)

Примечание: * – различия между подгруппами 1-2 достоверны ($p < 0,05$); ** – различия между подгруппами 3-4 достоверны ($p < 0,05$).

Как видно из этой таблицы, у пациентов группы сравнения, имевших только локальную инфекцию, кровь была стерильна. У наркозависимых пострадавших с травмой – у 7 человек (25,0%) стерильности крови не было. К концу второй недели лечения уровень бактериемии в этой подгруппе снизился до 3 (10,7%).

У наркозависимых пациентов, не имевших тяжелой травмы нижних конечностей, сепсис был у 9 (33,3%) человек. К концу второй недели лечения бактериемия сохранялась у 2 человек (7,4%). В основной группе пациентов с травмой сепсис был диагностирован у 21 человека (75%). К концу второй недели лечения бактериемия сохранялась у 5 человек (17,9%).

Из полученных результатов исследования следует, что тяжелая механическая травма нижних конечностей способствует генерализации инфекции в двух подгруппах наркозависимых пациентов. В подгруппе с локальной инфекцией и травмой курс проводимого лечения к концу второй недели снижает бактериемию в 2,3 раза ($p<0,05$), в подгруппе с сепсисом и без травмы в 4,5 раза ($p<0,01$), а с травмой – в 4,2 раза ($p<0,01$).

Состав микрофлоры крови при сепсисе у наркозависимых пациентов в сравниваемой и основной группах на 1-2 и 10-14

сутки от начала лечения представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у наркозависимых пациентов с сепсисом и без травмы высеваемая из крови инфекция была представлена грамположительной флорой у 5 человек (55,6%), а грамотрицательной флорой – у 4 человек (44,4 %). В основной группе пациентов с травмой грамположительные микробы высевались у 12 человек (66,7%), а грамотрицательные у 6 (33,3%). К концу второй недели лечения частота регистрируемой бактериемии в группе сравнения уменьшалась. У пациентов этой группы грамположительные и грамотрицательные микробы высевались у одного человека (11,1%). В основной группе пострадавших к концу второй недели грамположительные микроорганизмы высевались у двух человек (11,1%), а грамотрицательные – у трех (16,7%).

Из представленных данных вытекает, что в процессе лечения наркозависимых пациентов сравниваемой группы с сепсисом частота бактериемии, вызванной грамположительной флорой, уменьшалась в 5,0 раз ($p<0,01$), а грамотрицательной – в 4,0 раза ($p<0,01$). У наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой соответственно в 6,0 раз ($p<0,01$) и в 2,0 раза ($p<0,01$).

Таблица 3.

Состав микрофлоры крови при сепсисе у наркозависимых пациентов на 1–2 и 10–14 сутки от начала лечения в сравниваемой (1-я и 2-я подгруппы) и основной (3-я и 4-я подгруппы) группах, % (n)

Виды микроорганизмов	Группа наркозависимых			
	Сравнения (n=9)		Основная (n=18)	
	1-я (n=9) 1-2 сутки	2-я (n=2) 10-14 сутки	3-я (n=18) 1-2 сутки	4-я (n=5) 10-14 сутки
Грамположительные	55,6 (5)*	11,1 (1)	66,7 (12)**	11,1 (2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>)	44,4 (4)*	-	27,8 (5)**	5,6 (1)
<i>S. pyogenes</i>	11,1 (1)*	-	11,1 (2)**	-
<i>S. epidermidis</i>	22,2 (2)*	-	22,2 (4)**	-
<i>S. viridens</i>	-	-	5,6 (1)	-
<i>Streptococcus</i> spp.	-	-	11,1 (2)	5,6 (1)
<i>Clostridium perfringens</i> (<i>Cl. perfringens</i>)	-	-	5,6 (1)**	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Ent. faecalis</i>)	33,3 (3)*	11,1 (1)	22,4 (4)**	-
Грибы <i>Candida</i> spp.	22,2 (2)*	-	27,8 (5)**	-
Грамотрицательные	44,4 (4)*	11,1 (1)	33,3 (6)**	16,7 (3)
<i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)	11,1 (1)	11,1 (1)	11,1 (2)	5,6 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	11,1 (1)*	-	11,1 (2)**	-
<i>Klebsiella</i> spp.	11,1 (1)*	-	16,7 (3)	5,6 (1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	11,1 (2)**	-
<i>Citrobacter</i> spp.	11,1 (1)*	-	16,7 (3)**	5,6 (1)

Примечание: * – различия между подгруппами 1-2 достоверны ($p<0,05$); ** – различия между подгруппами 3-4 достоверны ($p<0,05$).

Основными представителями грамположительной микрофлоры у пациентов с сепсисом были *S. aureus* (44,4%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Ent. faecalis* (33,3%) в сравниваемой группе и *S. aureus* (27,8%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Streptococcus* spp. (5,6%) в основной группе. Грибы *Candidae* spp. высевались в 22,2% в группе сравнения и в 27,8% в основной группе. Из грамотрицательных микроорганизмов в крови высевались: *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (11,1%) в группе сравнения и *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (16,7%), *Acinetobacter* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (16,7%) в основной группе. Выявленный нами в крови у наркозависимых пациентов без травмы спектр микрофлоры в общих чертах согласуется с данными литературы [6, 20, 21].

К концу второй недели лечения из грамположительных микробов высевались только *Ent. faecalis* (11,1%) в группе сравнения, а в основной группе – *S. aureus* (5,6%) и *Streptococcus* spp. (5,6%). Грибы *Candidae* spp. после второй недели лечения ни в одной группе пациентов не высевались. Из грамотрицательных микроорганизмов в группе сравнения высевалась только *E. coli* (5,6%), а в основной группе – *E. coli* (5,6%), *Klebsiella* spp. (5,6%) и *Citrobacter* spp. (5,6%).

Из полученных результатов следует, что под влиянием антибактериальной терапии к концу второй недели пребывания пациентов на лечении кровь у них очищалась и основная масса микроорганизмов погибала. Возможно, к проводимой антибактериальной терапии имела устойчивость у отдельных представителей грамположительной – *Ent. faecalis* и *S. aureus*, а из грамотрицательной – *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Citrobacter* флоры. И такая устойчивость микроорганизмов к антибиотикам согласуется с данными литературы [6, 17, 19, 20]. Однако, срок оценки уровня бактериемии в нашем исследовании не исчерпывал время всего курса антибиотикотерапии у пациентов. На основании полученных данных можно только заключить, что проведение антибактериальной терапии, особенно в группе наркозависимых пациентов с травмой должно превышать две недели и проходить до полной элиминации микроорганизмов из крови.

Таким образом, выявлен характер бактериемии при локальной инфекции и сепсисе у наркозависимых пациентов без тяжелой механической травмы нижних

конечностей и с травмой. Этот характер микрофлоры должен учитываться для выбора рациональной тактики антибактериального лечения у наркозависимых пациентов и особенно в группе пострадавших с тяжелой механической травмой.

У наркозависимых пациентов, не имевших тяжелой травмы нижних конечностей, сепсис диагностируется в 33,3% случаев. В основной группе пациентов с травмой сепсис диагностируется в 75%. Большая частота сепсиса в основной группе пациентов указывает на важную роль тяжелой механической травмы нижних конечностей в генерализации инфекции у наркозависимых пациентов.

В подгруппе с локальной инфекцией и травмой курс проводимого лечения к концу второй недели снижает бактериемию в 2,3 раза ($p < 0,05$), а в группе сравнения и в подгруппе с сепсисом – в 4,5 раза ($p < 0,01$), а в основной группе с сепсисом – в 4,2 раза ($p < 0,01$).

У наркозависимых пациентов с сепсисом и без травмы в крови в 55,6% случаев высеваются грамположительные, а в 44,4% грамотрицательные микроорганизмы. В основной группе пациентов с травмой грамположительные микробы высеваются в 66,7%, а грамотрицательные – в 33,3% случаев. К концу второй недели лечения у пациентов без травмы частота бактериемии, вызванной грамположительной флорой, уменьшается в 5,0 раз ($p < 0,01$), а грамотрицательной – в 4,0 раза ($p < 0,01$). У наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой – соответственно в 6,0 раз ($p < 0,01$) и в 2,0 раза ($p < 0,01$).

Основными представителями грамположительной микрофлоры у пациентов с сепсисом являются *S. aureus* (44,4%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Ent. faecalis* (33,3%) в сравниваемой группе и *S. aureus* (27,8%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Streptococcus* spp. (5,6%) в основной группе. Грибы *Candidae* spp. высеваются в 22,2% в группе сравнения и в 27,8% в основной группе. Из грамотрицательных микроорганизмов в крови высеваются: *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (11,1%) в группе сравнения и *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (16,7%), *Acinetobacter* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (16,7%) в основной группе.

К концу второй недели пребывания пациентов на лечении под влиянием антибактериальной терапии кровь у них очищается, и основная масса микроорга-

низмов погибает. Наибольшей устойчивостью к проводимой антибактериальной терапии обладают *Ent. faecalis* и *S. aureus* (грамположительные) и *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Citrobacter* (грамотрицательные) бактерии.

Для выбора рациональной тактики антибактериального лечения у наркозависимых пациентов и особенно в группе пострадавших с тяжелой механической травмой целесообразно учитывать выявленный нами спектр микрофлоры и ее устойчивость к антибактериальной терапии.

S.E. Zolotukhin, A.P. Degtyareva, N.N. Shpachenko,
O.Yu. Nikolenko, N.M. Potapova

THE CHARACTERISTICS OF BACTEREMIA IN LOCALIZED INFECTION AND SEPSIS IN PATIENTS WITH SEVERE MECHANICAL TRAUMA AND OPIUM ADDICTION

Abstract. Among the victims with severe mechanical trauma, patients with existing drug addiction often come across. The assesses the nature of bacteremia in localized infection and sepsis in patients with severe mechanical trauma and opium addiction for effective antibacterial therapy. In this work we studied microbiological blood parameters in 55 male patients with drug addiction. 28 of them had severe combined mechanical trauma in the form of predominant injuries of the lower extremities. This group of drug-dependent patients with trauma was designated by us as the main group. The comparison group consisted of opium addicts without severe mechanical trauma (n=27). Microbiological blood parameters were studied in patients of the main and comparison groups in the dynamics of 1-2 and 10-14 days from the start of treatment. Blood sowing on nutrient media, isolation of microorganisms from it and their identification were performed according to the requirements for bacteriological studies used in clinical diagnostic laboratories.

It was found that in the main group of trauma patients sepsis was diagnosed in 75%. The high incidence of sepsis in the main group of patients indicates the important role of severe mechanical trauma of the lower extremities in the generalization of infection in drug-dependent patients. The main representatives of gram-positive microflora in patients with sepsis were *S. aureus* (44,4%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Ent. faecalis* (33,3%) in the comparison group and *S. aureus* (27,8%), *S. pyogenes* (11,1%), *S. epidermidis* (22,2%), *Streptococcus* spp. (5,6%) in the main group. Fungi *Candida* spp. was isolated in 22,2% in the comparison group and in 27,8% in the main group. Among Gram-negative microorganisms in the blood were isolated: *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (11,1%) in the comparison group and *E. coli* (11,1%), *P. aeruginosa* (11,1%), *Klebsiella* spp.

(16,7%), *Acinetobacter* spp. (11,1%), *Citrobacter* spp. (16,7%) in the main group. The sensitivity of microflora to antibiotics was established.

When choosing rational tactics of antibacterial treatment in drug-dependent patients and especially in the group of victims with severe mechanical trauma, it is advisable to take into account the spectrum of microflora we have identified and its resistance to antibacterial therapy.

Key words: traumatic disease, bacteremia, opioid dependence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2016 году / под ред. акад. РАНС.П. Миронова. – М: Телер, 2017. – 131 с.
2. Бычков Е.Н., Бородулина В.Б., Филиппова Н.В. Молекулярно-генетические аспекты наркотической зависимости // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т.24, №12. – С. 40-43.
3. Востриков В.В., Павленко В.П., Шабатов П.Д. Клинико-биохимические показатели крови больных опийной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, №4. – С. 1356-1362.
4. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе. СПб МАПО, 2018. – 65 с.
5. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милукова И.А., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В. Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях. Современные возможности антимикробной терапии // Анналы хирургии. – 2015. – №4. – С. 12-26.
6. Гучев И. А., Сидоренко С.В., Французов В.Н. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, №10. – С. 25-31.
7. Исмаилова Ю.С., Алтаева А.Ж., Ахметов Ж.Б., Селивохина Н. Патоморфологические аспекты влияния опиатных анальгетиков на организм человека (обзор) // Вестник КазНМУ. – 2014. – №1. – С. 75-77.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике. – М.: МЕД-пресс-информ, 2020. – 920 с.
9. Кривенко С.Н., Зерний О.П., Чирах Т.М., Романчук С.А. Современные аспекты

- лечения больных с диафизарными переломами костей голени (Обзор литературы) // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т.18, №3. – С. 83-90.
10. Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Шелехова Т.В. Производственный травматизм у работников современных промышленных предприятий / Безопасность жизнедеятельности. – 2023. – №1. – С. 9-17.
 11. Морозов Г.В., Боголенов М.Н. Морфинизм – М.: Медицина, 1984. – 146 с.
 12. Никонова Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота – М.: Медиа Сфера, 2019. – 256 с.
 13. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 года. Москва, 1985. – 124 с.
 14. Пятницкая И.Н. Наркомании: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1994. – 544 с.
 15. Рабаданова Ф.М. Функциональное состояние героинзависимых лиц при абстинентном синдроме и в постабстинентный период // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10. – С. 351-355.
 16. Bolanos C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction // *Neuromolecular Med.* – 2020. – Vol.5., №1. – P. 69-83.
 17. Jeans E., Holleyman R., Tate D. et al. Methicillin sensitive staphylococcus aureus screening and decolonisation in elective hip and knee arthroplasty // *J. Infect.* – 2018. – Vol.77, №5. – P. 405-409.
 18. Mathers M., Degenhardt L., Phillips D. et al. The global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs a systematic review // *The Lancet.* – 2018. – Vol.372, №9. – P. 1743-1745.
 19. Peng Q., Chen L., Zhou H.J.S. Co-existence of *Citrobacter freundii* exacerbated *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2020. – Vol.310, №1. – P. 1-7.
 20. Scholten R., Hannink G., Willemsen K. et al. Preoperative *Staphylococcus aureus* screening and eradication // *Bone Jt. J.* – 2020. – Vol.102-B, №10. – P. 1341-1348.
 21. Tazevell B., Ross F., Nayab A. et al. Infective endocarditis in heroin addicts // *Am. J. Cardiol.* – 2021. – №55. – P. 444-449.

¹И.В. Бугорков, ²Е.И. Беседина, ³А.В. Ващенко, ¹Б.Е. Гамерский, ²Д.В. Зяблицев

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра стоматологии ФНМФО

²Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением
и эпидемиологии

³Кафедра нейрохирургии ФНМФО

Реферат. Работа посвящена вопросам повышения качества оказания медицинской помощи категориям населения с цереброваскулярными заболеваниями. Представлен обзор основных цереброваскулярных заболеваний в рамках классификации МКБ-10. Изучена распространенность данных форм заболеваний в Донецкой Народной Республике. На основании информационно-аналитической базы и изучения медико-статистических форм, проведен анализ 400 медицинских карт пациентов, что позволит при разработке плана лечения, минимизировать факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний. Выявлено, что женщины более скрупулезно относятся к рекомендациям врача по приему лекарственных средств и по образу жизни, но при этом, половая принадлежность не влияет на развитие и уровень риска развития цереброваскулярных заболеваний принципиально не влияет. Установлено, что на проявление цереброваскулярных заболеваний влияет как генетическая предрасположенность, так и различные степени ожирения.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, факторы риска, сопутствующая патология, оценочные критерии.

В течение многолетней истории развития мировой и отечественной системы здравоохранения особое место всегда уделялось вопросам качества медицинской помощи. Данные вопросы всегда были, есть и будут актуальной и сложной проблемой, решение которой в каждой стране формировалось как национальная политика в сфере охраны здоровья.

Публикуемые ВОЗ данные «Глобальные оценки состояния здоровья» [15] представляют собой всеобъемлющие, сопоставимые и транспарентные временные ряды данных, о состоянии здоровья населения, в том числе об ожидаемой продолжительности жизни, ожидаемой продолжительности здоровой жизни, смертности и заболеваемости, а также бремени болезней на глобальном, региональном

уровнях, представленных в распределении по возрасту, полу и причинам смерти и инвалидности. Поэтому раздел цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), который объединяет различные формы недостаточности мозгового кровообращения, приводящие к гипоксии клеток головного мозга и некрозу тканей с утратой функций органа, относится к одной из наиболее актуальных проблематик. Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца [2-6, 9, 11-13].

К нарушению кровотока приводят стеноз, тромбоз, аневризмы, ишемия и сбои в работе сосудов. Сосудистые заболевания головного мозга на сегодняшний день являются актуальной медико-социальной проблемой, занимая в епархии общей заболеваемости одно из ведущих мест. Высокие риски осложнений сосудистых заболеваний приводят к инвалидизации и смертности населения. В структуре мозговых инсультов приоритет остается за ишемическими нарушениями кровообращения (различные источники и авторы указывают на соотношение 1:7 геморрагических инсультов к ишемическим) [1].

Данные литературных и статистических источников наглядно демонстрируют, что каждую минуту у одного человека в мире случается инсульт, ежегодно выставляется данный диагноз свыше 20 млн людей, от которого треть населения становятся инвалидами, а 6 млн человек умирают [7]. В последние годы высокоразвитых европейских странах ежегодно регистрируется инсульт у более 1,5 млн человек, а в США у 700 тыс. [14]. Вопросы цереброваскулярных заболеваний были подняты на

© И.В. Бугорков, Е.И. Беседина, А.В. Ващенко,
Б.Е. Гамерский, Д.В. Зяблицев

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

государственный уровень во многих странах и соответственно был принят «План действий по борьбе с инсультами в Европе» на 2018-2030 гг. [8]. В нашей стране цереброваскулярным заболеваниям уделяется особое внимание, как со стороны министерства, так профильных кураторов и специалистов.

Доступность и качество медицинской помощи, диагностика и профилактика, своевременный анализ факторов риска, являются ключевыми оценочными критериями показателей смертности и инвалидности, связанных с цереброваскулярными заболеваниями. Определение стратегических и тактических задач для формирования национальных и региональных программ является залогом минимизации заболеваемости. Данные программы должны предусматривать всю цепочку оказания помощи, от первичной профилактики до жизни после их проявлений.

Обновленные аналитические оценки дают ясное понимание на каких этапах требуется срочное повышение объема различных ресурсов (интеллектуальных, научных, финансовых, трудовых и т.д.). Однако, до сих пор нет строгого научного обоснования по объективизации факторов риска предвестников цереброваскулярных заболеваний.

Разработка информационной базы для принятия решений по факторам риска является одной из важнейших задач по рассматриваемой проблематике, а решение указанной задачи позволит разработать более эффективные комплексные методологические подходы в систему лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

Цель исследования заключалась в разработке информационно-аналитической базы для научного обоснования принятия решений по изучению факторов риска медицинского характера, при проявлении цереброваскулярных заболеваний и формированию организационно-функциональной модели управления в структурных подразделениях.

Методы исследования

Достижения поставленной цели потребовало разработки специальной программы исследования, которая включала библиосемантический метод и метод системного подхода, которые обеспечивали комплексность и последовательность данного исследования. Информационно-аналитическую базу для данного исследова-

ния формировали посредством изучения медико-статистических форм, данные которых были получены в «Республиканском центре организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий» министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Представленные формы статистической отчетности соответствовали приказу №355 от 21 июля 2016 года «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» Федеральной службы государственной статистики [10].

Информационная база была представлена Ф. №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» ежеквартальные отчеты за 3 года и «Отчетом о причинах инвалидности, показаниям к медицинской, профессиональной и социальной реабилитации» [10].

Проведен анализ 400 медицинских карт пациентов, которые получали медицинскую помощь в амбулаторных условиях, обратившихся к узкопрофильным специалистам. Из общего объема, в 113 картах (Ф. №025/у) не были выявлены цереброваскулярные заболевания, при этом данные пациенты обратились по направлению смежных специалистов с целью подтверждения или исключения диагноза цереброваскулярной патологии. В 287 картах были установлены и подтверждены DS цереброваскулярные заболевания, что соответствовало блоку I63 МКБ-10, которые включают 6 рубрик и 3 подрубрики, на основании которых и формировалась вторая группа наблюдений с диагнозом цереброваскулярные заболевания.

Для данного исследования были специально разработаны анкеты, которые определяли возможные факторы риска цереброваскулярных заболеваний. Разработка вопросника проводилась совместно с кафедрой «Организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии». Для заполнения анкет были отобраны пациенты в возрастном цензе от 40 до 59 лет отличающиеся по гендерным особенностям. От всех 400 пациентов было получено добровольное согласие на участие в данном исследовании и обработку их персональных данных.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Biostat, «Statistica 6.0

forWindows» фирмы «Stat-Soft, Ink.». Для вычисления статистически значимых значений средних величин использовался t-критерий Стьюдента, различия признавались значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате изучения первичной документации и форм статистической отчетности, было установлено, что в медицинских учреждениях ДНР проходит лечение и состоит на диспансерном учете 746 человек с ишемическими нарушениями кровообращения, а 82 человека по поводу геморрагических инсультов. Анализ изучения Ф. №12 за период 2021-2023 гг. продемонстрировал прирост цереброваскулярных заболеваний за изучаемый период времени на 1,8%. Возможно помимо существующих эндо- и экзогенных факторов присоединились и стрессовые состояния, обусловленные военно-политической обстановкой в республике.

В соответствии с планом данного исследования были разработаны анкеты медико-социологического опроса, которые раскрывали различные факторы риска медицинского характера, обусловленные наличием или отсутствием хронических заболеваний и их предрасположенностью.

Для данного исследования были подготовлены и обучены консультанты по заполнению анкет (врачи-ординаторы). Основная задача консультантов заключалась в даче устных пояснений и разъяснений по существу задаваемых вопросов; при этом

они не могли влиять на интервьюируемого.

Всего было роздано 400 медико-социологических анкет, 9 из которых были заполнены неправильно или некорректно по вине интервьюируемого, что составило 2,4%. На основании правильно заполненных анкет были сформированы две группы: первую группу составили 109 пациентов, у которых не отмечались на момент исследования цереброваскулярные заболевания, а вторую группу – 282 пациента у которых в анамнезе были отмечены вышеперечисленные заболевания.

К факторам риска и предрасположенности к цереброваскулярным заболеваниям медицинского характера были отнесены такие заболевания как: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), наличие порока сердца, хронический пиелонефрит, обструктивные заболевания органов дыхания. Одним из оценочных критериев мы предусмотрели влияние избыточного веса на развитие цереброваскулярных заболеваний. Далее в соответствии с планом данного исследования оценивали медико-социальный характер, отношение пациентов к рекомендациям врачей по приему лекарственных препаратов и их отношение к образу жизни с учетом медицинских показаний. Полученные данные в первой группе, у которых не было выявлено цереброваскулярных заболеваний представлены на рисунках 1-3, а данные второй группы на рисунках 4-6.

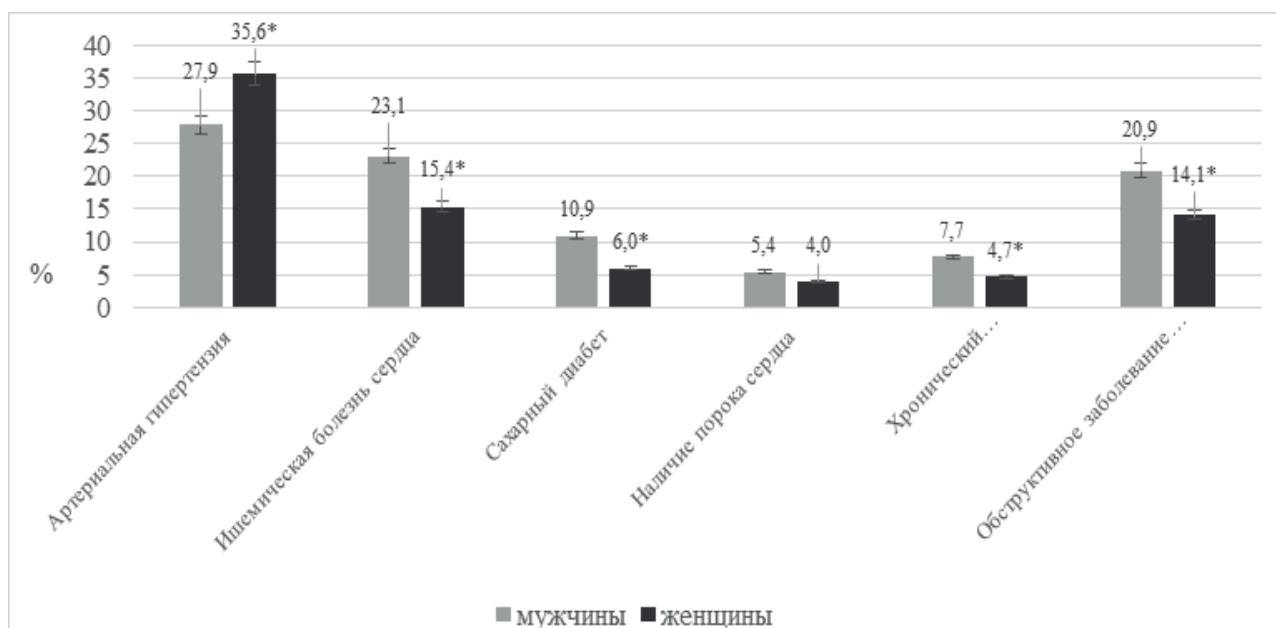


Рис. 1. Факторы риска и предрасположенность к цереброваскулярным заболеваниям медицинского характера (1 группа).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

Анализируя полученные результаты нами было установлено, что АГ имеет высокую степень риска в развитии цереброваскулярных заболеваний; данная нозологическая форма занимает ведущее место среди всех изучаемых индикаторных показателей (рис. 1). В первой группе среднестатистический показатель АГ составил 31,72% (мужчины – 27,9±2,3%; женщины – 35,6±2,4%). Нами установлено, что у женщин АГ проявляется в 1,2 раза чаще чем у мужчин. Предрасположенность к развитию цереброваскулярных заболеваний в данной группе очень высока за счет возрастных сосудистых изменений и наличия сопутствующей патологии.

Установлено, что в иерархии индикаторных показателей ИБС заняла вторую позицию, среднестатистический показатель составил 19,25% (мужчин – 23,1±2,1%; женщин – 15,4±1,8%), при этом у мужского контингента по отношению женскому данная патология проявляется в 1,5 раза чаще.

На фоне высокой степени рисков возникновения цереброваскулярных заболеваний на фоне АГ и ИБС следующую позицию занимают обструктивные заболевания органов дыхания, которые проявляются как самостоятельные нозологические формы, так и сочетанные, составляя для мужчин 20,9±2,0% а для женщин – 14,1±1,7%.

Полученные данные показали, что у мужчин СД превалирует по отношению к женскому полу в 1,8 раза (мужчины – 10,9±1,5%; женщины – 6,0±1,2%), хронический пиело(гломеруло)нефрит в 1,6 раза (мужчины – 7,7±1,3%; женщины – 4,7±1,1%) и наличие порока сердца показывает относительно сопоставимый характер (мужчины – 5,4±1,1%; женщины – 4,0±1,0%).

Ожирение является одним из главных факторов риска развития СД, поэтому часто можно диагностировать оба заболевания у одного пациента, при этом у данного контингента отмечаются различные сосудистые изменения, уменьшается просвет сосудов за счет липидных отложений. Наличие у пациента обоих заболеваний создает трудности как для нормализации углеводного обмена, так и для достижения нормальной массы тела, что повышает риск возникновения цереброваскулярных заболеваний. В наших исследованиях ожирение I степени превалировало над ожирением II и III степени, тем не менее было установлено, что ожирение различной степени составило около 10% среди исследуемого контингента. При этом ожи-

рение I степени не имело статистических различий между мужчинами и женщинами (7,7±1,3% и 8,1±1,4% соответственно), ожирение II степени чаще встречалось у женщин (6,7±1,3%, при аналогичном у мужчин – 5,4±1,1%), а ожирение III степени составило у мужчин 1,1±0,5% и у женщин 2,0±0,7%, что, однако, не показало статистической разницы (рис. 2).

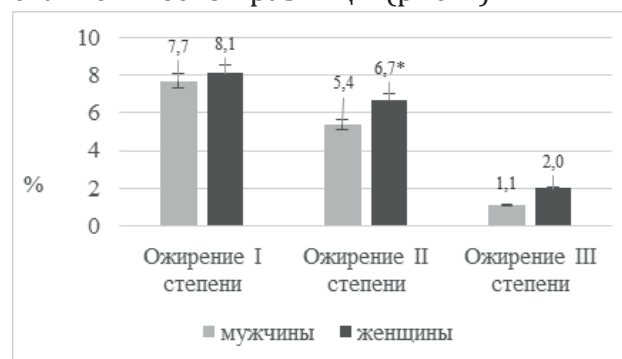


Рис. 2. Наличие и частота факторов риска развития СД.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

Данные медико-социологического анкетирования в первой группе продемонстрировали, что женщины более скрупулезно относятся к рекомендациям врача по сравнению с мужчинами, в частности по приему лекарственных средств в 1,7 раза, по образу жизни в 1,2 раза. Настораживает тот факт, что пациенты в большинстве случаев не прислушиваются и не выполняют рекомендации врачей по образу жизни и приёму лекарственных средств; полученные данные наглядно продемонстрировали, что в среднем показатель не превысил 29,5% (рис. 3). На рисунке наглядно продемонстрировано, что полностью выполняют рекомендации врача по образу жизни всего 13,8±1,7% мужчин и 13,2±1,7% женщин ($p > 0,05$), а по приему лекарств 24,1±2,1% и 22,6±2,1% мужчин и женщин соответственно ($p > 0,05$).

Интересно, что в частичном выполнении рекомендаций по образу жизни и приему лекарственных препаратов достоверно ($p < 0,05$) выше показатели были у женщин (60,4±2,4% и 69,8±2,3% соответственно) по сравнению с мужчинами (44,8±2,5% и 48,3±2,5% соответственно), а среди невыполняющих данные рекомендации «лидировали» мужчины – 37,9±2,4% не выполняли рекомендации по образу жизни и 31,0±2,3% – по приему лекарственных препаратов, в то время как процент таких женщин был достоверно ($p < 0,05$) ниже – 16,9±1,9% по обоим критериям.

При наличии развития цереброваскулярных заболеваний возрастает частота

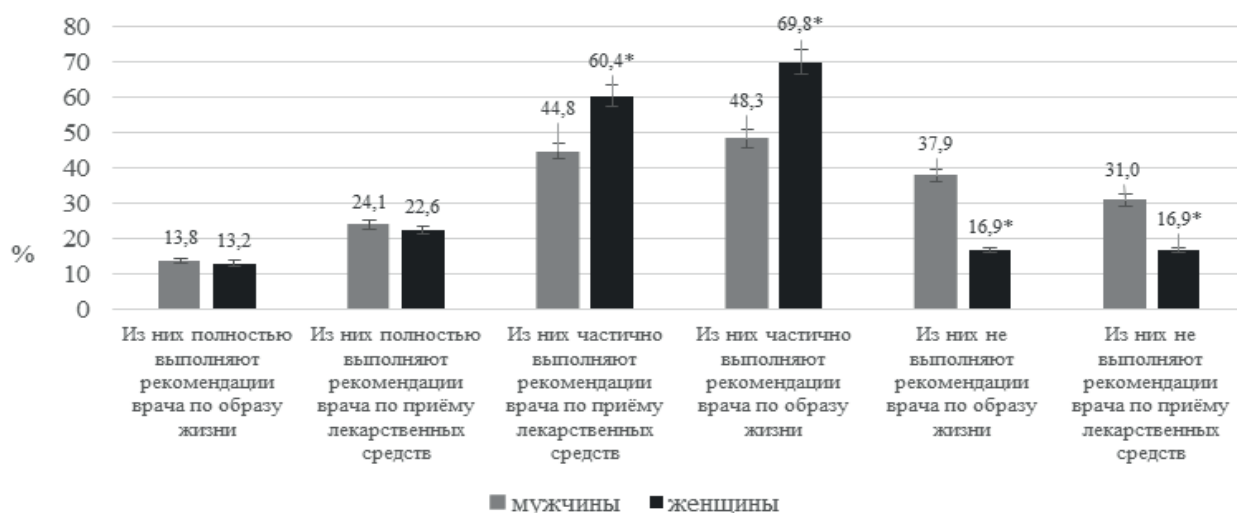


Рис. 3. Данные медико-социологического опроса (I группа).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

факторов риска медицинского характера, т.к. причинами цереброваскулярных заболеваний являются атеросклероз и АГ, приводящие к сужению просвета сосудов головного мозга и снижению мозгового кровотока. Такие заболевания ассоциированы с СД, ИБС и т.д., что отображено на рисунках 4 и 5.

Так показатель АГ во второй группе по сравнению с первой у мужчин регистрировался в 3,6 раза чаще, у женщин 2,4 раза, при этом в частоте факторов риска половые различия не просматривались ($83,1 \pm 1,9\%$ и $87,3 \pm 1,7\%$ у мужчин и женщин соответственно). ИБС у мужчин возрастает в 3,2 раза, а у женщин в 4,7 раза по сравнению

с первой группой, при этом женское население по показателям подтягивается к мужскому ($72,7 \pm 2,2\%$ и $75,4 \pm 2,2\%$ соответственно).

Хронический пиело(гломеруло)нефрит, который проявился как сочетанные или фоновые нозологические формы с ЦВЗ, продемонстрировал рост значений, более выраженный ($p < 0,05$) у женщин ($52,7 \pm 2,5\%$), чем у мужчин ($40,0 \pm 2,4\%$), что свидетельствует о патофизиологических изменениях на фоне индикаторных значений. Половой дифференцировки в частоте факторов риска развития ЦВЗ по СД (мужчины – $26,2 \pm 2,2\%$; женщины – $28,0 \pm 2,2\%$), пороку сердца (мужчины – $23,8 \pm 2,1\%$; жен-

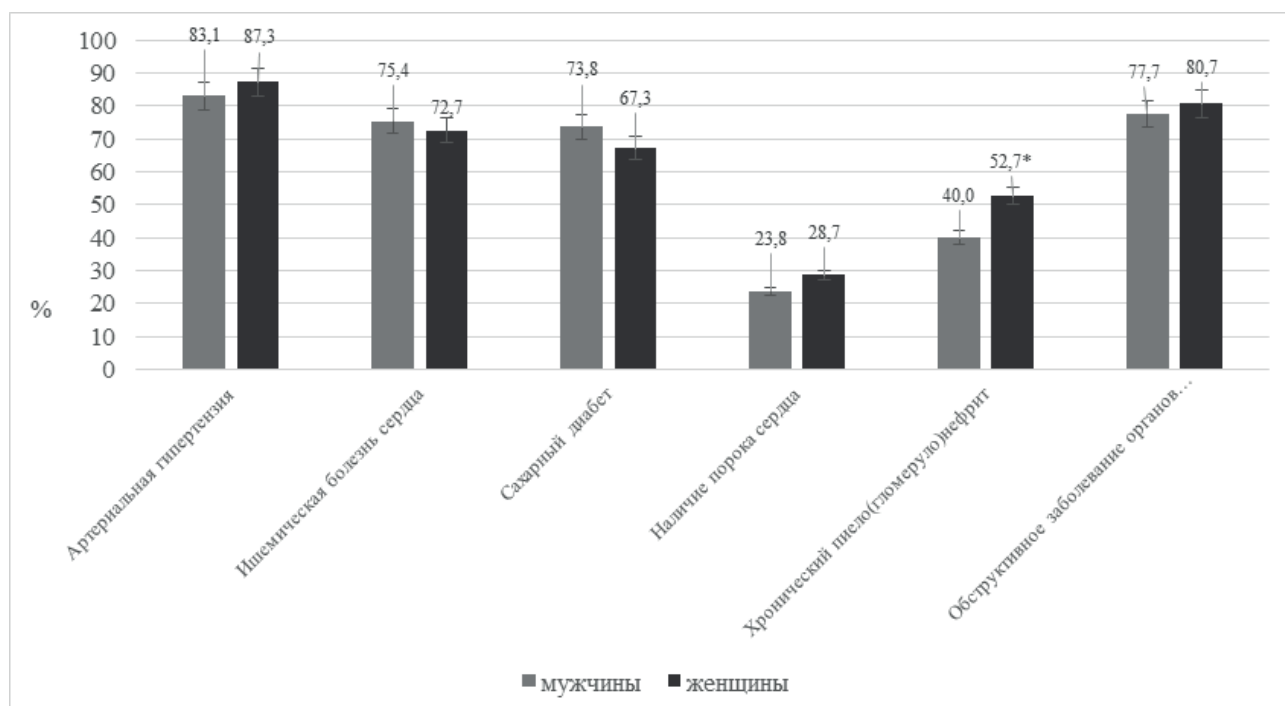


Рис. 4. Наличие и частота факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний медицинского характера.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

щины – $28,7 \pm 2,3\%$) и обструктивным заболеваниями органов дыхания (мужчины – $77,7 \pm 2,1\%$; женщины – $80,7 \pm 2,0\%$) выявлено не было ($p > 0,05$).

На основании вышеприведенных графических изображений и цифровых показателей можно сделать заключение, что половая принадлежность на развитие и уровень риска цереброваскулярных заболеваний принципиально не влияет, а в патогенезе лежат другие механизмы, такие как изменение сосудистого русла кровеносных сосудов.

Современная пища, богатая углеводами, принимаемая в больших количествах наносит непоправимый вред. При сборе жалоб абсолютно все специалисты отмечали пагубное влияние углеводного питания на человеческий организм. Подобные нездоровые привычки в питании неумолимо приводят к ряду хронических заболеваний, их обострению и нарушению обмена веществ. Во второй группе лишний вес и ожирение, продемонстрировали динамический рост (рис. 5). Так, в частности, при ожирении I степени показатель вырос с $8,1 \pm 1,4\%$ до $28,0 \pm 2,2\%$ (в 11,2 раза) у женщин и с $7,7 \pm 1,3\%$ до $26,2 \pm 2,2\%$ у мужчин (в 6,7 раза). Сходные тенденции наблюдались и при анализе показателей ожирения II и III степени. При этом достоверной разницы между мужчинами и женщинами с ожирением выявлено не было: $26,2 \pm 2,2\%$ и $28,0 \pm 2,2\%$ при ожирении I степени, $22,3 \pm 2,1\%$ и $24,7 \pm 2,1\%$ при ожирении II степени, $14,6 \pm 1,8\%$ и $16,0 \pm 1,8\%$ при ожирении III степени для мужчин и женщин соответственно.

Обструктивные заболевания органов дыхания продемонстрировали динамический рост: во второй группе по сравнению с первой данный индикаторный показатель увеличился у мужчин в 3,7 раза, а у женщин 5,7 раза.

Критерий выполнения рекомендаций врача по приёму лекарственных средств

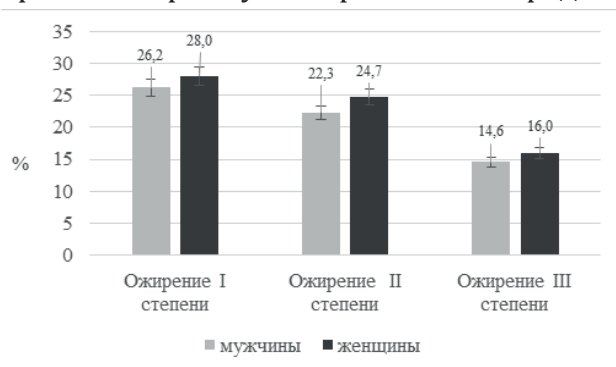


Рис. 5. Наличие и частота факторов риска развития СД.

продемонстрировал (рис. 6), что женщины, в целом, более трепетно относятся к своему здоровью по сравнению с мужчинами ($19,8 \pm 2,0\%$ и $17,6 \pm 1,9\%$ соответственно), выполнение рекомендаций врача по образу жизни также подтверждаются цифровыми данными: женщины – $12,9 \pm 1,7\%$; мужчины – $11,1 \pm 1,6\%$, что, правда, не носило статистически значимый характер по обоим критериям ($p > 0,05$). Подобная тенденция наблюдалась и среди мужчин и женщин, частично выполняющих данные рекомендации ($36,1 \pm 2,4\%$ и $38,9 \pm 2,4\%$ соответственно для рекомендаций по образу жизни, при $p > 0,05$ и $37,9 \pm 2,4\%$ и $48,9 \pm 2,5\%$ соответственно для рекомендаций по приёму лекарств при $p < 0,05$). Настораживает тот факт, что среднестатистический показатель ($51,3\%$) населения вообще игнорируют выданные рекомендации. Если говорить о процентном соотношении среди мужчин и женщин данной категории, то получаем, что среди женщин таковых по образу жизни достоверно ($p < 0,05$) больше – $63,3 \pm 1,2\%$ при аналогичном значении показателя у мужчин – $51,8 \pm 2,5\%$. Не выполняют рекомендации по приёму лекарственных препаратов примерно одинаковое количество мужчин и женщин ($44,4 \pm 2,5\%$ и $45,8 \pm 2,5\%$ соответственно).

Проведенный медико-социологический анализ определения степени рисков и предрасположенности к проявлению цереброваскулярных заболеваний позволил установить, что за период 2021-2023 гг. прирост цереброваскулярных заболеваний в республике составил $1,8\%$ ($p \leq 0,05$), возможно в патогенезе помимо существующих эндогенных факторов повышается значимость экзогенных факторов (присоединились стрессовые состояния, обусловленные военно-политической обстановкой в республике).

Установлено, что изучаемые индикаторные заболевания (ИБС, хронический пиело(гломеруло)нефрит, СД, обструктивные заболевания органов дыхания) являются предвестниками или спутниками цереброваскулярных заболеваний. Показатель АГ в исследуемых группах занимает ведущую позицию.

Выявлено, что женщины более скрупулезно относятся к рекомендациям врача по приёму лекарственных средств и по образу жизни, но при этом, половая принадлежность на развитие и уровень риска развития цереброваскулярных заболеваний принципиально не влияет. Установлено, что на проявление цереброваскулярных заболеваний влияет как генетическая

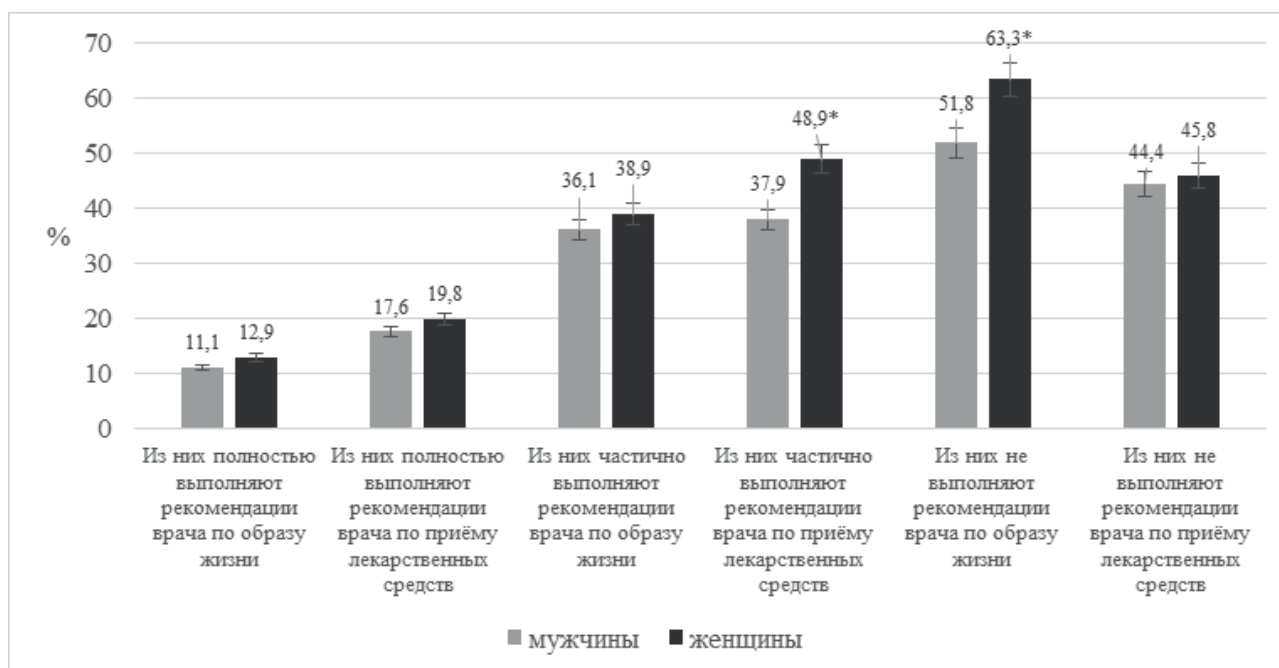


Рис. 6. Наличие и частота факторов риска развития артериальной гипертензии.
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между мужчинами и женщинами.

предрасположенность, так и различные степени ожирения.

Узкопрофильным специалистам при разработке плана лечения необходимо предусмотреть профилактические мероприятия и предлагать такие схемы, которые минимизировали бы риски развития цереброваскулярных заболеваний.

На основании полученных данных необходимо сформировать методические рекомендации по профилактике и минимизации рисков развития цереброваскулярных заболеваний, для населения республики.

I.V. Bugorkov, E.I. Besedina, A.V. Vaschenko,
B.E. Gamerskiy, D.V. Zyablitshev

MEDICAL AND SOCIAL ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE CEREBROVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT

Abstract. The work is devoted to improving the quality of medical care for categories of the population with cerebrovascular diseases. An overview of the main cerebrovascular diseases within the ICD-10 classification is presented. The prevalence of these forms of diseases in the Donetsk People's Republic has been studied. Based on the information and analytical base and the study of medical and statistical forms, an analysis of 400 medical records of patients was carried out, which will allow minimizing risk factors for the development of cerebrovascular diseases when developing a treatment plan. It was revealed that women are more scrupulous about the doctor's recommendations on taking medications and lifestyle, but at the same time, gender does not fundamentally affect the development and risk level of cerebrovascular diseases. It has been established

that the manifestation of cerebrovascular diseases is influenced by both genetic predisposition and various degrees of obesity.

Key words: cerebrovascular diseases, risk factors, concomitant pathology, evaluation criteria.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гумерова О.Н. Факторы риска у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №55. – С. 20-21.
2. Жизневский Д.В., Замерград М.В., Левин О.С. Роль когнитивных нарушений в развитии расстройств равновесия при цереброваскулярных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, №11-2. – С. 51-58.
3. Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта // Терапия. – 2022. – Т.8, №9(61). – С. 152-163.
4. Карпова М.В. Патогенез цереброваскулярных заболеваний / Молодежь, наука, медицина: материалы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – Тверь, 2022. – С. 424-425.
5. Ма-Ван-дэ А.Ю., Витковский Ю.А., Ширшов Ю.А. Эпидемиологические аспекты и факторы риска развития ишемического инсульта // Забайкальский ме-

- дицинский вестник. – 2022. – №2. – С. 41-52.
6. *Маджидова Е.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р., Азимова Н.М., Мухаммадсолих Ш.Б.* Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98, №6. – С. 456-460.
 7. *Муркамилов И.Т., Сабиро И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Сабирова А.И., Юсупов Ф.А., Кудайбергенова И.О., Маанаев Т.И.* Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у больных хронической болезнью почек и наличием почечной недостаточности // Клиническая нефрология. – 2022. – Т.14, №3. – С. 39-51.
 8. *Норрвинг Б., Баррик Д., Davalos A., Духганс М., Cordonnier Ch., Гехт А., Kutluk K., Микулик Р., Уордлоу Д., Ричард Э., Набави Д., Молина К., Бат Ф., Суннерхаген К.С., Радд Э., Драммонд А., Планас А., Caso V.* План действий по борьбе с инсультом в Европе на 2018-2030 годы // Eur. Stroke J. – 2018. – №3(4). – С. 309-336.
 9. *Пизова Н.В.* Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии // Медицинский совет. – 2022. – Т.16, №21. – С. 54-61.
 10. Приказ Росстата от 21.07.2016 №355 (ред. от 24.12.2018) "Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья"
 11. *Слабкий Г.О., Прокопів М.М.* Епідеміологія цереброваскулярних хвороб серед жителів міста Києва // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – №4(82). – С. 10-15.
 12. *Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Корнилова А.А., Щукина Е.П.* Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т.15, №1. – С. 18-27.
 13. *Хидирова Н.Х.* Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипертонической болезнью с цереброваскулярными нарушениями // Кардиологический вестник. – 2020. – Т.15, №S. – С. 81.
 14. *Prokopiv M., Slabkiy G.* Modern system of medical care for patients with cerebral stroke at the metropolitan level. Scientific basis of modern medicine: monography // Boston. – 2020. – P. 68-76.
 15. WHO methods and data sources Department of Data and Analytics Division of Data, Analytics and Delivery for Impact WHO, Geneva December 2020 for life tables 1990-2019.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ
ГНОЙНОЙ ЯЗВЫ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ,
ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ
Кафедра офтальмологии

Реферат. Исследовали динамику содержания цитокинов и факторов роста в слезной жидкости у пациентов с различными исходами бактериального кератита и гнойной язвы роговицы в условиях комплексного лечения с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Установили специфический профиль молекулярных регуляторов заживления язвы роговицы при различных вариантах ее заживления: восстановление прозрачности, нежные облаковидные помутнения и помутнения средней интенсивности. Эффективность применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, у данной категории больных зависит от исходного баланса факторов роста и цитокинов (TGF- β , IL-1 β , TNF- α и VEGF-A).

Ключевые слова: бактериальный кератит, язва роговицы, цитокины, факторы роста, исходы заживления, плазма, обогащенная тромбоцитами.

Патология роговицы является четвертой по значимости причиной слепоты и влияет на продуктивность и качество жизни почти 5 млн человек во всем мире, а по данным исследований О.В. Шиловских и соавт. [4] частота бактериальных кератитов (БК) с гнойной язвой роговицы в России составляет до 18,6% среди всех инфекционных кератитов. Несмотря на то, что у большинства пациентов с БК, получающих антибактериальную терапию в соответствии с клиническими протоколами, достигается микробиологическое очищение, исходы формирующейся язвы роговицы различны – от необратимой потери зрения до удаления глаза [21]. Очевидно, причины развития тяжелых осложнений БК кроются не только в молниеносном течении заболевания, но и в недостатке знаний молекулярных механизмов патогенеза гнойного воспаления и репарации ран роговицы.

Заживление поврежденной роговицы представляет собой комплекс морфогенетических процессов, включающий направленную миграцию, пролиферацию, диф-

ференцировку и апоптоз мезенхимальных клеток, ремоделирование межклеточного вещества (МКВ), причем последнее является ключевым событием, определяющим эффективность лечения БК и его исход. Уникальные физико-химические свойства роговицы обеспечивают особенности клеточного состава и МКВ ее слоев. Воспалительно-репаративный процесс, развивающийся при повреждении роговицы также имеет органоспецифические особенности, связанные с отсутствием кровеносных сосудов, фенотипическими свойствами кератоцитов и физико-химическими свойствами МКВ. Даже при условии восстановления дефекта тканей в области язвы роговицы нарушение финальной стадии может завершиться формированием соединительнотканного рубца, непроницаемого для светового потока, что ухудшает зрение и даже приводит к слепоте. В связи с этим, понимание механизмов восстановления цито- и гистоархитектоники поврежденной роговицы требует дальнейших исследований пространственно-временного паттерна молекул-регуляторов заживления ран органа.

Источником многочисленных цитокинов, факторов роста и протеаз, взаимодействие которых обеспечивает регуляцию ключевых фаз репарации тканей роговицы, могут быть слезная жидкость (СЖ), многослойный передний эпителий, лейкоциты и клетки собственного вещества, водянистая влага передней камеры глаза. Так, при повреждении и инфицировании клетки многослойного переднего эпителия роговицы активируются, что приводит к конститутивной выработке растворимых провоспалительных (IL-1 α и IL-1 β) и профиброгенных медиаторов (фактор роста тромбоцитов или PDGF, инсулиноподобный фактор роста или IGF, трансформирующие факторы роста- β 1 и β 2 (TGF- β)

[23].

В XXI веке значительно расширились показания для использования аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (АПОТ/PRP) в качестве PRP-терапии – скелетно-мышечные травмы, асептические и гнойные раны, трансплантация кожных и кожно-мышечных лоскутов и др., что обусловлено способностью плазмы, обогащенной тромбоцитами, повышать эффективность восстановления поврежденных тканей [2].

Результаты применения АПОТ в офтальмологии менее скромные. Некоторые экспериментальные исследования продемонстрировали положительные результаты заживления повреждений роговицы при использовании АПОТ [6], хотя в литературе имеются противоречивые данные о необходимости ее использования у больных с БК и язвенным поражением органа [7]. При этом лечебный эффект PRP-терапии в основном связывают с наличием в ней фактора роста тромбоцитов-BB (PDGF-BB). Однако, до настоящего времени нет ясности в дозировке и сроках применения PDGF-BB в динамике раневого процесса в роговице, хотя это наиболее важные факторы для принятия решения о целесообразности использования ПОТ. Отсутствует стандартизованная методика для получения оптимального клинического эффекта.

В этом контексте представляет интерес роль PDGF-BB в контроле воспаления, ангиогенеза, дифференцировки кератоцитов в миофибробласты (МФБл), продуцирующие коллаген для сборки пластинок МКВ и/или формирования рубца, а также его взаимодействие с другими цитокинами и факторами роста, определяющими исход заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики содержания цитокинов и факторов роста в слезной жидкости у пациентов с различными исходами БК и гнойной язвой роговицы в условиях комплексного лечения с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Методы исследования

Выполнено рандомизированное контролируемое исследование у 86 человек (86 глаз, 49 мужчины, 37 женщин) в возрасте от 18-ти до 55-ти лет с язвой роговицы сходной локализации, которые находились в отделении микрохирургии глаза ДОКТМО в течение 2018-2023 гг. Пациен-

там был проведен подробный информационный инструктаж относительно характера лечения, потенциальных осложнений и альтернативных вариантов лечения. У всех пациентов было получено информированное согласие на лечение.

Визуальный осмотр больных проводили с применением биомикроскопии (ЩЛ-2Б), офтальмоскопии глазного дна (прямой налобный офтальмоскоп «SIGMA 100»). Чувствительность роговицы определяли с помощью тонкого волокна из ваты с подсчетом времени мигательного рефлекса по методике Faulkner W. J., 1997 г.

В каждой из двух групп пациентов лечение осуществляли согласно следующим протоколам:

Основная группа – 43 (33,3%) пациента, которые на фоне традиционного лечения по стандартным схемам (цефуроксим внутривенно (в/в), субконъюнктивально (с/к), метрогил в/в, солкосерил с/к, диклоберл внутримышечно (в/м); местно: левофлоксацин, диклофенак, солкосерилловый глазной гель, масло облепихи, глазная мазь флоксал) получали сочетание интрастромального введения антибиотика в строму роговицы с инстилляцией АПОТ, произведенной по методике G. Geerling и соавт. (2004).

Группа сравнения – 43 (33,3%) пациента, которым наряду с традиционным лечением вводили антибиотик в строму роговицы по оригинальной методике.

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев.

Полученную у пациентов венозную кровь (в контрольной группе – здоровых доноров) центрифугировали при 4000 об/мин в течение 3 мин. После этого из пробирки микропипеткой проводили забор плазмы (надосадочной жидкости) и переносили в другую стерильную пробирку. Проводили повторное центрифугирование в режиме 3000 об/мин в течение 2 мин и собирали 2/3 плазмы сверху стерильной микропипеткой. Подготавливали стерильный шприц, вынимали поршень. Микропипеткой вводили все содержимое в шприц и присоединяли к нему поршень для дальнейшего введения. Инстилляцию АПОТ производили со 2-го дня после интрастромального введения антибиотика до момента выписки больного из стационара. АПОТ инстиллировали по 1 капле 6 р/день непосредственно на язвенный дефект роговицы и выдерживали 30 секунд.

Слезную жидкость набирали из нижнего конъюнктивального свода пораженного глаза с помощью микрокапилляра в объе-

ме 100 мкл и помещали в сухую герметичную пробирку. Сразу после забора пробы СЖ замораживали при температуре – 18°C.

Концентрацию цитокинов и факторов роста определяли методом иммуноферментного анализа с использованием твердофазного сэндвича-ELISA (PDGF-BB), а также иммуноферментной тест-системы Алкор-Био (Санкт-Петербург, РФ) (TNF- α , TGF- β , IL-1 β и VEGF-A) в слезной жидкости у пациентов всех трех групп в момент поступления в стационар, на 3-и, 7-е, 14-е сутки лечения и через 1 и 6 месяцев после лечения. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы Human PDGF-BB Quantikine (США). Контрольным уровнем PDGF-BB в слезной жидкости считали показатель, определяемый у 32-х здоровых добровольцев, не имеющих какой-либо глазной патологии.

Количественное содержание цитокинов и факторов роста в слезной жидкости определяли методом двухсайтового иммуноферментного анализа с использованием твердофазного сэндвич-метода в соответствующих тест-системах: PDGF-BB (ELISA Kit «Human PDGF-BB (R&D Systems; США), TGF- β – Human LAP (TGF-beta 1) Quantikine ELISA Kit (R&D Systems; США), IL-1 β – Интерлейкин 1 бета-ИФА-БЕСТ, TNF- α – альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – VEGF-ИФА-БЕСТ.

При статистической обработке материала, учитывая нормальное распределение показателей, использовали параметрические статистические методы. Рассчитывали среднее значение (М), ошибку среднего (m), доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени установлено, что некоторые из факторов роста и белков играют важную роль в заживлении ран роговицы: фибронектин, тенасцин, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиновый фактор роста (IGF) и PDGF-BB [13]. Источником данных паракринных регуляторов морфогенеза роговицы являются стромальные кератоциты расположенные в плотно упакованном, нагруженном коллагеном внеклеточном матриксе, клетки

костномозгового происхождения (дендритные клетки, макрофаги и моноциты), транзитный пул других лейкоцитов [21]. Все клеточные элементы способны в определенных условиях секретировать паракринные провоспалительные цитокины, которые заполняют роговицу, в том числе фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1 β) [8, 11].

Исследование исходного баланса молекулярных регуляторов воспалительно-репаративного процесса не позволило выявить достоверных различий между обследованными пациентами основной и группы сравнения с БК и гнойной язвой роговицы, тогда как по сравнению со здоровым контролем имела место значимая вариабельность показателей. Так, на момент поступления в стационар у данной категории больных выявили повышенное содержание в слезной жидкости (СЖ) провоспалительных цитокинов: IL-1 β (на $224,5 \pm 14,9\%$, $p=0,001$ и $206,6 \pm 10,7\%$, $p=0,002$ соответственно) и TNF- α (на $185,2 \pm 7,6\%$, $p=0,001$ и $193,1 \pm 10,8\%$, $p=0,003$) по сравнению с контролем, что является отражением развития воспаления в органе зрения. Уровень PDGF-BB в СЖ у пациентов обеих групп был значимо ниже контрольного (на $29,3 \pm 1,1\%$, $p=0,05$ и $33,1 \pm 1,0\%$, $p=0,03$), что может быть следствием отсутствия кровеносных сосудов в роговице и специфичности фазы альтерации в виде преимущественно лейкоцитарной инфильтрации. Поскольку доказано, что PDGF-BB вместе с другими факторами роста секретируется тромбоцитами после повреждения и ускоряет заживление путем активации митогенеза и ангиогенеза, то вполне логичным видится применение АПОТ в протоколе лечения больных с БК.

К моменту выписки результатом применения различных протоколов лечения пациентов основной группы и группы сравнения стало формирование специфического баланса цитокинов и факторов роста в СЖ при различном течении заживления язвы роговицы. В основной группе по результатам биомикроскопии поврежденного глаза установили три подгруппы больных: с восстановлением прозрачности роговицы ($n=21$, 48,8% случаев), с нежным облаковидным помутнением роговицы ($n=9$, 20,9% случаев) и помутнением роговицы средней интенсивности ($n=13$, 30,3% случаев). У пациентов группы сравнения процесс заживления язвы роговицы клинически лишь в 28% случаев проявлялся нежным облаковидным помутнением роговицы ($n=12$), тогда как в большинстве

случаев (72%) имело место помутнение роговицы средней интенсивности (n=31).

Анализ динамики молекул-регуляторов заживления язвы роговицы у пациентов основной группы с восстановлением прозрачности органа к моменту выписки продемонстрировал статистически достоверный прирост концентрации PDGF-BB ($p=0,001$), TGF- β ($p=0,011$) и IL-1 β ($p=0,024$), причем содержание TNF- α и VEGF не отличалось от такового до лечения (рис. 1). Характерно, что у данной подгруппы пациентов язва роговицы начинала эпителизироваться в среднем на $6,3 \pm 3,4$ суток (95% ДИ=5,2-7,3), а завершалось восстановление пласта многослойного переднего эпителия уже к $12,5 \pm 5,6$ суткам (95% ДИ=10,8-14,2).

При повреждении переднего эпителия различные растворимые факторы роста и белки высвобождаются в область раны и заставляют неактивированные кератоциты трансформироваться в фенотип восстановления, который включает дифференцировку в фибробласты и миофибробласты [15]. PDGF-BB является компонентом СЖ, который вырабатывается эпителием роговицы и в больших количествах связывается с эпителиальной базальной мембраной [22]. При повреждении эпителиальной базальной мембраны большие количества PDGF-BB высвобождаются в строму роговицы и связываются с рецеп-

торами PDGF на кератоцитах роговицы, причем связывание PDGF-BB модулирует некоторые виды поведения кератоцитов, включая пролиферацию и миграцию [10]. Кроме того, обработка кератоцитов PDGF заставляет их приобретать более удлиненную морфологию [12]. Учитывая данный эффект PDGF-BB следует признать, что одной из причин помутнения роговицы после заживления гнойной язвы могут быть кератоциты, прилегающие к поврежденному переднему эпителию, которые дифференцируются в пролиферативные и метаболически активные фибробласты, а затем в миофибробласты, продуцирующие большее количество коллагена, протеаз и цитокинов для изменения расположения коллагеновых фибрилл в строме, не обладающих свойством прозрачности [24].

Однако, у части пациентов основной группы, где использовали инстилляции АПОТ с высоким содержанием PDGF-BB, к моменту выписки из стационара прозрачность роговицы восстанавливалась. Что же ограничивало процесс дифференцировки и секреторной активности МФБл у этих больных в условиях возросшей концентрации PDGF-BB в СЖ? Анализ данных современной литературы показывает как минимум две вероятные причины. Одна из них – PDGF-BB снижает высвобождение провоспалительного TNF α [9], что создает условия для регенерации эпителиальной

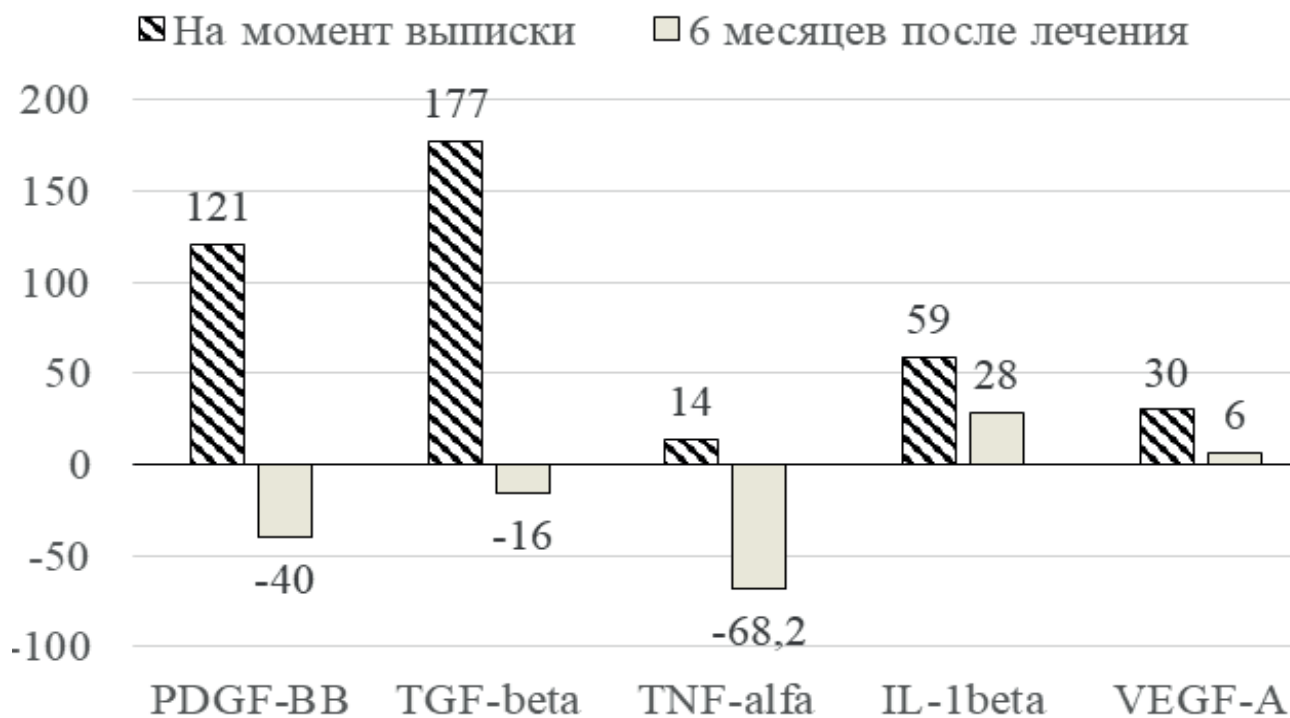


Рис. 1. Прирост уровня цитокинов и факторов роста в слезной жидкости больных основной группы с восстановлением прозрачности роговицы спустя 6 месяцев после лечения (в % по сравнению с исходным, принятым за 100%).

базальной мембраны, которая выполняет роль механического барьера и имеет решающее значение для остановки потока фиброгенных медиаторов в строму органа [16]. Структурные компоненты восстановленной эпителиальной базальной мембраны роговицы (перлкан, коллаген IV и нидогены) связывают профибротические факторы роста TGF- β , PDGF и другие стимулирующие молекулы, что предотвращает их проникновение из СЖ в строму органа, в результате МФБл подвергаются апоптозу, а функционально активные кератоциты повторно заселяют строму органа, удаляя неупорядоченный МКВ и восстанавливая нормальную стромальную структуру, что уменьшает или устраняет помутнение роговицы [20].

Вторая причина скрывается в особенностях функционирования рецепторов к PDGF (PDGFR), которые активируются через аутокринную петлю и приводят к пролиферации кератоцитов и дифференцировке миофибробластов. Существуют два типа агонистов PDGFR α : PDGF, который реализует прямой (PDGF-опосредованный) способ активации PDGFR и VEGF-A, индуцирующий не прямой (PDGF-независимый) способ. Причем, если главная задача PDGF-BB лежит в восстановлении коллагенов I и III в МКВ [5], то VEGF-A через PDGFR α регулирует жизненный цикл стромальных клеток (фибробластов, кератоцитов, МФБл) стойко активируя Akt и снижая уровень p53 [14], что позволяет предотвращать их апоптоз и/или старение в стрессовых условиях БК.

Вероятность этих двух механизмов предполагают результаты исследования содержания цитокинов и факторов роста у пациентов с нежным облаковидным помутнением роговицы основной и группы сравнения на момент выписки из стационара. Если в основной группе у больных с таким исходом сохранялся повышенным уровень TGF- β (на $41,7 \pm 5,2\%$, $p=0,05$ по сравнению с исходным) при увеличении содержания PDGF-BB в СЖ на $69,2 \pm 2,7\%$, $p=0,01$ по сравнению с исходным) и сниженной концентрации VEGF-A ($p=0,05$ по сравнению с исходной), то в группе сравнения больных с аналогичным исходом характеризовались параллелизмом возросших уровней TGF- β (на $70,3 \pm 3,6\%$, $p=0,01$ по сравнению с исходным) и VEGF-A (на $52,2 \pm 1,8\%$, $p=0,03$ по сравнению с исходной) на фоне недостоверно повышенной концентрации PDGF-BB ($p>0,05$). Выявленная картина баланса молекулярных регуляторов свидетельствует о PDGF-опо-

средованных различиях морфогенетических процессов в гнойной ране роговицы: в основной группе создаются условия для реконструкции МКВ основного вещества, тогда как в группе сравнения перестройка факторов роста направлена на выживание мезенхимальных клеток, в частности МФБл. Очевидно, в группе сравнения аналогичный баланс факторов роста сохраняется спустя 6 мес. после лечения и замедляет восстановление прозрачности роговицы, тогда как в основной группе к 6 мес. увеличивается количество пациентов с прозрачной роговицей при уменьшении доли лиц с облаковидным помутнением и помутнением средней интенсивности. У последних вероятным видится наличие различных изоформ TGF- β : 1, 2 и 3 типа, где TGF- β 3 участвует в формировании нефиброзного матрикса (без образования рубца).

При сравнении значения показателей на момент выписки из стационара больных обеих групп со сходным исходом – с помутнением роговицы средней интенсивности, обращает на себя внимание параллелизм прироста PDGF-BB и VEGF-A в СЖ (соответственно на $105,3 \pm 5,8\%$ и $137,7 \pm 8,6\%$ в основной группе, на $102,8 \pm 5,7\%$ и $144,4 \pm 10,1\%$ в группе сравнения, $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями) (рис. 2), что в отсутствие полной эпителизации и выявления клинических признаков поверхностной васкуляризации роговицы может быть свидетельством устранения роли эпителия органа в гемангиогенезе на фоне стимулирующего влияния TGF- β на продукцию VEGF-A и неоваскуляризацию [3].

Нельзя исключить и стимулирующую роль фактора, индуцируемого гипоксией-1 в гиперпродукции VEGF-A [1]. Инвазия новых сосудов от лимба роговицы в нормальную аваскулярную строму роговицы вызывает нарушение аваскулярного состояния роговицы, что сопровождается нарушением заживления язвы роговицы и может привести к повреждению зрения и даже к слепоте [18].

Растет мнение, что МФБл роговицы происходят из соседних стромальных кератоцитов, которые претерпевают упорядоченный фенотипический переход от покоящегося кератоцита к активированному фибробласту и МФБл. Исследования как *in vivo*, так и *in vitro* показали, что этот переход частично зависит от TGF- β . Известно, что во многих фибробластических клетках аутокринная продукция PDGF опосредует активацию роста с помощью TGF- β , при-

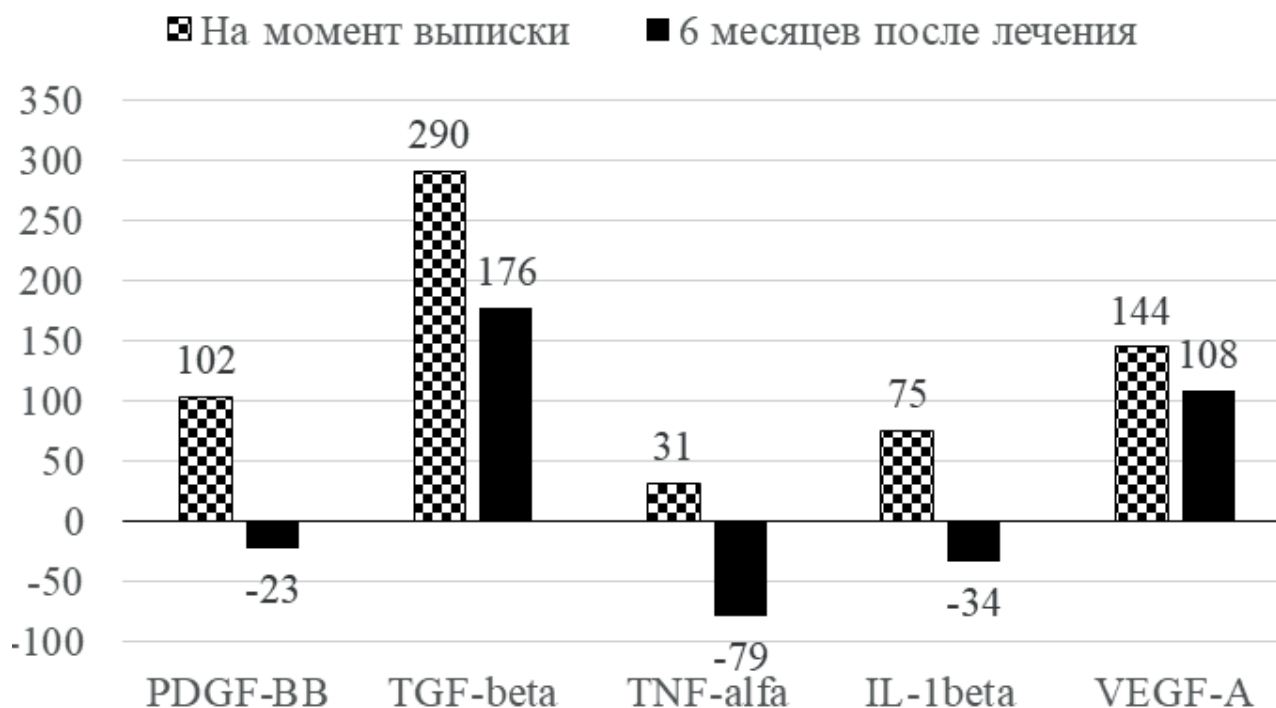


Рис. 2. Прирост уровня цитокинов и факторов роста в слезной жидкости больных группы сравнения с помутнением роговицы средней интенсивности спустя 6 месяцев после лечения (в % по сравнению с исходным, принятым за 100%).

чем последний считается ключевым компонентом реакции заживления ран роговицы [19].

Тем не менее, G.K. Marino и соавт. [16] на экспериментальных мышах установили взаимосвязь между восстановлением архитектуры и свойств МКВ основного вещества роговицы и численностью МФБл, продемонстрировав, что через два-четыре месяца после кератита несмотря на полную регенерацию стромы, МФБл все еще определялись в 10-40% объема органа с признаками аномальной организации коллагеновых элементов матрикса (наличием стрессовых волокон) по сравнению с контролем. Кроме того, TGF- β напрямую стимулирует трансформацию активированных фибробластов в МФБл, которые заполнены микрофиламентами гладкомышечного α -актина – основным источником светорассеяния в рубцах роговицы. Персистенция профиброгенных медиаторов в конечном итоге способствует терминальной дифференцировке фибробластов в сократительные МФБл, которые сливаются вокруг ран роговицы, экспрессируют гладкомышечный α -актин, α -SMA), виментин и десмин, секретируют белки МКМ, такие как фибронектин, и создают сильно дезорганизованный и непрозрачный матрикс [17].

Без TGF- β , PDGF и других стимулирующих молекул МФБл подвергаются апоптозу, и процесс рубцевания постепенно

уменьшается, а выявленная нами длительная (до 6 мес.) персистенция повышенных уровней TGF- β и VEGF-A препятствует восстановлению прозрачности органа у больных как основной, так и группы сравнения с длительно сохраняющимся помутнением роговицы.

Таким образом, установили специфический профиль молекулярных регуляторов заживления язвы роговицы при различных вариантах ее заживления: восстановление прозрачности, нежные облаковидные помутнения и помутнения средней интенсивности, у пациентов с различными протоколами лечения.

Процессы, приводящие к разрешению заживления раны роговицы, начинаются в момент повреждения, при этом результат определяется взаимодействием и конкуренцией между многочисленными регенеративными и фиброзными механизмами, в зависимости от баланса молекул, регулирующих патогенетические механизмы – воспаление, ангиогенез, фиброз (PDGF-BB, TGF- β , IL-1 β , TNF- α и VEGF-A) и, возможно, от генетической предрасположенности. Эффективность применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, у данной категории больных зависит от исходного баланса факторов роста и цитокинов.

E.A. Mikhachenko, I.A. Plakhotnikov

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIFFERENT

OUTCOMES OF HEALING OF PURULENT CORNEAL ULCER AFTER USING AUTOLOGICAL PLATELET-RICH PLASMA

Abstract. *The dynamics of cytokines and growth factors in lacrimal fluid in patients with different outcomes of bacterial keratitis and purulent corneal ulcer were studied under complex treatment using autologous plasma enriched with platelets. The specific profile of molecular regulators of the healing of corneal ulcers in various types of healing: restoration of transparency, gentle cloud-like opacities and moderate-intensity opacities were established. In this category of patients, the effectiveness of using autologous platelet-rich plasma depended on the initial balance of growth factors and cytokines (TGF- β , IL-1 β , TNF- α and VEGF-A).*

Key words: bacterial keratitis, corneal ulcer, cytokines, growth factors, healing outcomes, platelet-rich plasma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнастенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнастенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2023. – Т.8, №3. – С. 93-106.
2. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунов С.Н. Аутологичная плазма обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? // *Вестник урологии*. – 2020. – Т.8(2). – С. 67-77.
3. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата // *Вестник офтальмологии*. – 2016. – №132(5). – С. 117-124.
4. Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Демченко Н.С. Бактериальный кератит. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патофизиология, факторы риска, клиника, актуальные аспекты диагностики // *Офтальмология*. – 2023. – Т.20(1). – С. 17-23.
5. Chen Y., Jiang L., Lyu K., Lu J., Long L., Wang X., Liu T., Li S. A Promising Candidate in Tendon Healing Events-PDGF-BB // *Biomolecules*. – 2022. – Vol.12(10). – P. 1518.
6. Dos Santos R.G., Santos G.S., Alkass N., Chiesa T.L., Azzini G.O., da Fonseca L.F., Dos Santos A.F., Rodrigues B.L., Mosaner T., Lana J.F. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review // *Cytokine*. – 2021. – Vol.144. – P. 155560.
7. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol.21(20). – P. 7794.
8. Fukuda K., Ishida W., Fukushima A., Nishida T. Corneal Fibroblasts as Sentinel Cells and Local Immune Modulators in Infectious Keratitis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol.18(9). – P. 1831.
9. Gaceb A., Özen I., Padel T., Barbariga M., Paul G. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2018. – Vol.38(1). – P. 45-57.
10. Iyer K.S., Maruri D.P., Peak K.E., Schmidtke D.W., Petroll W.M., Varner V.D. ECM stiffness modulates the proliferation but not the motility of primary corneal keratocytes in response to PDGF-BB // *Exp. Eye Res.* – 2022. – Vol.220. – P. 109112.
11. Jun A.S., Cope L., Speck C., Feng X., Lee S., Meng H., Hamad A., Chakravarti S. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6(1). – P. 16437.
12. Kim A., Lakshman N., Karamichos D., Matthew Petroll W. Growth factor regulation of corneal keratocyte differentiation and migration in compressed collagen matrices. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2010. – Vol.51. – P. 864-875.
13. Lam K.H., Shihabeddin T.Z., Awkal J.A., Najjar A.M., Miron-Mendoza M., Maruri D.P., Varner V.D., Petroll W.M., Schmidtke D.W. Effects of Topography and PDGF on the Response of Corneal Keratocytes to Fibronectin-Coated Surfaces // *J. Funct. Biomater.* – 2023. – Vol.14(4). – P. 217.
14. Lei H., Velez G., Kazlauskas A. Pathological signaling via platelet-derived growth factor receptor {alpha} involves chronic activation of Akt and suppression of p53 // *Mol. Cell Biol.* – 2011. – Vol.31(9). – P. 1788-1799.
15. Ljubimov A.V., Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2015. – Vol.49. – P. 17-45.
16. Marino G.K., Santhiago M.R., Santhanam A., Lassance L., Thangavadeivel S., Medeiros C.S., Bose K., Tam K.P., Wilson S.E. Epithelial basement membrane injury and regeneration modulates corneal fibrosis after pseudomonas corneal ulcers in rabbits // *Exp. Eye Res.* – 2017. – Vol.161. – P. 101-105.
17. Santhanam A., Marino G.K., Torricelli A.A.M., Wilson S.E. EBM regeneration and changes in EBM component mRNA expression in

- stromal cells after corneal injury // *Mol. Vis.* – 2017. – Vol.23. – P. 39-51.
18. *Scaldaferri F., Vetrano S., Sans M., Arena V., Straface G., Stigliano E., Repici A., Sturm A., Malesci A., Panes J., Yla-Herttuala S., Fiocchi C., Danese S.* VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol.136(2). – P. 585-595.
 19. *Słoniecka M., Le Roux S., Zhou Q., Danielson P.* Substance P Enhances Keratocyte Migration and Neutrophil Recruitment through Interleukin-8 // *Mol. Pharmacol.* – 2016. – Vol.89(2). – P. 215-225.
 20. *Torricelli A.A.M., Singh V., Agrawal V., Santhiago M.R., Wilson S.E.* Transmission electron microscopy analysis of epithelial basement membrane repair in rabbit corneas with haze // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol.54(6). – P. 4026-4033.
 21. *Ung L., Chodosh J.* Foundational concepts in the biology of bacterial keratitis // *Exp. Eye Res.* – 2021. – Vol.209. – P. 108647.
 22. *Wilson S.E., Mohan R.R., Mohan R.R., Ambrósio R., Hong J.W., Lee J.S.* The corneal wound healing response: Cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2001. – Vol.20. – P. 625-637.
 23. *Wilson S.E.* Corneal wound healing // *Exp. Eye Res.* – 2020. – Vol.197. – P. 108089.
 24. *Yang S., Zhang J., Tan Y., Wang Y.* Unraveling the mechanobiology of cornea: From bench side to the clinic // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2022. – Vol.10. – P. 953590.

УДК 616-022.8:634.12

¹А.С. Прилуцкий, ²А.Э. Багрий, ¹К.Е. Ткаченко, ³Е.В. Прохоров, ⁴О.А. Трунова

СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИИ НА ЯБЛОКО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

²Кафедра внутренних болезней №2

³Кафедра педиатрии №1

⁴Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением
и эпидемиологии

Реферат. Представлен клинический случай системной аллергической реакции на яблоко в виде ангиоотека век, абдоминальных болей и глазных симптомов аллергии у женщины 49 лет без предсуществующего поллиноза и пищевой аллергии в анамнезе. Выявлены повышенные уровни общего IgE и специфических IgE к различным сортам яблока (Антоновка, Симиренко, Голден, Снежный кальвиль, Джонатан, Чемпион, Айдаред, Лиголь). Прик-тест с аллергеном яблока положительный, аллергенами персика и пыльцы березы – отрицательный. При соблюдении элиминационной диеты с полным исключением яблока из рациона рецидивов аллергических реакций не наблюдалось. Необходимо учитывать возможность развития системных аллергических реакций на яблоко у лиц взрослого возраста без перекрестной пыльцевой и пищевой аллергии. Проведение специфического аллергологического обследования позволяет своевременно установить верный диагноз и назначить адекватные элиминационные мероприятия, избежать жизнеугрожающих осложнений пищевой аллергии.

Ключевые слова: аллергия, яблоко, системные реакции, ангиоотек, клинический случай.

Пищевая аллергия (ПА) регистрируется у миллионов людей по всему миру, при этом, несмотря на успехи современной медицины, распространенность данной патологии постоянно увеличивается. В настоящее время ПА у лиц взрослого возраста в странах Европы регистрируется в диапазоне 2-37% [7]. Яблоко занимает важное место в питании человека, является одним из немногих видов фруктов, которые широко культивируются по всему миру, при этом доступны в любое время года. Плоды яблони являются богатым источником питательных веществ и нутрицевтиков, и рекомендуются как часть здорового ос-

новного рациона [9]. В тоже время рядом исследований показано, что различные фрукты семейства Rosaceae весьма часто выступают в качестве причинно-значимых пищевых аллергенов, при этом яблоко находится на одном из первых мест [3, 7].

У лиц взрослого возраста ПА на фрукты, как правило, является следствием пыльцевой сенсibilизации, т.н. «синдром пыльцевой – пищевой аллергии» [5, 6]. Большинство работ, посвященных аллергическим реакциям на яблоко, как наиболее частое клиническое проявление описывают оральный аллергический синдром (ОАС) [3, 4], обусловленный первичной сенсibilизацией к термолабильным аллергенам березы, т.н. «синдром перекрестной аллергии яблоко – береза». Также достаточно часто в литературе можно встретить указания на системные реакции на яблоко, связанные с перекрестной сенсibilизацией к мажорному аллергену персика Pru p 3.

В настоящей работе показано, что развитие аллергии на яблоко не обязательно является следствием перекрестной аллергии с пылью деревьев. Вниманию читателей представлен клинический случай системной аллергической реакции на яблоко, проявляющейся в виде ангиоотека в комбинации с гастроинтестинальными и глазными симптомами, у женщины без предсуществующего поллиноза и аллергии к персику.

Описание клинического случая

Пациентка К., 49 лет, в марте 2018 г. была направлена на консультацию на ка-

© А.С. Прилуцкий, А.Э. Багрий, К.Е. Ткаченко,
Е.В. Прохоров, О.А. Трунова

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

федру клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ДонНМУ им. М. Горького по поводу рецидивирующих ангиоотеков. Впервые данное состояние возникло за 3 месяца до обращения, после употребления в пищу относительно большого количества (около 400 грамм) свежих яблок сорта Симиренко. Реакция возникла по прошествии около 2-х часов после приема пищи и характеризовалась нарастающей отечностью и чувством распирания в области верхнего и нижнего века с двух сторон. За медицинской помощью пациентка не обращалась, симптомы регрессировали самостоятельно в течение 3 суток. Одновременно с появлением отеков больной также были отмечены абдоминальные боли, которые сохранялись в течение нескольких часов и также регрессировали самостоятельно без какого-либо медикаментозного лечения. В течение следующих 2 месяцев отмечала неоднократные повторные аналогичные реакции, связанные с употреблением яблок различных сортов, как «зеленого», так и «красного» окраса, в очищенном виде и с кожурой. При этом отек развивался при употреблении и меньшего количества продукта (100-150 грамм). Кроме того, в трети случаев больная также отмечала зуд и покраснение глаз, слезотечение. Данные симптомы регрессировали в течение суток. Пероральный прием антигистаминных препаратов (цетиризин 10 мг/сутки, хлоропирамин 25 мг/сутки) способствовал некоторому облегчению симптомов, однако не купировал их полностью. Всего до момента обращения пациенткой зафиксировано 6 реакций, связанных с употреблением в пищу яблока. Каждый прием сопровождался развитием ангиотека и абдоминальных болей, а 2 эпизода также сопровождалась глазными симптомами.

Со слов пациентки, до настоящего времени она употребляла яблоки в пищу на протяжении всей жизни, любого сорта, любого окраса, как в свежем виде, так и кулинарно обработанном. Никогда ранее каких-либо неблагоприятных реакций, связанных с употреблением данного продукта, она не отмечала. Личный аллергоанамнез отягощен – в возрасте до 10 лет наблюдались зудящие высыпания на коже, связанные с употреблением в пищу томатов и цитрусовых. В старшем возрасте сформировалась переносимость данных продуктов. Прочих аллергических реакций никогда в жизни не отмечала. Из семейного анамнеза известно, что отец больной страдал поллинозом с риноконъюнктиваль-

ным синдромом, обусловленным пылью амброзии. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит. По поводу данной патологии получала левотироксин натрия 50 мкг/сутки.

На момент обращения состояние пациентки удовлетворительное. Кожа в периорбитальной области чистая, нормального окраса, нормальной влажности, отмечаются незначительная отечность под глазами, а также снижение тургора и нависание верхнего века с двух сторон.

Предварительный диагноз. Пищевая аллергия на яблоко: ангиоотек век, абдоминальный ангиоотек, аллергический конъюнктивит.

Сопутствующий диагноз. Аутоиммунный тиреоидит. Пациентке были даны рекомендации по исключению яблока из рациона на период проведения обследований. Были выполнены общеклинические, иммунологические и аллергологические исследования.

Общий анализ крови: лейкоциты $4,6 \times 10^9/L$; эритроциты $4,08 \times 10^{12}/L$; гемоглобин 124 г/л; тромбоциты $194 \times 10^9/L$; лимфоциты 43% ($1,98 \times 10^9/L$); нейтрофилы палочкоядерные 1% ($0,05 \times 10^9/L$); нейтрофилы сегментоядерные 44% ($2,02 \times 10^9/L$); эозинофилы 6% ($0,28 \times 10^9/L$); моноциты 6% ($0,28 \times 10^9/L$); СОЭ 18 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,36 ммоль/л (норма 3,33-6,10 ммоль/л); билирубин общий 16,5 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л); билирубин прямой 3,2 мкмоль/л (норма до 5,1 мкмоль/л); билирубин непрямо 13,3 мкмоль/л (норма до 14,5 мкмоль/л); аланинаминотрансфераза 25 МЕ/л (норма до 42 МЕ/л); аспартатаминотрансфераза 21 МЕ/л (до 37 МЕ/л); амилаза крови 15 Ед. (норма 12-32 Ед.).

Иммунный статус: CD3+ 66% ($1,25 \times 10^9/L$); CD4+ 37% ($0,70 \times 10^9/L$); общий IgG сыворотки 12,51 г/л (норма 8,00-14,30 г/л); общий IgA сыворотки 1,43 г/л (норма 1,00-2,60 г/л); общий IgM сыворотки 1,21 г/л (норма 0,80-1,40 г/л); секреторный IgA в слюне 157,7 мг/л (норма 115,3-299,7 мг/л); лейкотриены C4 115,62 пг/мл (норма 43,57-112,87 пг/мл); лейкотриены D4 72,44 пг/мл (норма 41,52-68,60 пг/мл); СРБ 7,52 мг/л (норма до 5 мг/л).

Аллергологическое обследование: общий IgE 318,7 нг/л (норма до 240,0 нг/л); специфические (s) IgE к суммарному антигену яблока 0,38 МЕ/мл (норма до 0,35 МЕ/мл); sIgE к яблоку сорта Симиренко 0,37 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Антоновка 0,36 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Голден

0,39 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Снежный Кальвиль 0,38 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Джонатан 0,42 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Айдаред 0,40 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Чемпион 0,41 МЕ/мл; sIgE к яблоку сорта Лиголь 0,43 МЕ/мл. Прик-тест с коммерческими экстрактами аллергенов яблока, персика, пыльцы березы («Иммунолог», Украина): гистамин – папула 4 мм, яблоко – 11×9 мм, персик – 2 мм, пыльца березы – 2 мм тест-контроль – 2 мм (рис.).

В связи с наличием у пациентки аутоиммунного тиреоидита, и того факта, что состояние гипотиреоза может сопровождаться периорбитальными отеками, с целью дифференциального диагноза была рекомендована консультация эндокринолога, выполнена оценка структуры и функции щитовидной железы.

УЗИ щитовидной железы: эхо-признаки – явно гетерогенный характер картины щитовидной железы. Тиреоидная панель (ИФА): Т4 свободный 15,22 пмоль/л (норма 10-23,2 пмоль/л); ТТГ 1,39 мкМЕ/мл (норма 0,23-3,4 мкМЕ/мл); антитела к ТПО >1000 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл). Консультация эндокринолога от 07.03.2018 г.: аутоиммунный тиреоидит, медикаментозная компенсация, эутиреоз. Рекомендовано: продолжить левотироксин натрия в дозе 50 мкг/сутки.

Учитывая данные анамнеза и результаты проведенных исследований, убедительно свидетельствующих в пользу наличия у больной истинной IgE-зависимой аллергии на яблоко, выставлен клинический диагноз: пищевая аллергия на яблоко: ангиоотек век, абдоминальный ангиоотек, аллергический конъюнктивит;



Рис. Прик-тест пациентки К., 49 лет, с системными аллергическими реакциями на яблоко. Примечание: Г – гистамин, Я – яблоко, П – персик, Б – береза, К – контроль.

ремиссия на фоне элиминационной диеты. Сопутствующий диагноз: аутоиммунный тиреоидит, медикаментозная компенсация, эутиреоз.

Пациентке были даны рекомендации по полному исключению из рациона питания всех сортов фрукта в любом виде кулинарной обработки и без нее. Проведение медикаментозного лечения было рекомендовано только в случае развития повторных реакций (дезлоратадин 5 мг/сутки, при неэффективности – преднизолон 30 мг/сутки курсом 3-5 дней).

На текущий момент времени (июнь 2023 г.) пациентка продолжает придерживаться элиминационной диеты с полным исключением яблока, на фоне соблюдения которой каких-либо аллергических реакций не отмечает. За прошедший период больная трижды предпринимала попытки самостоятельно ввести яблоко в рацион. Тolerантность не сформировалась, употребление продукта по-прежнему сопровождается развитием ангиоотека и абдоминальных болей, которые купирует приемом глюкокортикоидов (преднизолон 30 мг/сутки, либо дексаметазон 4 мг/сутки). Следует также отметить, что каких-либо новых, не связанных с употреблением яблока, аллергических симптомов пациенткой до настоящего времени отмечено не было. При условии приверженности пациентки к элиминационной диете с полным исключением яблока из рациона прогноз благоприятный.

В странах Северной и Центральной Европы типичным клиническим проявлением пищевой аллергии на яблоко является ОАС [4, 7, 9]. Развитие данного состояния связывают с действием термолабильных аллергенов яблока, преимущественно Mal d 1, относящегося к семейству белков PR-10, гомологу мажорного аллергена березы Bet v 1, а также Mal d 4, профиллину, который имеет сильную перекрестную реактивность с аллергеном березы Bet v 2. Таким образом, ОАС при употреблении яблока возникает у страдающих поллинозом лиц, имеющих предрасполагающую сенсibilизацию к пыльце деревьев [4, 7, 9]. В нашем случае проявления аллергии у пациентки выражались в системных реакциях, которые, как правило, обусловлены действием термостабильных аллергенов [2, 4]. В тоже время следует указать, что отдельными исследованиями все же показана возможность развития также и системных реакций при сенсibilизации к термолабильным белкам [1]. Однако, наша пациентка не имела сопутствующей

пыльцевой аллергии, что подтверждается результатами прик-теста и позволяет с большой долей вероятности исключить у нее сенсibilизацию к молекулам Mal d 1 и Mal d 4.

В большинстве случаев развитие системных аллергических реакций на яблоко, принято связывать с перекрестной сенсibilизацией к персику, обусловленной выработкой специфических IgE к термостабильному белку семейства липид-трансферных протеинов (LTP) Mal d 3. Особенно данный спектр сенсibilизации актуален для стран Средиземноморья [2, 4]. При этом, есть указания на аллергены яблока, как на возможную причину тяжелых жизнеугрожающих реакций анафилактического типа [5, 9]. На первый взгляд, имеющаяся у нашей больной клиническая симптоматика вполне соответствует типичным проявлениям аллергии при сенсibilизации к данной группе белков. Однако, на сегодняшний день известно, что аллерген яблока Mal d 3 присутствует исключительно в кожуре плода [8]. У нашей же пациентки однотипные аллергические реакции развивались при употреблении в пищу, как неочищенного, так и очищенного яблока. Кроме того у больной отсутствовали какие-либо симптомы аллергии, связанные с употреблением в пищу других плодов семейства Розоцветных, в частности персика, сенсibilизация к которому первична при данном типе аллергии. Отсутствие сенсibilизации к персику подтверждено и отрицательным прик-тестом. Таким образом, аллерген Mal d 3, по всей видимости, также не является причинно-значимым для описанного случая.

С нашей точки зрения, наиболее вероятным аллергеном, ответственным за развитие симптомов системной аллергии у нашей больной, является Mal d 2 – термостабильный белок, относящийся к группе тауматин-подобных белков (TLP) содержащихся в мякоти плода. Известно, что TLP отличаются высокой стабильностью и устойчивостью к денатурации и протеолизу [10] и, таким образом, также, как и LTP, могут быть ответственны за развитие системных, в том числе тяжелых, аллергических реакций. В связи с чем, пациентке и была рекомендована строгая элиминационная диета с полным исключением яблока из рациона.

Считаем необходимым также отметить, что представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что тщательный анализ клинико-anamnestических данных и проведение стандартного

аллергообследования, такого как определение специфических IgE к аллергенным ресурсам и прик-тест, позволяют выработать оптимальную тактику ведения пациента даже без проведения молекулярной диагностики.

Таким образом, необходимо учитывать возможность развития системных аллергических реакций на яблоко, особенно, таких как ангиоотек, у лиц взрослого возраста без перекрестной пыльцевой и пищевой аллергии. Своевременное проведение специфического аллергологического обследования с определением специфических IgE и выполнением прик-теста позволяет своевременно установить верный диагноз и назначить адекватные элиминационные мероприятия, избежать жизнеугрожающих осложнений пищевой аллергии.

От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая.

A.S. Prilutskii, A.E. Bagrii, K.E. Tkachenko, E.V. Prokhorov, O.A. Trunova

SYSTEMIC REACTIONS IN APPLE ALLERGY: CLINICAL CASE

Abstract. A clinical case of a systemic allergic reaction to an apple in the form of eyelid angioedema, abdominal pain and eye symptoms in a 49-year-old woman without history of pollinosis and food allergy is presented. Elevated levels of total IgE and specific IgE to different apple varieties (Antonovka, Simirenko, Golden, Snezhny Kalvil, Jonathan, Champion, Idared, Ligol) were revealed. Prick-test with apple was positive, both peach and birch pollen were negative. Due to the elimination of the apple from the diet no relapses of allergic reactions were observed. It is necessary to take into account the possibility of systemic reactions to apple in adults without cross pollen and food allergies. Carrying out a specific allergy testing allows to establish the correct diagnosis in a timely manner and prescribe adequate elimination measures to avoid life-threatening complications of food allergy.

Key words: allergy; apple; systemic reactions; angioedema; clinical case.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asero R., Ariano R., Aruanno A. et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: Seeking potential cofactors. A multicenter study // Allergy. – 2021. – Vol.76(5). – P. 1473-1479.
2. Asero R., Pravettoni V., Scala E., Villalta D. Lipid transfer protein allergy: A review of

- current controversies // Clin. Exp. Allergy. – 2022. – Vol.52(2). – P. 222-230.
3. *Costa J., Mafra I.* Rosaceae food allergy: a review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2022. – P. 1-38.
 4. *Fernández-Rivas M., Bolhaar S., González-Mancebo E. et al.* Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol.118(2). – P. 481-488.
 5. *Kim M., Ahn Y., Yoo Y. et al.* Clinical Manifestations and Risk Factors of Anaphylaxis in Pollen-Food Allergy Syndrome // Yonsei Med. J. – 2019. – Vol.60(10). – P. 960-968.
 6. *Lee S.H., Ban G.Y., Jeong K. et al.* A Retrospective Study of Korean Adults with Food Allergy: Differences in Phenotypes and Causes // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2017. – Vol.9(6). – P. 534-539.
 7. *Lyons S.A., Burney P.G.J., Ballmer-Weber B.K. et al.* Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2019. – Vol.7(6). – P. 1920-1928.
 8. *Marzban G., Puehringer H., Dey R. et al.* Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits // Plant Science. – 2005. – Vol.169. – P. 387-394.
 9. *Siekierzynska A., Piasecka-Kwiatkowska D., Myszka A., Burzynska M., Sozanska B., Sozanski T.* Apple allergy: Causes and factors influencing fruits allergenic properties – Review // Clin. Transl. Allergy. – 2021. – Vol.11(4). – P. e12032.
 10. *Smole U., Bublin M., Radauer C., Ebner C., Breiteneder H.* Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2008. – Vol.147(4). – P. 289-298.

¹Р.Ф. Махмутов, ²О.А. Лихобаба, ³Ю.В. Пошехонова

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

¹Кафедра педиатрии №2

²Кафедра общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

³Кафедра пропедевтики педиатрии

Реферат. Изучали клиническое течение постковидного синдрома, сопутствующие вегетативные, психоэмоциональные и когнитивные расстройства. Оценку качества жизни проводили по собственной методике «Качество жизни детей с постковидным синдромом». У ребенка с постковидным синдромом развились вегетативные, психоэмоциональные и некоторые когнитивные нарушения, которые вызывали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись на протяжении значительного времени. Нейро-вегетативные изменения, на наш взгляд, носят преимущественно функциональный характер, что позволяет надеяться на их обратимость. На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, повышения субъективного ощущения физической выносливости, снижение показателей артериального давления. Качество жизни ребенка на основании оценивания по нашей методике имело удовлетворительную степень (42 балла).

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, качество жизни, дети.

В современной научной литературе стал чаще обсуждаться вопрос возрастающей проблемы – постковидный синдром (ПКС) у детей, ограничивающий, в том числе, качество их жизни (КЖ) [1, 3, 4, 7, 8]. Врачи сталкиваются с последствиями COVID-19 в виде сохраняющихся патологических изменений в системах организма, когнитивных и психологических расстройств [2, 5, 7, 9]. Большие трудности в лечебно-профилактических мероприятиях обуславливает отсутствие точного определения и критериев ранней диагностики постковидного синдрома, что, в настоящий момент, позволяет рассматривать его в качестве «диагноза исключения» [3, 7, 8].

Цель исследования – оценить проявления постковидного синдрома и качества жизни у ребенка.

Методы исследования

Диагноз COVID-19, устанавливался на основании анамнестических данных, выписки из истории болезни, результатов клинико-лабораторно-инструментальных исследований (наиболее информативные приведены в описании), консультативных заключений узких специалистов и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра».

Изучали исходный вегетативный тонус (методика А.М. Вейна в модификации Болоконь Н.А., 1987), уровень запоминания (методика А.Р. Лурия), устойчивость внимания и динамику работоспособности (таблица Шульте), эффективность работы, степени вработываемости и психической устойчивости (методика Козыревой А.Ю., 1995), шкалу самооценки уровня тревожности (методика Спилберга-Ханина, 1976), цветовой теста Люшера.

Оценку КЖ при ПКС проводили по собственной методике (свидетельство о рационализаторском предложении «Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом» выдано ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 24.03.2023, № 6607) [6], в соответствии анкеты (табл. 1).

Согласно данным таблицы 1, с оценки жизнеугрожающих симптомов (вопросы 1.1–1.4, 2.1–2.4, 4, 5.1–5.2 и 6) начинают анализ анкеты. За эти симптомы баллы умножают на 2, затем их суммируют в соответствии шкалы и оценивают КЖ у детей с ПКС. При уровне показателя до 15 баллов КЖ ребенка с ПКС оценивается как «отличное», в диапазоне 16–29 баллов – как «хорошее», в диапазоне 30–45 баллов – как «удовлетворительное», более 46 баллов – как «неудовлетворительное».

По совокупности показателей дополнительного обследования, представленных в таблице 2, проводили объективную оценку КЖ ребенка с ПКС.

Согласно данным таблицы 2, при ана-

© Р.Ф. Махмутов, О.А. Лихобаба, Ю.В. Пошехонова
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Таблица 1.

Анкета «Качество жизни детей с постковидным синдромом»

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
1. Мешает ли вам жить головная боль? (укажите ее локализацию):				
1.1 височные области;				
1.2 затылочная область;				
1.3 теменная область;				
1.4 лобная область.				
2. Когда возникает головная боль?				
2.1 после физической нагрузки (ходьба, бег);				
2.2 после умственной нагрузки (уроков);				
2.3 в душном помещении (транспорте);				
2.4 при перемене погоды.				
3. Беспокоят ли тебя головокружения?				
4. Чувствуешь ли ты «перебои» в работе сердца?				
5. Возникает у тебя боль в области сердца? Какого характера?				
5.1 колющая;				
5.2 давящая.				
6. Беспокоят ли тебя боль или стеснение в груди?				
7. Чувствуешь ли ты ежедневное повышение температуры?				
8. Беспокоят ли тебя боли в мышцах и/или суставах?				
9. Беспокоят ли тебя изменения обоняния и вкуса?				
10. Беспокоят ли тебя боль в животе, нарушения стула, потеря аппетита?				
11. Беспокоит ли тебя ухудшение сна?				
12. Беспокоит ли тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
13. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?				
14. Чувствуешь ли ты себя сильным?				
15. Возникает ли у тебя плохое настроение?				
16. Тяжело ли тебе выполнять физические нагрузки?				
17. Тяжело ли тебе сосредоточиться на выполнении уроков?				
18. Бывают ли у тебя раздражительность (злость, обида)?				
19. Стало ли тебе трудно запоминать учебный материал?				

Примечание: 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

Результаты анкет суммировали баллы показателей дополнительного обследования. Итоговая цифра, позволяет нам дать ком-

плексную оценку КЖ ребенка с ПКС, он же – абсолютный показатель КЖ (KJ_{abs}) ребенка с ПКС.

Относительное значение показателя КЖ ребенка с ПКС рассчитывали по формуле: $KJ = 100 \times (1 - KJ_{abs} / KJ_{max})$, где КЖ показатель КЖ ребенка с ПКС выраженный в процентах (%), KJ_{abs} абсолютный показатель КЖ ребенка с ПКС в баллах, KJ_{max} показатель максимальной оценки (204 балла) КЖ ребенка с ПКС в баллах. При значении показателя КЖ в диапазоне 70-100% – КЖ ребенка с ПКС оценивается как «удовлетворительное», в диапазоне 31-69% – как «умеренно сниженное», в диапазоне до 30% – как «значительно сниженное».

Родители пациента и ребенок, были информированы о цели исследования и дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Результаты и обсуждение

Пациент, 13 лет поступил в ГБУ «ГДКБ №5 г. Донецка» МЗ ДНР с жалобами на постоянные цефалгии в лобно-височной области (возникающие после умственной нагрузки и не купируемые приемом анальгетиков), постоянную усталость и чувство тревоги, раздражительность, плаксивость, эмоциональную лабильность, снижение настроения, приступообразные состояния в виде чувства страха, «вся трясется, подкашиваются ноги» (со слов девочки), головокружения, снижение физической выносливости, периодический субфебрилитет, боли в поясничной области. Вышеописанные жалобы значительно влияют на КЖ ребенка (невозможность заниматься спортивными танцами), что подтверждалось (нашей методикой) неудовлетворительной степенью (48 баллов) КЖ.

Анамнез заболевания. Указанные жалобы (со слов мамы) возникли спустя 1,5 мес. после перенесенной (февраль 2022 г.) COVID-19 инфекции (подтвержденной ПЦР) и сохраняются на протяжении года.

Анамнез жизни. Ребенок родился от 3-ей беременности (38-39 нед.), протекавшей на фоне обострения хронического гломерулонефрита и анемии легкой степени у матери, 1-ых нормальных родов (масса тела 3482,0 г, длина тела 49 см, по шкале Апгар 7-8 баллов). С рождения находился на искусственном вскармливании. Вакцинирован в соответствии с календарем прививок. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Состоит на диспансерном учете: у кардиолога по поводу диспластической кардиомиопатии, ПМК I степени,

Таблица 2.

Показатели объективного состояния КЖ по результатам дополнительного обследования

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
20. Выраженность жалоб (0 – отсутствуют, 1 – незначительные, 2 – умеренно выраженные, 3 – значительные);				
21. Изменения в клиническом анализе крови: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень активности воспалительного процесса, 2 – средняя степень активности воспалительного процесса, 3 – высокая степень активности воспалительного процесса;				
22. Изменения в клиническом анализе мочи: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 2 – средняя степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 3 – выраженная степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии;				
23. Изменения на ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – нарушения ритма, 2 – признаки поражения миокарда (воспалительного или ишемического характера);				
24. Изменения на ЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – воспалительные поражения миокарда);				
25. Биохимические показатели (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные):				
1) СРБ;				
2) прокальцитонин;				
3) ферритин;				
4) ИЛ-6;				
5) тропонин;				
6) D-димер, коагулограмма;				
7) протеинограмма;				
8) трансаминазы;				
9) холестерин;				
10) креатинин, мочевины;				
11) амилаза;				
12) Na;				
13) К.				
26. Иммунологический статус (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные):				
1) IgM SARS-CoV-2;				
2) IgG SARS-CoV-2.				
27. УЗИ внутренних органов (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные);				
28. Исходный вегетативный тонус (0 – относительное равновесие, 1 – минимальные ваго- или симпатикотония, 2 – умеренные ваго- или симпатикотония, 3 – значительные ваго- или симпатикотония);				
29. Вегетативная обеспеченность (0 – норма, 1 – гиперсимпатикотонический вариант, 2 – асимпатикотонический, 3 – гипердиастилический или смешанный варианты);				
30. Нарушения психо-эмоционального состояния по данным опросника Седнева В.В. (0 – отсутств., 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены):				
1) тревога;				
2) астения;				
3) депрессия;				
4) нарушение сна;				
5) вегетативные нарушения;				
31. Уровень тревожности Спилберга-Ханина (0 – низкий, 1 – умеренный, 2 – высокий):				
1) ситуативная;				
2) личностная.				
32. Определение устойчивости внимания и динамики работоспособности по таблице Шульте				
1) Эффективность работы (0 – высокая, 1 – незначительно снижена, 2 – умеренно снижена, 3 – значительно снижена);				
2) Степень вработываемости (0 – высокая, 1 – низкая);				
3) Психическая устойчивость (0 – высокая, 1 – низкая).				
33. Уровень запоминания по методике А.Р. Лурия (0 – высокий, 1 – средний, 2 – ниже среднего, 3 – низкий)				

синусовой тахикардии; у ортопеда – по поводу сколиоза груднопоясничного отдела I степени, аномалии S1-2, вертеброгенного болевого синдрома. Наследственность (со слов матери) неотягощена.

Эпидемиологический анамнез. Туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания, дисфункции кишечника, контакты с больными COVID-19 (со слов матери) отрицает.

Объективное обследование. Температура тела – 36,9°C, ЧД 19 в мин., ЧСС 89 в мин., АДд 95/56 мм рт.ст., АДс 90/53 мм рт.ст. Физическое развитие (рост 165 см, вес 51 кг, ОГК 83 см) выше среднего гармоничное, индекс массы тела Кетле в норме. Телосложение нормостеническое. Телосложение астеническое, S-образный сколиоз. Кожные покровы чистые, розовые. Волосы, ногти не изменены. Видимые слизистые розовые, чистые, язык обложен белым налетом. Развитие подкожно-жировой клетчатки и мышечной системы хорошее. Дыхание через нос свободное. Периферические лимфатические узлы в пределах возрастной нормы. Щитовидная железа в пределах возрастной нормы. При перкуссии над легкими ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное. При перкуссии границы относительной и абсолютной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. При аускультации тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум в 1 и 5 точках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка в пределах возрастной нормы, безболезненны. Физиологические опражнения в норме.

Объективное неврологическое обследование. Интеллект соответствует возрасту, эмоционально лабилен. Глазные щели S>D, зрачки равны, движения глазных яблок в норме. Слабость конвергенции. Язык по средней линии. Мягкое небо симметрично подвижно. Сглажена левая носогубная складка. Мышечный тонус с тенденцией к пониженному. Сухожильные рефлексы рук D=S живые, коленные D=S и ахилловы равны, живые. Выражена умеренная гипермобильность суставов. Брюшные рефлексы вызываются. Статика и координация в норме.

На основании жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания и данных объективного обследования установлен предварительный диагноз: Постковидный синдром? Астеноневротический синдром с паническими атаками. S-образный сколиоз грудно-поясничного отдела I степени. Юношеский остеохондроз. Диспластическая кардиомиопатия.

Результаты дополнительного исследования для верификации диагноза.

Клинический анализ крови. WBC $7,02 \times 10^9/L$, Lymph $3,15 \times 10^9/L$, Mid $0,62 \times 10^9/L$, Gran $3,25 \times 10^9/L$, Lymph 44,52%, Mid 8,95%, Gran 46,48%, HGB 133 g/L, RBC $4,52 \times 10^{12}/L$, HCT 39,8%, MCV 88,11 fL, MCH 29,81 pg, MCHC 338,34 g/L, RDW-CV 18,055%, RDW-SD 47,81 fL, PLT $210 \times 10^9/L$, MPV 7,47 fL, PDW 19,07%, PCT 0,15%, П 3%, С 45%, Л 42%, М 7%, Б 0%, Э 3%, СОЭ 3 мм/ч.

Клинический анализ мочи. Количество 50 мл, цвет соломенный, прозрачная, pH нейтральный, белок нет, глюкоза нет, кетоновые тела нет, билирубин нет, уробилиноген нет, Эр 0 в п/зр., Л 3-4 в п/зр., эпителий плоский 8 в п/зр., цилиндры нет, слизь нет, соли нет, бактерии нет.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий 17,3 мкмоль/л, билирубин непрямо 4,0 мкмоль/л, АСТ 10,8 ед/л, АЛТ 14,9 ед/л, ЛДГ 148,9 ед/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, холестерин 4,5 ммоль/л, α -амилаза 53,3 ед/л, креатинин 77,0 ммоль/л, мочевины 3,7 ммоль/л, общий белок 66,3 г/л, Са 1,98 ммоль/л, Na 137,4 ммоль/л, К 4,97 ммоль/л, СРБ (–), ревмофактор (–), АСЛ-О (–), прокальцитонин 0,03 нг/мл, ферритин 14,56 нг/мл, ИЛ-6 2,9 нг/мл.

Коагулограмма: D-димер 55,5 нг/мл, фибриноген 3,13 г/л, протромбиновое время 12,8 с, тромбиновое время 12,4 с, АЧТВ 37,6 с, МНО 1,69.

Гормоны щитовидной железы. Т4 свободный 19,01 пмоль/л, ТТГ 1,25 mIU/l, антитела к пероксидазе <4 Me/мл.

ПЦР COVID-19. Отрицательный результат.

SARS-CoV-2 антитела IgG количественные к RBD домену S-белка 87,0 BAU/мл, что свидетельствует о низкой вируснейтрализующей активности.

SARS-CoV-2 антитела IgM 0,33 S/CO, что свидетельствует об отрицательном результате.

ЭКГ. Вариант возрастной нормы.

ЭхоКГ. ПМК I ст., регургитация I ст. Митральный, его сократительная способность, полости сердца соответствуют варианту возрастной нормы.

УЗИ щитовидной железы. Вариант нормы.

УЗИ внутренних органов. Вариант нормы.

ЭЭГ. Базовая биоэлектрическая активность соответствует возрастному варианту нормы.

Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов основания мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов

шей. Артерии основания мозга, полученные в местах анатомических ориентиров, проходимы. Цветовые картограммы потоков артерий обычного калибра. Окрашивание картограмм артерий однородное. Кровоток по правой средней мозговой артерии, левой передней мозговой артерии, задней мозговой артерии, позвоночной артерии, основной артерии симметричен по скоростным характеристикам, укладывается в диапазон скоростной нормы. Венозный отток из полости черепа без затруднений.

Таким образом, дополнительное лабораторно-инструментальное обследование не выявило изменений, способных объяснить наличие вышеописанных жалоб, как упорные цефалгии, изменения психоэмоционального статуса в виде высокой тревожности и эмоциональной лабильности, общей астении. В данном клиническом случае, на наш взгляд, вирус SARS-CoV-2 (обладающий нейротропностью), спровоцировал обострение течения неврологических расстройств, тем самым значительно ухудшив КЖ ребенка.

Исходный вегетативный тонус, характеризовался симпатикотонией и ваготонией, с преобладанием последней на фоне гиперсимпатикотонического показателя индекса Кердо. Вегетативная обеспеченность, исследованная методом клиноортостатической пробы, имела асимпатикотонический вариант. Таким образом, у ребенка наблюдался смешанный вариант вегетативной дисрегуляции с ваготонической направленностью.

Поскольку COVID-19 вызывает ухудшение гибкости мышления, темпов познавательной деятельности, воспроизведения слов, недостаточность управляющей функции, дополнительно ребенку было проведено несколько психологических тестов [1, 7]. Способность запоминания (методика А.Р. Лурия) была на высоком уровне, тогда как устойчивость внимания и динамика работоспособности (таблица Шульте) выявило снижение эффективности работы и психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. Результаты исследования шкалы самооценки уровня тревожности (методика Спилберга-Ханина, 1976) показали высокий уровень ситуативной тревожности и повышения личностной тревоги. Эмоциональное состояние ребенка по результатам цветового теста Люшера было неудовлетворительное, как при первом, так и при втором выборе.

Таким образом, у ребенка, вероятно после перенесенной COVID-19 инфекции, развились вегетативные, психоэмоциональные и некоторые когнитивные нарушения, которые вызывали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись на протяжении значительного времени. Нейровегетативные изменения, на наш взгляд, носят преимущественно функциональный характер, что позволяет надеяться на их обратимость.

Проведено лечение. Режим общий. Стол №15. Медикаментозная терапия: атакс (25 мг) 2 раза в день, цитофлавин (1 таблетка) 2 раза в день, физиотерапия (массаж спины №10, скат паравертебрально №10, электросон №10).

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, повышения субъективного ощущения физической выносливости, снижение показателей АД. Улучшение общего настроения (подтверждаемое снижением уровня ситуативной тревожности с высокого до умеренного и удовлетворительным эмоциональным состоянием по результатам цветового теста Люшера), снижения частоты и интенсивности головных болей. КЖ ребенка на основании оценивания по нашей методике имело удовлетворительную степень (42 балла).

Таким образом, особенностью клинического наблюдения является отдаленное влияние перенесенной COVID-19 инфекции на нервную систему ребенка, что требует соблюдение врачебного контроля над всеми детьми, перенесшими ранее COVID-19.

В современных условиях нет достоверных лабораторно-инструментальных критериев, позволяющих отличить постковидный синдром от других заболеваний. Мы рекомендуем дальнейшее углубленное изучение особенностей постковидного синдрома, для разработки четких алгоритмов медицинской коррекции, реабилитации и профилактики осложнений, с целью нормализации КЖ у детей.

R.F. Makhmutov, O.A. Likhobabina, J.V. Poshekhonova

ON THE ISSUE OF ASSESSING THE MANIFESTATIONS OF POSTCOVID SYNDROME AND THE QUALITY OF LIFE IN A CHILD (CLINICAL CASE)

Abstract. *The clinical course of postcovid syndrome, concomitant vegetative, psychoemotional and cognitive disorders were studied. The assessment of the quality of life was carried out according to their own methodology "Quality of life of children*

with postcovid syndrome". A child with postcovid syndrome developed vegetative, psychoemotional and some cognitive disorders that caused significant discomfort in everyday life and persisted for a considerable time. Neuro-vegetative changes, in our opinion, are mainly functional in nature, which allows us to hope for their reversibility. Against the background of the treatment, positive dynamics was observed in the form of a decrease in the frequency and intensity of headaches, an increase in the subjective feeling of physical endurance, and a decrease in blood pressure. The quality of life of the child based on the assessment according to our methodology had a satisfactory degree (42 points).

Key words: COVID-19, postcovid syndrome, quality of life, children.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарафи Я.А., Бондаренко Е.Д. и др. Постковидное состояние у взрослых и детей // Пульмонология. – 2021. – №31(5). – С. 562-570.
2. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Науменко Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – №5(4). – С. 366-372.
3. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – №1. – С. 8-14.
4. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №111(9). – С. 35-39.
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // Педиатрическая фармакология. – 2020. – №17(3). – С. 162-178.
6. Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Дубовая А.В., Махмудов Р.Ф. Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом. – А.с. №6607 Российская Федерация. Опубл. 24.03.2023; заявитель ГОО ВПО «ДОН-НМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2023.
7. Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Махмудов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи. – 2023. – №28(1). – С. 104-108.
8. Серебрякова Е.Н., Жмаева Л.И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – №67(11-12). – С. 51-55.
9. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol.8(5). – P. 416-427.

УДК 664:613.39

¹А.С. Прилуцкий, ²А.Э. Багрий, ¹К.Е. Ткаченко, ³О.А. Трунова, ⁴Е.В. Прохоров

АЛЛЕРГЕНЫ ЯБЛОКА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АЛЛЕРГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПЛОДА

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

²Кафедра внутренних болезней №2

³Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением
и эпидемиологии

⁴Кафедра педиатрии №1

Реферат. В статье на основании детального анализа литературы представлена характеристика основных аллергенов яблока *Mal d 1*, *Mal d 2*, *Mal d 3* и *Mal d 4*. Описаны особенности клинической картины аллергии на яблоко в зависимости от сенсибилизирующего аллергена. Подробно представлены различия аллергенного потенциала различных сортов яблока, основанные на количественном определении аллергенов, а также исследовании специфической сенсибилизации, выполнении прик-тестов и оральных провокационных проб. Также освещены различные экзогенные факторы, влияющие на экспрессию аллергенов в яблоке.

Ключевые слова: аллергены, сорта яблока, изменения аллергенности, экзогенные факторы.

Яблоко является одним из немногих видов фруктов, которые наиболее широко культивируются по всему миру. Простота хранения и транспортировки яблок обеспечивает доступность их в любое время года. А благодаря широкому применению, как в сыром, так и обработанном виде, яблоко занимает важное место в питании человека. Однако в настоящее время установлено, что яблоко относится к фруктам, которые довольно часто вызывают аллергические реакции [9, 22, 32].

По данным зарубежных публикаций аллергия к фруктам встречается у 0,2-6,6% взрослых и 0,4-11,5% детей в возрасте до 6-ти лет, среди которых у 8,5% регистрируется аллергия к яблоку [19]. Также имеются документальные сведения подтверждающие, что аллергические реакции, связанные с употреблением в пищу яблока, отмечаются у 2,1% детского населения Европы [23]. Кроме того, исследования European Community Respiratory Health Survey показали, что в профилях сенсибилизации 4522-х молодых людей, прожива-

ющих в 13-ти различных странах Европы, яблоко являлось одним из наиболее частых продуктов – причин пищевой аллергии. Частота сенсибилизации к пищевым продуктам в данном исследовании колебалась в пределах 2,8-7,2% [31]. Частота аллергических реакций на яблоко на территории ДНР также достаточно высокая и составляет 8,8% среди лиц, страдающих пищевой аллергией [3].

Таксономически яблоко относится к семейству Розоцветных. Данное семейство состоит из подсемейства *Pomoideae*, к которому помимо яблока относится и груша (*Pyrus communis*), и подсемейства *Prunoideae*, главные представители которого персик (*Prunus persica*), абрикос (*Prunus armeniaca*), слива (*Prunus domestica*) и вишня (*Prunus avium*). Частота и клиника аллергических реакций на яблоко варьирует в разных географических регионах. В северной и центральной Европе они в основном связаны с сенсибилизацией на пыльцу березы и опосредованной перекрестной реактивностью IgE антител, продукция которых вызвана аллергенами пыльцы. Клинические симптомы проявляются в основном оральным аллергическим синдромом (ОАС) [11, 32]. В южных частях Европы и в Средиземноморском регионе, где растительность бедна березами, аллергия на яблоко может быть связана с повышенной чувствительностью к пыльце трав, но может развиваться и без ассоциированных поллинозов. В первом случае, механизмы клинических проявлений аналогичны тем, которые связаны с сенсибилизацией к пыльце березы. В случае аллергии на

© А.С. Прилуцкий, А.Э. Багрий, К.Е. Ткаченко,
О.А. Трунова, Е.В. Прохоров
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

яблоко без ассоциированного поллиноза, сенсibilизация происходит оральным путем после употребления яблок или других фруктов, обычно персиков. Клиническая картина обычно проявляется системными реакциями, такими как крапивница, отек Квинке, симптомами со стороны пищеварительной системы, бронхообструкцией и даже анафилактическим шоком [11, 32]. В то же время, Asero и соавторами [4] показано, что отдельные аллергены, хотя и являются лабильными молекулами, могут вызывать системные реакции, которым способствуют ингибиторы протонной помпы, прием большого количества сырой пищи и голодание.

К аллергенам яблока относятся: Mal d 1 – главный аллерген, термолабильный протеин (18 кДа); Mal d 2 – тауматин-подобный протеин (31 кДа); Mal d 3 – белок-переносчик липидов (9 кДа); Mal d 4 – профилин (14 кДа) и ряд других аллергенов, клиническая значимость которых не была доказана.

Mal d 1 принадлежит к 1-й группе пыльцевых аллергенов деревьев порядка Букоцветных, гомологи которого присутствуют в пыльце деревьев (березы – Bet v 1, орешника – Cor a 1, ольхи – Aln g 1, граба – Car b 1, бука – Fag s 1 и т.д.), фруктов и овощей (груши – Pyr c 1, абрикоса – Pru ar 1, вишни – Pru av 1, моркови – Dau c 1, сельдерея – Api g 1) и в бобовых, орехах и семенах, плодах (фундуке – Cor a 1.04, сое – Gly m 4) [12]. Гомологи Bet v 1 – основного аллергена пыльцы березы, обуславливают возникновение перекрестной реактивности и, следовательно, появление симптомов ОАС к яблоку у большинства пациентов северной и центральной Европы [11].

Mal d 2 принадлежит к группе тауматин-подобных протеинов (TLP – Taumatin-Like Protein), которые присутствуют в некоторых видах фруктов и овощей (вишне – Pru av 2, киви – Act c 2), а среди пыльцы, на данный момент, выделены из пыльцы горного кедра – Jun a 3, и пыльцы кипариса – Cup a 3. Сходство в аминокислотной последовательности между отдельными белками этой группы указывает на потенциальную перекрестную реактивность, которая еще не была доказана [12]. Несмотря на большое количество сенсibilизированных пациентов, клиническая значимость данного аллергена до сих пор не подтверждена [10].

Mal d 3 принадлежит к группе белков переносчиков липидов (LTP – Lipid Transfer Protein), которые присутствуют в основном в различных видах овощей и фруктов

(груше – Pyr c 3, персике – Pru p 3, абрикосе – Pru ar 3, сливе – Pru d 3, вишне – Pru av 3, кукурузе – Zea m 14 и т.д.), бобовых, орехах и семенах (фундуке – Cor a 8, каштане – Cas s 8, грецком орехе – Jug r 3), но также в пыльце деревьев (маслины – Ole e 7) и сорных трав (полыни – Art v 3, повилике – Par j 1, Par j 2, амброзии – Amb a 6) и в других источниках (латексе – HEV b 12) [10, 12]. Гомологии LTP имеются и в других видах растений, что дает возможность широкой перекрестной реактивности. Данный аллерген отвечает, в основном, за появление симптомов у пациентов с аллергией на яблоко, проживающих в Средиземноморском регионе, без ассоциированных поллинозов [6, 11, 32].

Mal d 4 принадлежит к группе профилинов, повсеместно распространенных белков, присутствующих во всех эукариотических клетках: пыльце деревьев (березы – Bet v 2, орешника – Cor a 2, маслины – Ole e 2 и т.д.), травах (timoфеевке – Phl p 12, мятлике луговом – Poa p 12 и т.д.) и сорных травах (полыни – Art v 4, повилике – Par j 3 и т.д.), во фруктах и овощах (груше – Pyr c 4, персике – Pru p 4, вишне – Pru av 4, моркови – Dau c 4, сельдерея – Api g 4 и т.д.), бобовых, орехах и семенах (фундуке – Cor a 2, арахисе – Ara h 5, сое – Gly m 3) и в других источниках (латексе – Hev b 8, клетках человека – Hom s ?) [12]. Перекрестная реактивность IgE-антител, обусловленная действием профилинов различных источников, структурно схожих с Mal d 4, достаточно высока, и играет важную роль в развитии большого количества перекрестных реакций, в том числе так называемого «березо-полынь-фруктово-овощного синдрома» [2].

Различия состава аллергенов яблока

Количество определенных аллергенов в яблоке может сильно варьировать в зависимости от сорта, степени зрелости, условий хранения, а кроме того и от целенаправленных изменений в экспрессии данных аллергенов.

На сегодняшний день описано более 1000 различных сортов яблок, из которых около ста используется в питании человека. Следует отметить, что работы, изучающие сенсibilизацию к различным сортам яблок в мире весьма немногочисленны, и основаны в основном на результатах прик-прик-тестов и проведении оральных провокационных проб, а также на изучении содержания в сортах отдельных молекул аллергенов.

Поскольку Mal d 1 является аллергеном, ответственным за появление симптомов у большинства пациентов в северной и центральной Европе, в наиболее часто употребляемых сортах исследуется именно его количество. Среди испытанных сортов можно выделить сорта с высоким (Granny Smith, Golden Delicious, Jonagold, Braeburn, Prime Rouge, Cox Orange, Apollo), средним (Sternrenette, Alkmene), низким (Boskoop) и очень низким (Jamba, Macoun, Ellison's Orange, Gloster, Altlander, Hammerstein) относительным содержанием Mal d 1. Сорта с большей относительной долей Mal d 1 показали более высокую способность к связыванию IgE-антител при иммунологическом тестировании *in vitro* [15, 18].

Учитывая значимость Mal d 3 в Средиземноморском регионе, группа испанских авторов [8] исследовала экспрессию данного аллергена в наиболее часто употребляемых сортах яблок в этой области. Среди протестированных сортов (Royal Gala, Pink Lady, Starking, Granny Smith, Verdedoncella, Fuji, Golden Delicious, Golden Perlim, Reineta, Reineta Parda), наибольшее количество Mal d 3 зафиксировано в Starking, а низкое в Granny Smith и Golden Delicious. Другое исследование 88 различных культур продемонстрировало, что между сортами яблока существует примерно 100-кратная разница в уровнях Mal d 3. Сравнение с ранее определенными уровнями Mal d 1 в тех же самых сортах показало, что разделение сортов на низкоаллергенные и высокоаллергенные не всегда совпадает для двух данных аллергенов [30].

Ряд авторов исследовал аллергенность различных сортов яблока, основываясь на результатах прик+прик-тестов. При этом из 21 протестированного сорта, исходя из диаметра папулы, 2 сорта (Golden Delicious и Gala) были классифицированы как наиболее высокоаллергенные. Наименее аллергенным был сорт Santana. Данные кожного тестирования были подтверждены проведением слепого провокационного тестирования, в ходе которого были установлены достоверные различия ($p < 0,05$) сортов Golden Delicious и Santana. Интересно отметить воспроизводимость полученных результатов. При повторном проведении прик+прик-тестирования у 9-ти обследованных пациентов спустя год были получены аналогичные результаты [7].

В недавнем исследовании аллергенного потенциала сортов яблок, протестированном с помощью кожных прик-тестов и провокационного теста у 52 пациентов с березовым поллинозом и ОАС, были вы-

явлены значительные различия между различными сортами. Сорта с красным окрасом давали самые легкие реакции и были предложены в качестве потенциально полезного инструмента в пероральной иммунотерапии у пациентов с аллергией на пыльцу березы и ОАС из-за перекрестной реактивности березы и яблони [25]. В Великобритании, Швейцарии и Северной Италии, также как в Нидерландах, красные яблоки Elise и Santana по результатам прик-тестов также были идентифицированы как низкоаллергенные сорта [34]. В то же время белорусскими авторами показано, что среди лиц, страдающих поллинозом и имеющих перекрестную пищевую аллергию на яблоко, кожная реакция при проведении прик+прик-теста у 30% пациентов более выражена на яблоко красного окраса Red Prince, чем на зеленое – Golden Delicious [1].

Следует отметить, что рядом исследований показана низкая информативность кожного тестирования. Были отобраны сорта содержащие высокое (Golden Delicious) и низкое (Orim, G 198 и Vienna) количество Mal d 1. Однако у большинства пациентов при проведении прик-теста диаметр папул, индуцированных различными сортами был одинакового размера. А при пероральном приеме ни один из данных больных не сообщил о полном отсутствии симптомов оральной аллергии после употребления яблок с высоким или низким содержанием Mal d 1 [5]. В исследовании, проведенном среди 33 жителей Нидерландов, страдающих ОАС, на основании оральной провокационной пробы сорта Elise и Santana были идентифицированы как низкоаллергенные. При этом результаты прик-тестов никак не отражали тяжесть симптомов оральной аллергии у обследованных больных [35].

Нашими собственными исследованиями аллергенного потенциала различных сортов яблока, основанными на изучении уровней специфических IgE, было показано, что сорта со смешанной красной окраской (Idared, Champion, Jonathan, Ligol) демонстрируют более высокие уровни и частоту сенсибилизации, по сравнению с сортами без покровной окраски (Antonovka, Simirenko, Golden Delicious, Calvil Blank) [3].

Среди наиболее поздних работ, посвященных изучению аллергенного потенциала различных сортов яблока, выделяются исследования, посвященные изучению уровней экспрессии и транскрипции генов, определяющих содержание основных

молекул аллергенов в яблоке, в основном Mal d 1 [13, 27, 33]. В 2019 году в печать вышла пионерская работа, показывающая, что сенсibiliзирующая и аллергическая активность различных сортов яблока может зависеть от содержания в них полифенолов, которые обуславливают многогранное воздействие на эти процессы [21]. Также было показано, что мякоть старых сортов яблока (Dulmener Rosenapfel и Ontario) характеризуется более высоким общим содержанием полифенолов, чем новых сортов (Braeburn and Granny Smith). При этом старые сорта яблок переносились лучше, чем новые, у лиц с аллергией на пыльцу березы. Аллергенность яблока *in vitro* (активация эффекторных клеток) зависела от общего содержания полифенолов и степени ферментативного потемнения мякоти яблока.

Изменения аллергенов при созревании и хранении

Установлено, что количество и аллергенный потенциал Mal d 1 может варьировать в пределах одного и того же сорта. Изменение содержания Mal d 1 в процессе созревания, послеуборочного хранения, сроков и условий хранения подтверждено только в разрезе сортов яблони Golden Delicious, Toraz, Braeburn and Cox'Orange Pippin. В период созревания содержание аллергенов Mal d 1 непрерывно увеличивается примерно с 0,2 мг/100 г сырого веса до примерно 0,8 мг/100 г сырого веса (соответственно через 130-164 дня после цветения). Содержание Mal d 1 в плодах яблони сортов Braeburn, Toraz, собранных на разных стадиях спелости, не выявило различий [33]. Нарастание содержания аллергенов во время созревания было более выражено в сортах, которые экспрессируют большее количество Mal d 1 (Golden Delicious), по отношению к сортам с меньшей экспрессией (Boskoop). Увеличение экспрессии во время фазы роста было замечено и для Mal d 2 в сорте Fuji [26].

Увеличение количества данных аллергенов при хранении объясняет их физиологическую роль как PR (Pathogenesis-Related) протеинов, и связанных с ними белков, защищающих растения от различных болезнетворных микроорганизмов и вредных воздействий окружающей среды. Их синтез может быть вызван вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией и воздействиями окружающей среды, такими как засухи, наводнения, заморозки, озон, УФВ-излучение и механические

повреждения [24]. Некоторые PR-протеины могут быть экспрессированы в определенных органах растений или в определенных этапах развития, в то время как в стрессовых условиях или при воздействии патогенных микроорганизмов происходит повышение их синтеза [17].

Во время хранения и транспортировки яблоки также подвергаются различным стрессовым воздействиям окружающей среды, а также действию различных патогенов. Именно эти факторы могут вызвать повышенную экспрессию Mal d 1 [28], и, возможно, Mal d 2, которые повышают сопротивляемость плода.

Несмотря на то, что Mal d 3 также принадлежит к группе PR-протеинов и его количество во время созревания увеличивается, во время хранения содержание данного аллергена уменьшается. Причем снижение более выражено при хранении в контролируемых атмосферных условиях [29].

Генные технологии изменения аллергенов яблок

По экономическим причинам производители часто стремятся увеличить сопротивляемость растительной пищи к патогенам и другим воздействиям окружающей среды. Увеличение сопротивления может быть достигнуто путем внесения изменений в кодирующие гены или путем увеличения экспрессии PR-протеинов [17]. Таким аллергеном в яблоке может быть Mal d 2, так как его аналоговый белок (TLP) ранее использовался для повышения устойчивости других трансгенных растений. Однако, поскольку теперь TLP классифицируется как аллерген, необходимо с большой осторожностью использовать данную специальную группу протеинов с целью повышения устойчивости растений [20].

В Европейском Союзе был создан мультидисциплинарный консорциум, в задачи которого входила разработка стратегий по снижению заболеваемости аллергическими реакциями на пищевые продукты растительного происхождения [16]. Одной из задач научно-исследовательского проекта SAFE явилась оценка возможности выращивания гипоаллергенных сортов яблока. В настоящее время с помощью метода РНК-интерференции удалось получить несколько молодых саженцев яблони со значительно сниженной экспрессией Mal d 1 в листьях [14]. Достигнутый эффект был подтвержден путем кожных проб и методом иммуоблоттинга. Трансформи-

рованные растения не демонстрировали каких-либо фенотипических отклонений по сравнению с диким типом. Однако продолжает стоять вопрос о создании необходимых условий для дальнейшего выращивания трансформированных растений, поскольку снижение экспрессии Mal d 1 сопровождается снижением их устойчивости к патогенам и другим воздействиям окружающей среды.

A.S. Prilutskii, A.E. Bagrii, K.E. Tkachenko, E.V. Prokhorov,
O.A. Trunova

APPLE ALLERGENS AND FACTORS AFFECTING THE ALLERGENIC PROPERTIES OF THE FRUIT

Abstract. Based on a detailed analysis of the literature, the article presents the characteristics of the main apple allergens Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3 and Mal d 4. The features of the clinical picture of apple allergy depending on the sensitizing allergen are described. Differences in the allergenic potential of different varieties of apple are presented in detail, based on the quantitative determination of allergens, as well as the study of specific sensitization, the performance of prick tests and oral provocation tests. Various exogenous factors influencing the expression of allergens in the apple are also highlighted.

Key words: allergens; apple varieties, changes in allergenicity, exogenous factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мацко Е.Ф., Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Диагностика аллергии на яблоки при помощи прик-прик и орально-фарингеального тестов / Сборник: достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск, 2020. – С. 202-204.
2. Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение – Москва: ГЭОТАР-Медицина, 2018. – 392 с.
3. Прилуцкий А.С., Ткаченко К.Е. Клинические проявления аллергии к яблоку и сенсибилизация к различным его сортам у лиц с аллергическими заболеваниями // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – Луганск, 2018. – Вып.4(148). – С. 121-130.
4. Asero R., Ariano R., Aruanno A. et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: seeking potential cofactors. A multicenter study // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – P. 1-7.
5. Asero R., Marzban G., Martinelli A., Zaccarini M., Machado M.L. Search for low-allergenic apple cultivars for birch-pollen-allergic patients: is there a correlation between in vitro assays and patient response? // Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol.38, №3. – P. 94-98.
6. Asero R., Pravettoni V., Scala E., Villalta D. Lipid transfer protein allergy: A review of current controversies // Clin. Exp. Allergy. – 2022. – Vol.52(2). – P. 222-230.
7. Bolhaar S.T., van de Weg W.E., van Ree R. et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars // Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol.116, №5. – P. 1080-1086.
8. Carnès J., Ferrer A., Fernández-Caldas E. Allergenicity of 10 different apple varieties // Ann. Allergy Astma Immunol. – 2006. – Vol.96. – P. 564-570.
9. Costa J., Mafra I. Rosaceae food allergy: a review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2022. – P. 1-38.
10. Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy // Chem. Immunol. Allergy. – 2015. – Vol.101. – P. 162-170.
11. Fernández-Rivas M., Bolhaar S., González-Mancebo E. et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol.118(2). – P. 481-488.
12. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P., Wopfner N., Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic // Allergy. – 2004. – Vol.59. – P. 243-267.
13. Gao Z., van de Weg E.W., Matos C.I. et al. Assessment of allelic diversity in intron-containing Mal d 1 genes and their association to apple allergenicity // BMC Plant Biol. – 2008. – Vol.13, №8. – P. 116.
14. Gilissen L.J., Bolhaar S.T., Matos C.I. et al. Silencing the major the apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol.115. – P. 364-369.
15. Hemmer W., Wohrl S., Wantke F., Altmann F. Immunocap cellulose displays cross-reactive carbohydrate epitopes and can cause false-positive test results in patients with anti-CCD IgE antibodies // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol.141(1). – P. 372-381.
16. Hoffmann-Somergruber K. The SAFE project: “plant food allergies: field to table strategies for reducing their incidence in Europe” an EC-funded study // Allergy. – 2005. – Vol.60. – P. 436-442.

17. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR) proteins identified as allergens // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – Vol.30. – P. 930-935.
18. Homann A., Schramm G., Jappe U. Glycans and glycan-specific IgE in clinical and molecular allergology: sensitization, diagnostics, and clinical symptoms // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol.140(2). – P. 356-368.
19. Kiewning D., Schmitz-Eiberger M. Effects of long-term storage on Mal d 1 contents of four apple cultivars with initial low Mal d 1 contents // *J. Sci. Food. Agric.* – 2014. – Vol.94. – P. 798-802.
20. Krebitz M., Wagner B., Ferreira F. et al. Plant-based heterologous expression of Mal d 2, a thaumatin-like protein and allergen of apple (*Malus domestica*), and its characterization as an antifungal protein // *J. Mol. Biol.* – 2003. – Vol.329. – P. 721-730.
21. Kschonsek J., Wiegand C., Hipler U.C., Böhm V. Influence of polyphenolic content on the in vitro allergenicity of old and new apple cultivars: A pilot study // *Nutrition.* – 2019. – Vol.58. – P. 30-35.
22. Lyons S.A., Burney P.G.J., Ballmer-Weber B.K. et al. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol.7(6). – P. 1920-1928.
23. Lyons S.A., Clausen M., Knulst A.C. et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol.8(8). – P. 2736-2746.
24. Midoro-Horiuti T., Brooks E.G., Goldblum R.M. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol.87. – P. 261-271.
25. Nothegger B., Reider N., Covaciu C.E. et al. Allergen-specific immunotherapy with apples: selected cultivars could be a promising tool for birch pollen allergy // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol.34(6). – P.1286-1292.
26. Oh D.H., Song K.J., Shin Y.U., Chung W.I. Isolation of a cDNA encoding a 31-kDa, pathogenesis-related 5/thaumatin-like (PR5/TL) protein abundantly expressed in apple fruit (*Malus domestica* cv. Fuji) // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2000. – Vol.64. – P. 355-362.
27. Paris R., Pagliarani G., Savazzini F. et al. Comparative analysis of allergen genes and pro-inflammatory factors in pollen and fruit of apple varieties // *Plant. Sci.* – 2017. – Vol.264. – P. 57-68.
28. Pühringer H. The promoter of an apple Ypr10 gene, encoding the major allergen Mal d 1, is stress – and pathogen-inducible // *Plant Science.* – 2000. – Vol.152. – P. 35-50.
29. Sancho A.I., Foxall R., Rigby N.M. et al. Maturity and storage influence on the apple (*Malus domestica*) allergen Mal d 3, a nonspecific lipid transfer protein // *J. Agric. Food Chem.* – 2006. – Vol.54, №14. – P. 5098-5104.
30. Sancho A.I., van Ree R., van Leeuwen A. et al. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol.146, №1. – P. 19-26.
31. Sicherer S.H. Epidemiology of food allergy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol.127. – P. 594-602.
32. Siekierzynska A., Piasecka-Kwiatkowska D., Myszka A., Burzynska M., Sozanska B., Sozanski T. Apple allergy: Causes and factors influencing fruits allergenic properties-Review // *Clin. Transl. Allergy.* – 2021. – Vol.11(4). – P. e12032.
33. Vegro M., Eccher G., Populin F. et al. Old Apple (*Malus domestica* L. Borkh) Varieties with Hypoallergenic Properties: An Integrated Approach for Studying Apple Allergenicity // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – Vol.64, №48. – P. 9224-9236.
34. Vlieg-Boerstra B.J., van de Weg W.E., van der Heide S. et al. Additional indications for the low allergenic properties of the apple cultivars Santana and Elise // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 2013. – Vol.68, №4. – P. 391-395.
35. Vlieg-Boerstra B.J., van de Weg W.E., van der Heide S. et al. Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges // *Allergy.* – 2011. – Vol.66, №4. – P. 491-498.

ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра акушерства и гинекологии

Реферат. Цель работы: определение путей профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь с учетом существующей системы медико-генетического и акушерского консультирования беременных и семейных пар, планирующих беременность.

Исследование проведено библиосемантическим методом и методом системного анализа по Е.П. Голубкову. Материалами исследования были научные публикации PubMed, программные документы и аналитические материалы ВОЗ, ООН, Мирового банка, стандарты и протоколы лечения международных ассоциаций акушеров-гинекологов и медицинских генетиков.

Для полноценной профилактики репродуктивных потерь требуется координация работы врачей разных специальностей, оказывающих медицинскую помощь женщинам с перинатальными потерями в анамнезе. В рамках стандартов здорового образа жизни предполагается отказ от употребления психоактивных веществ вовремя и накануне беременности, выполнение принципов рационального питания, своевременного обследования, отказа от профессиональных вредностей.

Внимание системы здравоохранения должно быть сосредоточено на невынашивании беременности и врожденных пороках развития, наследственных ферментопатиях и заболеваниях, сопровождающихся нарушением фоллатного цикла у женщин в возрасте после 35 лет с перинатальными потерями в анамнезе и экстрагенитальными заболеваниями.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, невынашивание беременности, фоллатный цикл.

Важной целью государственной политики в области здравоохранения на современном этапе является уменьшение репродуктивных потерь (РП), которые вносят свой негативный вклад в демографическую ситуацию многих стран. Несмотря на то, что население планеты продолжает увеличиваться, достигнув 7,7 млрд человек, темпы этого прироста постепенно снижаются. Так, с 1950 года население мира выросло с 2,5 млрд до более чем 7,7 млрд, но к 2050 году оно достигнет всего 9,7 млрд человек, т.е. темп прироста снижается с 1-2% до 0,5% в год, что связа-

но с падением рождаемости и старением населения [28]. Снижение фертильности с 2,5 до 2,2 на одну женщину к 2050 году приблизит фертильность к коэффициенту замещения 2,1, необходимому для поддержания численности населения планеты. Средний возраст в мире к 2050 году составит 36 лет по сравнению с нынешним 31 годом. В Европе он составит 47 лет, а в странах Латинской Америки и Карибского бассейна – 41 год. Ожидается также, что многие страны столкнутся с проблемой роста доли нетрудоспособного (постаревшего) населения (старше 65 лет). Европа может достигнуть уровня 75% такого населения, что выше любого другого региона планеты. Наименьший средний возраст (25 лет) ожидается в Африке, причем население будет расти примерно на 1% в год [8, 26]. Демографическая ситуация тесно связана с уровнем репродуктивного здоровья населения, которое не только характеризует способность населения к воспроизводству, но и определяет долгосрочные перспективы сохранения целых народов. Осознание рисков небезопасного секса и отягчающего влияния генетических факторов риска РП привело к инициативам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) инициировать долгосрочные скрининговые обследования населения стран всего мира относительно заболеваемости фенилкетонурией, муковисцерозом, врожденным гипотиреозом, аденогенитальным синдромом и ряда других заболеваний [4, 10, 16, 19, 24, 31]. К РП относят не только потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода, но также и беременность, которые не наступили из-за бесплодия или женской (материнской) смертности. Несмотря на то, что ВОЗ отмечает снижение материнской смертности на 34% за период с 2000 по 2020 г., этот показатель все еще остается высоким, особенно в странах с низким уровнем дохода населения (430 случаев на 100000 живорождений по срав-

© Е.В. Литвинова, О.В. Носкова, А.Н. Мацынин, Г.В. Былым, И.Г. Немсадзе

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

нению с 12 случаями на 100000 в странах с высоким уровнем дохода). Так, в 2020 г. каждый день от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, умирало почти 800 женщин (одна смерть каждые 2 минуты) [32].

На уровень РП оказывают влияние социально-экономические факторы (высокие показатели разводов, количество неполных семей, безработица), социально-поведенческие факторы (например, употребление психоактивных веществ, в том числе во время беременности), низкая репродуктивная культура (безответственное половое поведение), уровень болезней, передающихся половым путем (БППП), ВИЧ/СПИДа, всех видов бесплодия. Генетически обусловленные репродуктивные потери в странах с развитыми системами здравоохранения относят к условно предотвратимым [2, 3], что учитывает возможности ранней профилактики и легальность абортов в случае выявления пороков развития. Профилактика врожденных пороков развития (ВПР) на современном этапе организации акушерской и медико-генетической помощи населению проводится с привлечением клинического генетика, с помощью пренатальной и прегравидарной подготовки (ПКП, ПГП). Такая профилактика проводится на ранних стадиях развития беременности или даже во время ее планирования, поэтому она способна снизить риски генетически обусловленных РП и в полной мере выполнить требования национальных программы репродуктивного здоровья. Раннее медико-генетическое консультирование клиническим генетиком женщин с отягощенным РП анамнезом сопровождается обследованием на предмет гипергомоцистеинемии (ГГЦ), полиморфизма генов фолатного цикла (ФЦ), с определением уровней витамина В12 и фолиевой кислоты (ФК) в сыворотке крови, ранним профилактическим назначением кофакторной диеты, витамина В6 и бетаина [2, 6, 9, 27]. Существующие подходы в профилактике генетически обусловленных РП недостаточно освещены в научной литературе [27], что в сочетании с относительной простотой и низкой стоимостью медикаментозного компонента профилактики указывает на актуальность данного исследования.

Целью исследования является определение путей профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь с учетом существующей системы медико-генетического и акушерского консультиро-

вания беременных и семейных пар, планирующих беременность.

Методы исследования

Исследование проведено библиосемантическим методом и методом системного анализа по Е.П. Голубкову с минимальной детализацией этапов (постановка задачи, исследование, анализ, предварительное суждение, подтверждение, окончательное суждение, реализация принятого решения) и обратной связью между этапами предварительное суждение – постановка задачи, окончательное суждение – постановка задачи. Материалами исследования были научные публикации PubMed, программные документы и аналитические материалы ВОЗ, ООН, Мирового банка, стандарты и протоколы лечения международных ассоциаций акушеров-гинекологов и медицинских генетиков.

Результаты и обсуждение

Для полноценной профилактики РП требуется координация работы врачей разных специальностей, оказывающих медицинскую помощь женщинам с РП в анамнезе. Векторы координации пролегают через нормативно-правовое поле, учебные медицинские программы и медико-профилактические информационные кампании. У пациентов должно быть сформировано понимание важности своевременного обращения за медицинской помощью для ПКП и ПГП, выполнения рекомендаций врачей по обследованию и лечению, здоровому образу жизни, минимизации последствий стресса и неблагоприятных экологических и производственных воздействий. В рамках стандартов здорового образа жизни предполагается отказ от употребления психоактивных веществ во время и накануне беременности, выполнение принципов рационального питания, личной гигиены, психогигиены, рационального режима труда и отдыха, своевременного обследования и выполнения медицинских рекомендаций, отказа от профессиональных вредностей. Акушеры-гинекологи, семейные врачи, педиатры и клинические генетики должны выполнить все необходимые действия для быстрой диагностики генной и хромосомной патологии, определения признаков ВПР плода, невынашивания беременности (НБ), лечения экстрагенитальной патологии, предоставления рекомендации по диете, образу жизни, контрацепции, решения вопроса с матерью

о сохранении или прерывании беременности, которая развивается с отклонениями от нормы. Ценными профессиональными навыками врачей этих специальностей для решения задачи уменьшения генетически обусловленных РП следует считать умение собирать родословные, оценивать фенотип, взвешивать риски планирования беременности в разном возрасте родителей, при наличии у родителей и их родственников генетической патологии, назначать профилактические препараты для уменьшения риска нарушений развития беременности, своевременно направлять беременную или супружескую пару, планирующую беременность, к клиническому генетику для углубленного обследования [1, 2, 9, 22, 30]. Большими преимуществами при выполнении задачи профилактики РП имеет предупреждение ВПР у плода. Диагностика уже имеющихся ВПР менее результативна, но также важна, так как у 15% детей ВПР появляются в течение первых 5-10 лет жизни. Наиболее тяжелые (множественные) ВПР плода могут быть несовместимы с жизнью или привести к устойчивой инвалидности. Своевременное выявление этих пороков может снизить показатели перинатальной смертности за счет адекватной коррекции диеты беременной. Следует также учитывать, что для диагностики ВПР врачам доступны многочисленные клинические и инструментальные методы, прежде всего УЗИ, молекулярно-генетические и цитогенетические методы [22, 30].

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [33], к ранним РП относят спонтанные аборт, замершие и внематочные беременности. При спонтанных абортах продукт зачатия удаляется самостоятельно за счет сократительной деятельности матки, при замершей беременности (несостоявшегося выкидыша) наблюдается задержка продукта зачатия в полости матки. Спонтанные аборт ассоциируются в 80-90% случаев прерывания беременности в первом триместре. НБ имеет длительное скрытое течение, во время которого развиваются патологическая инертность миометрия, нарушение системы гомеостаза, что приводит к внутриутробной гибели плода (эмбриона). Скрытое течение в значительной степени осложняет своевременную диагностику невынашивания, которая должна предотвращать РП. НБ чаще всего происходит из-за ВПР плода, частота которой составляет 3-6% от общего числа

родившихся детей. Однако оно отвечает за 30-40% смертей детей в возрасте до 1-го года, является причиной примерно 25% детской смертности и 50% детской инвалидности [1, 14, 20]. Свой весомый вклад в общую статистику РП вносит бесплодие, показатели которого растут во всем мире 4-е десятилетие. По данным Bennett et al. 21% пар в Индонезии поражены первичным и вторичным бесплодием [7]. Artini et al. сообщают [5], что изменения в социуме, более широкие возможности развития и карьерного роста негативно влияют на репродуктивные процессы населения, часто обуславливая «откладывание» беременности на старший возраст. По данным Marozio et al. [18], доля таких случаев составляет около 5% в странах Запада. По данным Sauer et al. [29] увеличение возраста матерей также обусловлено наличием доступных, эффективных и безопасных средств контрацепции, позволяющих корректировать репродуктивный цикл. Lean et al. [15] считают, что безусловным положительным рычагом влияния на проблему бесплодия является развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что, с одной стороны, дает возможность иметь ребенка в старшем возрасте, но с другой стороны, несет определенные клинические риски рождения детей с ВПР. По данным Marozio et al. [18], частота использования ВРТ достоверно ($p < 0,001$) увеличивается с возрастом матери, но при этом уменьшается возможность оплодотворения и вынашивания беременности. Frederiksen et al. показывают большее количество хромосомных аномалий и более высокий риск НВ у старших матерей. Kebede et al. сообщают [13], что около 60% преждевременных родов (ПР) фиксируются в Южной Азии и Центральной Африке. Показатели материнского здоровья учитывают осложнения беременности и родов, в частности, замершей беременностью (ЗБ), НВ, частоту аборт и преждевременных родов. Из 210 млн беременностей около 75 млн заканчиваются абортами или ЗБ. Изучение проблемы в сельском регионе Индии определило 19,8% ПР, 1,7% аборт и 0,9% мертворождений. Magro Malosso et al. [17] отмечают снижение частоты недоношенности (рождение до 37 недели гестации) в США. Woo et al. сообщают о большой частоте развития осложнений беременности среди суррогатных матерей, матерей старшего репродуктивного возраста и детей, родившихся с использованием ВРТ (преэклампсии, ПР, ЗБ, отслойке плаценты и т.п.) [34]. Наряду с этим Phillips et al. отмечают

[25], что мертворожденность, как распространенное осложнение беременности, должно быть включено в расчетные показатели РП, учитывая широкое влияние на здоровье матери. Также они говорят про повышенные риски указанных состояний, которые не зависят от имеющихся сопутствующих заболеваний матери. Однако по данным Kasum et al. [12] НБ, ВПР плода и ЗБ ассоциированы с ожирением или повышенной массой тела у матери, которые также связаны с сокращением срока естественного вскармливания и избыточной массой тела или ожирением ребенка в детском и подростковом возрасте. Также они утверждают, что выбор лечебной тактики НБ должен основываться на отношении матери к беременности и социодемографических факторах, которые обуславливают организацию консультативной работы с данным контингентом беременных и молодых матерей. Анализ литературных данных показывает, что факторы риска и механизмы связи НБ и ВПР тщательно исследовались. Так, по данным Molina et al. [21], частота кесаревых сечений на государственном уровне не коррелирует с показателями материнской и младенческой смертности (она была определена на уровне 19,1 на 100 живых рождений). При этом Gluck et al. отмечают [11], что частота использования кесарева сечения достоверно ($p < 0,001$) увеличивается с возрастом матери и составляет 76,8% для матерей в возрасте 35-39 лет и 87,5% для матерей старше 40 лет (по сравнению с показателем 65,7% в группе матерей младше 35 лет). Мультивариативный регрессионный анализ показал независимую ассоциацию материнского возраста с большей частотой использования кесарева сечения (отношение шансов (ОШ) соответствующих групп к контролю составили 1,6 (95% доверительные интервалы (ДИ) 1,08-2,60) и 3,2 (95% ДИ 1,3-7,8). По данным Narayan et al. [23], матери старшего возраста чаще страдают хроническими заболеваниями, в частности гипертонией и ожирением, и находятся в группах повышенного риска развития гестационного сахарного диабета и венозных тромбозов.

Проведенный анализ литературных данных позволяет утверждать, что для профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь внимание системы здравоохранения должно быть сосредоточено на невынашивании беременности и врожденных пороках развития, наследственных ферментопатиях и заболеваниях, сопровождающихся нару-

шением фолатного цикла; группах высокого риска, среди которых важнейшими являются беременные в возрасте после 35 лет, с отягощенным репродуктивными потерями акушерским анамнезом, с экстрагенитальными заболеваниями. Профилактика может проходить в области нормативно-правового регулирования работы учреждений здравоохранения, учебных медицинских программ и медико-профилактических информационных кампаний для населения.

E.V. Litvinova, O.V. Noskova, A.N. Matsynin, G.V. Bylym, I.G. Nemsadze

WAYS TO REDUCE GENETICALLY DUE TO REPRODUCTIVE LOSS

Abstract. *The aim of article is to determine ways to prevent genetically determined reproductive losses, taking into account the existing system of medical genetic and obstetric counseling for pregnant women and couples planning a pregnancy.*

The study was carried out by the bibliosemantic method and the method of system analysis according to E.P. Golubkov with minimal detailing of the stages and feedback between the stages: preliminary judgment – problem statement, final judgment – problem statement. The materials of the study were scientific publications PubMed, policy documents and analytical materials of the WHO, the UN, the World Bank, standards and protocols for the treatment of international associations of obstetricians and gynecologists and medical geneticists.

For the full prevention of reproductive losses, coordination of the work of doctors of various specialties providing medical care to women with a history of perinatal losses is required. Within the framework of the standards of a healthy lifestyle, it is supposed to refuse the use of psychoactive substances during and on the eve of pregnancy, the principles of rational nutrition, timely examination, and refusal from occupational hazards.

The attention of the healthcare system should be focused on miscarriage and congenital malformations, hereditary fermentopathies and diseases accompanied by folate cycle disorders in women over the age of 35 with a history of perinatal losses and extragenital diseases.

Key words: *reproductive health, miscarriage, folate cycle.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаяева Е.В., Художекова А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013-2017) // Журнал акушерства и

- женских болезней. – 2018. – №67(3). – С. 44-48.
2. *Alieva T.D.K.* The study of social-medical and genetic risks of reproductive losses // *ScienceRise*. – 2021. – Vol.67(1). – P. 41-49.
3. *Alonso S.G., de la Torre Díez I., Zapirain B.G.* Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (4P) Medicine Applied to Telemedicine and eHealth in the Literature // *J. Med. Syst.* – 2019. – Vol.43(5). – P. 140.
4. *Aoki K.* Newborn screening in Japan // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2003. – Vol.34, Suppl 3. – P. 80.
5. *Artini P.G., Obino M.E., Vergine F., Sergiampietri C., Papini F., Cela V.* Assisted reproductive technique in women of advanced fertility age // *Minerva Ginecol.* – 2018. – Vol.70(6). – P. 738-749.
6. *Bennett L.R.* Infertility, Adoption, and Family Formation in Indonesia // *Med. Anthropol.* – 2018. – Vol.37(2). – P. 101-116.
7. *Bennett L.R., de Kok B.* Reproductive Desires and Disappointments // *Med. Anthropol.* – 2018. – Vol.37(2). – P. 91-100.
8. *Cilluffo A., Ruiz N.G.* World's population is projected to nearly stop growing by the end of the century // *Pew. Research Center*. – 2019. Available at: <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2019/06/17/worlds-population-is-projected-to-nearly-stop-growing-by-the-end-of-the-century/> [Accessed 07 Mar 2023].
9. *Galic I., Negriz O., Warren C., Brown D., Bozen A., Jain T.* Disparities in access to fertility care: who's in and who's out // *F. S. Rep.* – 2020. – Vol.2(1). – P. 109-117.
10. *Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks* // Switzerland, Geneva: World Health Organization. – 2009. – 70 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789241563871_eng.pdf
11. *Gluck O., Mizrachi Y., Bar J., Barda G.* The impact of advanced maternal age on the outcome of twin pregnancies // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol.297(4). – P. 891-895.
12. *Kasum M., Orešković S., Čehić E., Lila A., Ejubović E., Soldo D.* The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol.34(3). – P. 184-188.
13. *Kebede A.S., Muche A.A., Alene A.G.* Factors associated with adverse pregnancy outcome in Debre Tabor town, Northwest Ethiopia: a case control study // *BMC Res. Notes*. – 2018. – Vol.11(1). – P. 820.
14. *Kuehn B.M.* More Comprehensive Care for Miscarriage Needed Worldwide // *JAMA*. – 2021. – Vol.325(23). – P. 2335.
15. *Lean S.C., Derricott H., Jones R.L., Heazell A.E.P.* Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12(10). – e0186287.
16. *Lüders A., Blankenstein O., Brockow I., Ensenauer R., Lindner M., Schulze A., Nennstiel U.* Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders – Results From Germany for the Years 2006–2018 // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2021. – Vol.118(7). – P. 101-108.
17. *Magro Malosso E.R., Saccone G., Simonetti B., Squillante M., Berghella V.* US trends in abortion and preterm birth // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol.31(18). – P. 2463-2467.
18. *Marozio L., Picardo E., Filippini C., Mainolfi E., Berchialla P., Cavallo F. et al.* Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol.32(10). – P. 1602-1608.
19. *Mei L., Song P., Kokudo N., Xu L., Tang W.* Current situation and prospects of newborn screening and treatment for Phenylketonuria in China – compared with the current situation in the United States, UK and Japan // *Intractable Rare Dis. Res.* – 2013. – Vol.2(4). – P. 106-114.
20. *Miscarriage: worldwide reform of care is needed* // *Lancet*. – 2021. – Vol.397(10285). – P. 1597.
21. *Molina G., Weiser T.G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz T., Azad T. et al.* Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality // *JAMA*. – 2015. – Vol.314(21). – P. 2263-2270.
22. *Morris J.K., Springett A.L., Greenlees R., Loane M., Addor M.C., Arriola L. et al.* Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012 // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13(4). – e0194986.
23. *Narayan B., Nelson-Piercy C.* Medical problems in pregnancy // *Clin. Med. (Lond)*. – 2017. – Vol.17(3). – P. 251-257.
24. *Osório R.V., Vilarinho L., Soares J.P.* Rastreio nacional da fenilcetonúria, hipotireoidismo congénito e hiperplasia congénita das suprarrenais [National screening for phenylketonuria, congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia] // *Acta Med. Port.* – 1992. – Vol.5(3). – P. 131-134.
25. *Phillips J., Millum J.* Valuing Stillbirths // *Bioethics*. – 2015. – Vol.29(6). – P. 413-

- 423.
26. Revision of World Population Prospects. UN, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. – 2022. Available at: <https://population.un.org/wpp/> [Accessed 07 Mar 2023].
27. *Rossokha Z., Fishchuk L., Vorobei L., Medvedieva N., Popova O., Vershyhora V. et al.* Hyperhomocysteinemia in men and women of married couples with reproductive disorders. What is the difference? // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2023. – Vol.69(1). – P. 75-85.
28. *Ruiz N., Noe-Bustamante L., Saber N.* Coming of Age // International Monetary Fund. – 2020. Available at: <https://www.imf.org/Publications/fandd/issues/2020/03/infographic-global-population-trends-picture> [Accessed 07 Mar 2023].
29. *Sauer M.V.* Reproduction at an advanced maternal age and maternal health // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol.103(5). – P. 1136-1143.
30. *Seegmiller R.E., Cook N., Goodwin K., Leishman T., Graf M.* Assessment of Gross Fetal Malformations: The Modernized Wilson Technique and Skeletal Staining // *Methods Mol. Biol.* – 2019. – Vol.1965. – P. 421-434.
31. *Spiekerkoetter U., Krude H.* Target Diseases for Neonatal Screening in Germany // *Dtsch Arztebl Int.* – 2022. – Vol.119(17). – P. 306-316.
32. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. – Switzerland, Geneva: World Health Organization, 2023. – 108 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1492307/retrieve>
33. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10). – Switzerland, Geneva: World Health Organization, 2016. – 2174 p. On-line ver. (2019) available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
34. *Woo I., Hindoyan R., Landay M., Ho J., Ingles S.A., McGinnis L.K. et al.* Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol.108(6). – P. 993-998.

УДК 616.155.194

В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова, В.В. Скворцов, А.В. Сабанов

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧАФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Гемолитические анемии – группа заболеваний различного генеза, характеризующаяся снижением уровня циркулирующих эритроцитов и продолжительности их жизни. В статье представлены данные об этиологии, патогенезе, клинических особенностях наиболее частых наследственных и приобретенных гемолитических анемий. Дифференциальная диагностика анемия строится на основе анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных. При исследовании крови наиболее важными показателями при данной патологии являются: количество и форма эритроцитов, уровни лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, непрямого билирубина, ретикулоцитов, гемоглобина. В работе представлены способы лечения различных форм гемолитических анемий: спленэктомия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применение моноклональных антител против C5-компонента комплекта на поверхности В-лимфоцитов, фолиевой кислотой, глюкокортикостероидов, нормального человеческого Ig. Описаны компоненты интенсивной терапии при гемолитических кризах.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, гемолитический криз, наследственные и приобретенные гемолитические анемии, клинические данные, анализ крови, дифференциальный диагноз, лечение.

Гемолитический криз – острое состояние, возникающее в ответ на действие провоцирующего фактора, сопровождающееся снижением числа эритроцитов (RBC) и количества гемоглобина (HGB), проявляющееся повышением содержания в крови гемолитических маркеров: количества ретикулоцитов (RTC), непрямого билирубина (ID-BIL) и активности лактатдегидрогеназы (LDH) [2].

Данное состояние является проявлением гемолитических анемий (ГА) различного генеза, которые, в свою очередь, характеризуются снижением уровня циркулирующих RBC и продолжительности их жизни, в физиологических условиях со-

ставляющую 100-120 дней [12, 15]. Преждевременное разрушение RBC может протекать в острой или хронической форме; происходить из-за приобретенных или врожденных аномалий HGB, мембранных белков, липидов или ферментов, важных для метаболизма – все это приводит к развитию различных типов ГА (табл. 1) [11, 14].

Этиология и патогенез

Иммунные гемолитические анемии могут возникать под влиянием антиэритроцитарных изо- и аутоантител и, соответственно, подразделяются на изоиммунные и аутоиммунные.

Наиболее распространенной формой аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) являются опосредованные ауто-IgG (тепловые), которые связываются с RBC при 37°C. Разрушение эритроцитов происходит в результате фагоцитоза, опосредованного связыванием антител с Fc-рецепторами тканевых макрофагов. Гемолитическая анемия с тепловыми антителами составляет от 65% до 70% аутоиммунных гемолитических анемий. В зависимости от подтипа IgG (IgG1, IgG3) и их концентрации, антитела могут также фиксировать комплемент в эритроците, что приводит как к внутрисосудистому гемолизу при участии C5b-9, так и к дополнительному внесосудистому фагоцитозу, вызываемому рецепторами комплекта C3b [13-15].

Также к группе АИГА относят болезнь холодových антител, патогенез которой связан с образованием ауто-IgM (холодовые), которые могут агглютинировать RBC при низких температурах 0-4°C. На эти гемолитические нарушения приходится около 25-30% АИГА. IgM быстро фиксируют

© В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова, В.В. Скворцов, А.В. Сабанов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Таблица 1.

Классификация гемолитических анемий

По происхождению	По типу нарушения		По локализации гемолиза
Приобретенные	Аутоиммунная	Болезнь холодových антител	Внутрисосудистый
		С тепловыми антителами	Внесосудистый
	Изоиммунная	Посттрансфузионная	Внесосудистый
		Гемолитическая болезнь новорождённого	
	Механическая	Гемолитико-уремический синдром	Внутрисосудистый
		При дисфункции имплантированных клапанов сердца	
		Маршевая анемия	
		Анемия при малярии	Внутрисосудистый/ Внесосудистый
Наследственные	Дефекты HGB	Серповидно-клеточная анемия	Внесосудистый
		β-талассемия	
		Нестабильный HGB	
	Дефекты мембраны	Сфероцитоз	
		Эллиптоцитоз	
		Ксероцитоз	
		Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Внутрисосудистый
	Дефекты ферментов	Дефицит G6PD	Внутрисосудистый/ Внесосудистый

комплемента, вызывая внутрисосудистый лизис эритроцитов. Антитела могут быть как поликлональными, так и моноклональными, что наблюдается у некоторых пациентов с плазмоцитоидными лимфоцитарными лимфомами, такими как макроглобулинемия Вальденстрема. Еще 8% пациентов с АИГА имеют как тепловые IgG, так и холодные IgM, что называется гемолитической анемией со смешанными аутоантителами [8, 14, 15].

К изоиммунным относятся гемолитическая болезнь новорождённого, обусловленная несовместимостью крови матери и плода по системам ABO и Rh-фактору, а также посттрансфузионные гемолитические анемии, при которых в организм извне проникают антитела против RBC или сами RBC, в ответ на что вырабатываются собственные иммуноглобулины [14].

К группе приобретенных механических ГА относятся анемии, формирующиеся вследствие воздействия механических, физических или химических факторов, приводящих к деструкции RBC. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – форма тромботической микроангиопатии, возникающая в результате первичного повреждения эндотелиальных клеток,

поражающая преимущественно почки и характеризующаяся триадой: тромбоцитопенией, Кумбс-негативной микроангиопатической ГА и острым повреждением почек. В 90% случаев ГУС в качестве этиологического фактора выступает бактерии, продуцирующие шига-токсин и шига-подобный токсин: *Shigella dysenteriae* type 1 или энтерогеморрагическая *Escherichia coli*. В остальных 10% данная патология носит название атипичной и формируется в результате патологической неконтролируемой активации системы комплемента по альтернативному пути, имеющей хроническое течение [1, 10, 15].

Более редкими формами механической ГА являются: «маршевая», возникающая при внутрисосудистом гемолизе RBC в капиллярах стоп, и анемия, вызванная дисфункцией имплантированного клапана сердца, приводящей к гемолизу, связанному с нарушением тока крови через протез и повреждением RBC створками клапана [5].

Также гемолиз может являться результатом жизнедеятельности *Plasmodium vivax* и *P. falciparum*. Малярийная инфекция является основной причиной анемии в тропических районах и вызывает гемолиз

как инфицированных, так и неинфицированных RBC, а также дизэритропоэз костного мозга, что ставит под угрозу быстрое выздоровление от анемии [5, 19].

Наследственные формы ГА – это формы, при которых нарушается стабильность RBC: изменение их формы, HbG, структуры мембран, цитоскелета и метаболической активности, наступившее вследствие дефицита ферментов, – все это может вызывать гемолиз. Наиболее часто встречающейся наследственной ГА является серповидно-клеточная болезнь (СКБ), по данным ВОЗ в мире встречается у 1 из 400 младенцев, для Российской Федерации – это редкое заболевание, которое регистрируется, в основном, в областях, граничащих с республикой Азербайджан [3, 14, 15]. К группе СКБ относятся серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному HbG-S – синтезируется в организме при миссенс-мутации [Glu6Val, rs334] гена β -глобина), а также другие патологические состояния, развивающиеся в результате совместного наследования аномального HbG-S с другими мутациями гена, ответственного за кодирование β -глобина, что приводит к формированию качественных или количественных изменений β -глобина – β -талассемий [3, 14, 16]. Другие генотипы СКБ обусловлены сложной гетерозиготностью по гену HbG-S и другими вариантами HbG, такими, как HbG-C, HbG-E и HbG-D [16].

СКБ характеризуется периодически вазо-окклюзионными явлениями и хронической гемолитической анемией. Деоксигенация вызывает аномальную полимеризацию HbG-S, он приобретает нерастворимую форму и взаимодействует с мембраной RBC, что придает ему серповидную форму, снижает эластичность, способствует развитию вазоокклюзии и ГА [3, 14, 16].

Полимеризация HbG-S, вазоокклюзия и ГА занимают центральное место в патогенезе СКБ, они вызывают каскад патологических событий, которые, в свою очередь, приводят к широкому спектру осложнений: дисфункции сосудистого эндотелия, функциональному дефициту NO, воспалению, окислительному стрессу и реперфузионному повреждению, гиперкоагуляции, повышению адгезивности нейтрофилов и активации тромбоцитов, – все это клинически проявляется острой и хронической болью, а также симптоматикой поражения систем органов, включая кости, селезенку, печень, головной мозг, легкие, почки и суставы [3, 14, 16].

Мембрана RBC имеет сложную структуру: цитоскелет взаимодействует с внешним липидным бислоем через горизонтальные молекулы спектрина и вертикальные белки 4.1 и 4.2, а также полосу 3 и молекулы анкирина. Мутации в одном или нескольких из этих белков ответственны за развитие наследственных мембранопатий. Наследственный микросфероцитоз, который в 75% случаев демонстрирует аутосомно-доминантное наследование. Остальные 25% являются результатом спонтанной мутации или аутосомно-рецессивного наследования. Дефекты любого из этих белков приводят к нестабильности мембраны и разрушению эритроцитов посредством внесосудистого гемолиза [4, 14, 15].

Другой формой мембранопатии является наследственный эллиптоцитоз – еще одно распространенное наследственное заболевание, возникающее в результате сборки структурно дисфункциональной мембраны RBC, которая имеет пониженную механическую стабильность. Умеренное ослабление латеральных связей между димерами спектрина или между элементами комплекса спектрин-актин-белок 4.1 приводит к изменению формы на эллиптоцитарную, происходящему без потери площади клеточной поверхности, то есть формируется негемолитический эллиптоцитоз. Тогда как более выраженное ослабление приводит к фрагментации клеток, потере площади клеточной поверхности и снижению осмотической резистентности, что приводит к гемолитической анемии [4, 14, 15, 17].

Другой группой патологий, относящихся к мембранопатиям, являются доминантно наследуемые мутации гена FAM38A, кодирующего PIEZO1 – АТФ-зависимый ионный насос Na^+ и гена, кодирующего активируемый кальцием калиевый канал. При ксероцитозе механизм клеточной дегенерации заключается в пассивной потере внутриклеточного K^+ без компенсаторного повышения концентрации Na^+ , это приводит к снижению общего содержания ионов клетки, также вместе с K^+ выходит и жидкости. Потеря клеточной эластичности RBC, в первую очередь, является результатом повышенной вязкости цитоплазмы из-за избытка концентрации внутриклеточного HbG, что способствует умеренному сокращению продолжительности жизни RBC. При сфероцитозе ускоряется транспорт Na^+ и воды в клетку, что приводит к гидроцитозу и снижению деформационных свойств RBC [5, 14, 15].

Частным случаем ГА, связанным с дефектом мембраны RBC является пароксизмальная ночная гемоглобинурия, причиной которой является соматическая мутация гена PIGA, в результате чего наблюдается синтез дефектного гликозилинозитолфосфата (GPI) – гликолипида, выполняющего функцию «якоря» для GPI-связанных пептидов, таких как CD55 и CD59, которые защищают клетки от внутрисосудистого гемолиза по средствам активности системы комплемента [2].

Наиболее распространённой формой энзимопатий RBC, согласно данным ВОЗ около 400 миллионов человек, является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), вызванный точечными мутациями в X-хромосоме. Следствием патологии является подавление защиты эритроцитов от окислительного повреждения путем снижения эффективности механизмов восстановления окисленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата через пентозофосфатный путь. Дефицит G6PD обычно протекает бессимптомно до воздействия окислительного стресса, вызванного лекарствами (примахин или парацетамол), пищевыми продуктами (бобы), косметическими средствами (хна), бытовыми химикатами (нафталин), или инфекцией, которая может привести к острой гемолитической анемии [9, 14, 18].

Преждевременная деструкция RBC может происходить по двум механизмам: внутрисосудисто или экстраваскулярно. Внесосудистый гемолиз опосредуется ретикулоэндотелиальной системой селезенки и печени, большинство ГА протекают именно по такому механизму. Отличительной чертой внесосудистого гемолиза является фагоцитоз RBC селезеночными макрофагами или печеночными клетками Купфера с последующей секвестрацией и удалением. Гем, высвобождающийся из свободного HGB в фагоцитированных клетках, превращается в биливердин внутри фагоцита. Затем биливердин превращается в ID-BIL, который связывается с гаптоглобином плазмы (Hr) и транспортируется в гепатоциты, где при участии ферментов конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Образовавшийся прямой билирубин (D-BIL) переходит из гепатоцитов в желчные пути и выделяется вместе с желчью в кишечник [14, 15].

Внутрисосудистый гемолиз реализуется за счет повреждения мембран RBC непосредственно в сосудистом русле из-за механического воздействия, действия токсинов или комплемент-опосредован-

ного лизиса, если при этом свободный HGB превышает связывающую способность Hr, возникает гемоглобинемия. Несвязанные димеры HGB реабсорбируются проксимальными почечными канальцами до тех пор, пока не будет превышена их реабсорбционная способность, в следствии чего формируется гемоглобинурия, и моча приобретает темный цвет [14, 15].

Клиническая картина

Патологии RBC носит циклический характер: периоды ремиссий сменяются рецидивами (гемолитическими кризами). Подробный клинический анамнез является первым и наиболее важным шагом в диагностике таких состояний и включает в себя определение возраста, в котором появились признаки анемии, наличия переливаний крови, камней в желчном пузыре или спленомегалии/спленэктомии. Наличие ГА в семейном анамнезе является решающим фактором в распознавании наследственного гемолиза [12, 14]. Состояние гемолитического криза следует рассматривать, когда у пациента возникает острая желтуха и/или гематурия на фоне анемии. Специфическими симптомами хронического гемолиза являются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, холестаз и холедохолитиаз; к неспецифическим относятся утомляемость, одышка, гипотензия и тахикардия [15]. Больные с ГА имеют характерный внешний вид: гемолитическое лицо – утолщение костей черепа, нарушение смыкания челюстей, иктеричность и бледность кожных покровов, конъюнктив и склер; Бледность кожных покровов сочетается с золотисто-желтым, реже лимонным оттенком. При наследственных анемиях превалирует желтушность, при приобретенных – бледность. Характерен волнообразный характер окраски кожных покровов: в период ремиссий желтушность уменьшается или исчезает, а при обострении появляется или усиливается (обычно в сочетании с болями в области печени и селезенки). Гемолитическая анемия никогда не сопровождается зудом и очень редко геморрагическим синдромом [3, 6, 14, 15].

Диагностика

Первоначальная диагностика гемолитической анемии начинается с анализа крови, определение RBC, LDH, Hr, ID-BIL, RTC, HGB, а также анализа мочи, определение гемоглобинурии и уровня уробилино-

Таблица 2.

Лабораторная диагностика гемолитической анемии

Показатель	Референсное значение	Изменение при патологии	Причина
Анализ крови			
Hr	0,14-2,58 г/л	Снижение	Связывание со свободным HGB
LDH	100-190 ЕД/л	Повышение	Выход из RBC при их разрушении
RBC	4,3-5,7×10 ¹² /л для мужчин 3,8-5,1×10 ¹² /л для женщин	Снижение	В зависимости от этиологии
Форма RBC	Нормоцит	Аномальные	
RTC	8,2-22,5‰	Повышение	Компенсаторная реакция организма
ID-BIL	4,5-17,1 мкмоль/л	Повышение	Образование превышает превращение его в D-BIL
HGB	132,0-173,0 г/л для мужчин 117,0-155,0 г/л для женщин	Снижение	Снижение RBC
Анализ мочи			
HGB	Отсутствует	Присутствует	Внутрисосудистый гемолиз
UBG	<17 мкмоль/л	Повышение	Повышение образования ID-BIL

гена (UBG) (табл. 2) [7, 15].

LDH является внутриклеточным ферментом, и его уровень увеличивается при разрушении RBC. Hr связывается со свободным HGB, и его уровень снижается при гемолизе. Уровни ID-BIL повышаются по мере того, как его образование превышает превращение его в D-BIL. Гемолиз обычно индуцирует ретикулоцитоз, вызывающий макроцитоз, однако транзиторная ретикулоцитопения может возникать у 33% пациентов вследствие гемолиза ретикулоцитов *in vivo*, дефицита питательных веществ, сопутствующей парвовирусной инфекции, воздействия токсинов или лежащей в основе дисфункции костного мозга. Несмотря на отсутствие других симптомов анализ мочи при гемолитической анемии может быть положительным на гемоглобинурию. [12, 14, 15].

Важным диагностическим критерием является определение изменений формы RBC при микроскопии. Наличие серповидных клеток можно отметить при серповидноклеточных анемиях. При дефиците G6PD обычно регистрируется появление в периферической крови (PBF) RBC, содержащих тельца Гейнца (фрагменты HGB), и дегмацитов, образующихся в селезенке после удаления макрофагами из RBC телец Гейнца. Наличие шистоцитов свидетельствует о тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и т.д. В редких сложных случаях наряду с четкими клиническими и

биохимическими признаками гемолиза в PBF обнаруживаются только нормоцитарные нормохромные эритроциты [12, 14].

Дальнейший диагностический поиск строится на проведении специфических для каждого вида ГА исследований. Дефицит G6PD диагностируется с помощью качественных тестов: тест на восстановление метHGB, флуоресцентный точечный тест (качественный) и количественный (определения уровня фермента). Тест на снижение уровня метHGB технически прост и экономичен, однако он не позволяет диагностировать гетерозиготы с активностью фермента <40% и может привести к ложноположительным результатам у пациентов, недавно перенесших переливание крови и/или ретикулоцитоз [12, 15].

Для диагностики гемоглобинопатий используют высокоэффективную жидкостную хроматографию, электрофорез HBG. Они позволяют изучить количественные и качественные изменения HGB [12, 14, 15].

Дефекты мембраны и цитоскелета, кроме исследования с помощью световой микроскопии на наличие патологических морфологических форм эритроцитов, таких как сфероциты, эллиптоциты, овалоциты, стоматоциты и т.д., можно определить также с помощью теста на связывание эозин-5 малеимида, теста на осмотическую резистентность, метода проточной цитометрии и при помощи осмотической градиентной эктацитометрии [12, 14, 15].

ГА, связанные с деятельностью им-

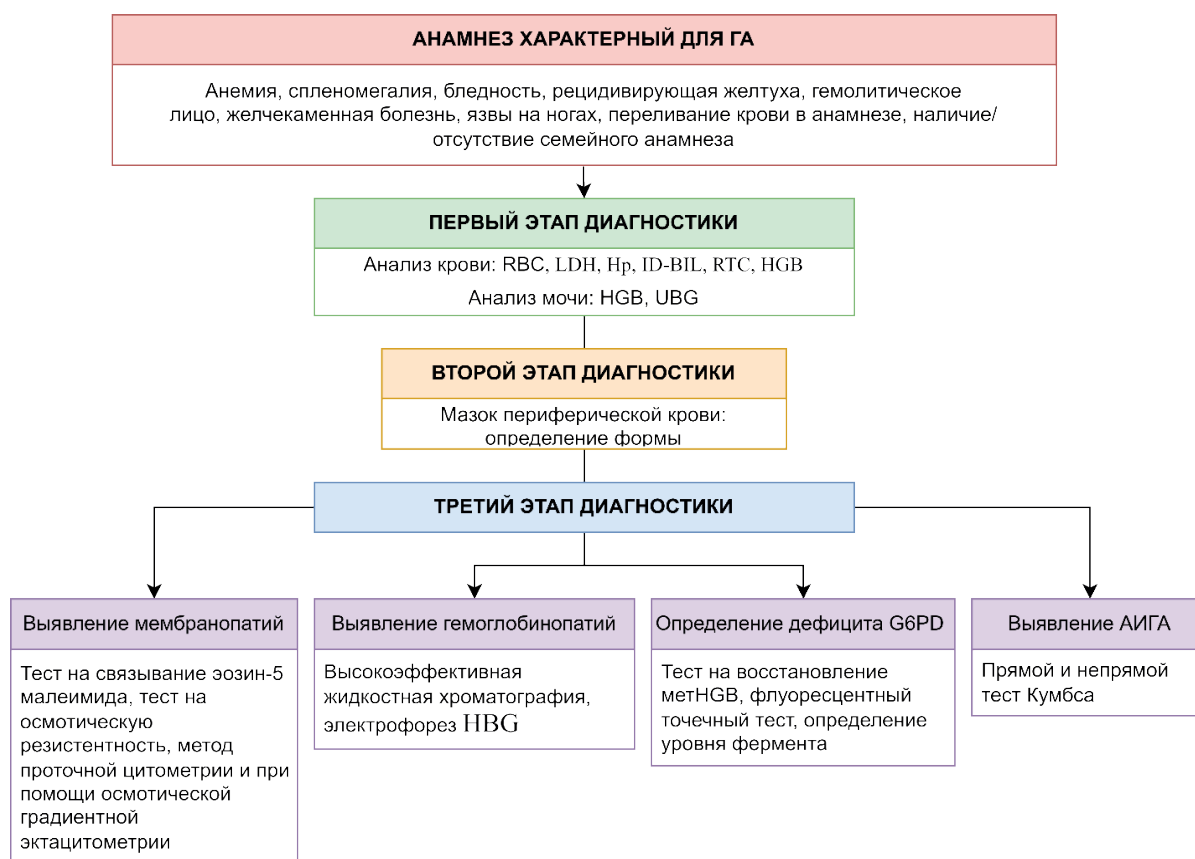


Рис. Алгоритм диагностики гемолитических анемий.

мунной системы, выявляются с помощью прямого антиглобулинового теста, также известного как прямой тест Кумбса – лабораторное исследование для диагностики АИГА, показывающее присутствие антител и/или комплемента на поверхности RBC. Так же существует непрямой тест Кумбса, который позволяет определить в сыворотке крови анти-RBC антитела, не связанные с эритроцитами [12, 14, 15].

Диагностика приобретенных анемий осуществляется путем исследования морфологии, гематологических показателей и увеличения числа RTC, а также на клинических признаках гемолиза. Большая часть наследственных вариантов может быть обнаружена с помощью геноспецифической полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и секвенирования по Сэнгеру. Количество факторов, вызывающих врожденную ГА, многочисленно и включает дефекты во многих крупных генах. Следовательно, для поиска генетического дефекта необходим подтвержденный диагноз, иначе данные методы бесполезны. Генетическая диагностика обеспечивает понимание этиопатологии заболевания и имеет большое значение для лечения пациентов. Методы, основанные на ПЦР, наряду с секвенированием по Сэнгеру, являются простыми и экономически эффективными для обна-

ружения молекулярного дефекта в фенотипах, где известен задействованный ген (например, ген G6PD или β -талассемия). В настоящее время стоимость секвенирования ДНК заметно снизилась, что делает целевое секвенирование следующего поколения более эффективной и экономичной альтернативой секвенированию по Сэнгеру [12].

На рисунке приведен типовой алгоритм диагностики гемолитических анемий.

Лечение

Точная и своевременная диагностика необходима для предотвращения неадекватного лечения и развития осложнений. При этом важным критерием для подбора методики лечения является определение механизма гемолиза: внутрисосудистый, в большинстве случаев является результатом активности аутоантител, или внесосудистый, основную роль в котором играет селезенка, которая является органом контроля качества RBC, так как способна изолировать и удалять из кровотока клетки со сниженной способностью деформироваться. Таким образом, эффективным лечением ГА, патогенез которых основан на внесосудистом гемолизе является спленэктомия.

Выделяют абсолютные и относительные показания для проведения данной операции. Абсолютными являются тяжелая анемия с гипербилирубинемией и желтухой, а к относительным относят спленомегалию с признаками гиперспленизма, наличие гемолитических кризов в анамнезе, приступы печеночной колики. Показано проведение вакцинации против Грамм положительных микроорганизмов за 2 недели до операции [6, 14, 17].

Так клинические проявления мембранопатий, таких как наследственный сфероцитоз и эллиптоцитоз, можно купировать удалением селезенки (тотальная спленэктомия). Тем не менее, существуют опасения развития послеоперационных осложнений: постспленэктомический сепсис, вызванный грамм положительными микроорганизмами, а также сосудистые заболевания, включающие тромбоз, легочную гипертензию и атеросклероз. Для снижения рисков предложено проводить субтотальную спленэктомию. Последствия данной операции были оценены в группе из 79 пациентов в течение периода диапазоном от 3 до 23 лет. Было отмечено устойчивое снижение скорости гемолиза и сохранение фагоцитарной функции остатка селезенки, однако и гемолиз также сохранялся на небольшом уровне, что приводило к вторичному образованию камней в желчном пузыре и апластическим кризам у части пациентов. У детей в возрасте до 6 лет с тяжелой анемией и/или потребностью в переливании крови субтотальная спленэктомия была эффективна и безопасна, так как снижалась потребность в проведении гемотрансфузий, и повышались значения HGB до уровня, совместимого с нормальным ростом и развитием [6, 14, 17].

При ксероцитозе и пароксизмальной ночной гемоглобинурии спленэктомия не эффективна. В первом случае какое-либо лечение не требуется в связи с легким течением. Во втором случае необходим комплексный подход: применение подавляющих активность системы комплемента средств – Экулизумаба – моноклональных антител против C5-компонента комплемента; радикальный способ лечения, включающий трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с терапией Экулизумабом в течении 4-х недель до и после операции. При развитии дефицита витамина B12 назначаются препараты фолиевой кислоты [2].

При гемоглобинопатиях, ферментопатиях единственным действенным методом лечения является трансплантация

костного мозга. Пациентам с дефицитом G6PD рекомендовано консультирование по поводу окислительных триггеров: информирование о лекарственных средствах, химических веществах и продуктах питания, которые могут вызывать гемолиз. К ним относятся примаксин, сульфаниламидные препараты и парацетамол, нитрофурантоин, хна и нафталин, а также употребление в пищу бобовых. Различные варианты G6PD чувствительны к разным веществам, следовательно, в качестве профилактических мер рекомендовано определение индивидуальной предрасположенности к провоцирующим факторам. [3, 14].

Основной терапией при АИГА является применение глюкокортикостероидов. В большинстве случаев улучшение наступает в течение 24-72 часов после начала лечения. Выраженность эффекта зависит от формы патологии, считается что ГА с тепловыми антителами более эффективно ликвидируется Преднизолоном в дозировке 1 мг/кг в день. После устранения анемии прием кортикостероидов продолжают в течение нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива [6, 14].

Резервными методами лечения, при отсутствии эффекта от гормонов, являются спленэктомию и применение моноклональных антител – Ритуксимаба – препарат, механизм действия которого основан на специфическом связывании с антигеном CD-20 на поверхности В-лимфоцитов, что запускает каскад иммунологических реакций, приводящих к их гибели. Типичная схема составляет 500 мг еженедельно в течение 3-4 недель. Также наблюдается кратковременный эффект после введения нормального человеческого Ig в дозе 0,5 г/кг в день в течении 4-5 недель [6, 14].

Гемолитические кризы независимо от формы патологии, лежащей в их основе, необходимо лечить в отделениях интенсивной терапии. Основными методами являются применение глюкокортикостероидов – в/в введение Метилпреднизалона 500-1000 мг/сут; массивная инфузионная терапия – в/в введение до 1,5 л таких препаратов как Гемодез, Реополиглюкин, раствор Рингера, раствор NaCl 0,9% или 150-200 мл 10% альбумина, трансфузии эритроцитов показаны лишь при тяжелой анемии с уровнем HGB менее 60 г/л; при тяжелой интоксикации – проведение гемодиализа, гемосорбции, плазмафереза [6].

V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova, V.V. Skvortsov,
A.V. Sabanov

HEMOLYTIC ANEMIA IN THE PRACTICE OF A

Abstract. Hemolytic anemias are a group of diseases of various genesis characterized by a decrease in the level of red blood cells' circulation and their life expectancy. The article presents data on the etiology, pathogenesis, and clinical features of the most frequent hereditary and acquired hemolytic anemias. Differential diagnosis of anemia is based on the analysis of clinical, laboratory, and instrumental data. In the study of blood, the most important indicators in this pathology are: the number and shape of red blood cells, levels of lactate dehydrogenase, haptoglobin, indirect bilirubin, reticulocytes, hemoglobin. Treatment options for various forms of hemolytic anemia are described in our work: splenectomy, hematopoietic stem cell transplantation, monoclonal antibodies against complement component C5 and CD-20 on B-lymphocytes surface, folic acid, glucocorticosteroids, normal human Ig. Components of intensive therapy for hemolytic crises are described.

Key words: hemolytic anemia, hemolytic crisis, hereditary hemolytic anemia, acquired hemolytic anemia, clinical findings, blood test, differential diagnosis, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Гемолитико-уремический синдром» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021 г. – с изм. и допол. в ред. от 18.01.2022.
2. Клинические рекомендации «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021 г. – с изм. и допол. в ред. от 10.11.2021.
3. Клинические рекомендации «Серповидно-клеточные нарушения» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021 г. – с изм. и допол. в ред. от 22.09.2021.
4. Боронихина Т.В., Ломановская Т.А., Яцковский А.Н. Плазмолемма эритроцитов и ее изменения в течение жизни клеток // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2021. – Т.10, №2. – С. 62-72.
5. Николенко Л.А. Приобретенная механическая гемолитическая анемия, вызванная дисфункцией имплантированных сердечных клапанов // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – №1-2. – С. 126-128.
6. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с.
7. Тиванова Е.В., Савкина М.В. Лабораторные тесты СМД. Справочник для врачей. – М.: Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского, 2016. – 512 с.
8. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia // Front Immunol. – 2020. – Vol.11. – P. 590.
9. Ehelepola N.D.B., Abayagunawardana A.N., Sudusinghe T.N. A vegetable-induced hemolytic crisis in a G6PD deficient person: a case report // BMC Res. Notes. – 2018. – Vol.11(1). – P. 179.
10. Fakhouri F, Zuber J., Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome // Lancet. – 2017. – Vol.390(10095). – P. 681-696.
11. Haley K. Congenital Hemolytic Anemia // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol.101(2). – P. 361-374.
12. Jamwal M., Sharma P., Das R. Laboratory Approach to Hemolytic Anemia // Indian J. Pediatr. – 2020. – Vol.87(1). – P. 66-74.
13. Liebman H.A., Weitz I.C. Autoimmune Hemolytic Anemia // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol.101(2). – P. 351-359.
14. Noronha S.A. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia // Pediatr. Rev. – 2016. – Vol.37(6). – P. 235-246.
15. Phillips J., Henderson A.C. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis // Am. Fam. Physician. – 2018. – Vol.98(6). – P. 354-361.
16. Piel F.B., Steinberg M.H., Rees D.C. Sick Cell Disease // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol.376(16). – P. 1561-1573.
17. Pincez T., Guitton C., Gauthier F., de Lambert G., Picard V., Fénéant-Thibault M., Turhan A., Mohandas N., Tchernia G., Garçon L. Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study // Blood. – 2016. – Vol.127(12). – P. 1616-1618.
18. Rickner S.S., Cao D., Simpson S.E. Hemolytic crisis following acetaminophen overdose in a patient with G6PD deficiency // Clin. Toxicol. (Phila). – 2017. – Vol.55(1). – P. 74-75.
19. White N.J. Anaemia and malaria // Malar J. – 2018. – Vol.17. – P. 371.

ЭПИЛЕПСИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Эпилепсия наблюдается у 1% населения мира, в большинстве случаев у детей и людей пожилого возраста после 65 лет. На сегодняшний день существует ряд критериев диагностики, установления диагноза и лечения данного заболевания. Основной принцип лечения эпилепсии – длительный регулярный прием противоэpileптических препаратов для уменьшения частоты приступов или их полной редукции при отсутствии клинически значимых побочных эффектов. Своевременное выявление и коррекция побочных реакций – неотъемлемая часть лечения эпилепсии. Статья повествует об основных опорных пунктах для врачей семейной практики, которые сталкиваются с этим заболеванием.

Ключевые слова: эпилепсия, механизмы развития, классификация, симптомы, лечение.

Этиология

Эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание, проявляющаяся повторными приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга.

Эпилепсия представляет собой группу хронических неинфекционных неврологических расстройств, классифицируемых по спонтанным повторяющимся припадкам [13]. Эти припадки являются результатом эпизодов аномальной электрической активности в головном мозге. Процесс, посредством которого эпилепсия развивается в нормальном мозге, называется эпилептогенезом. Этиология заболевания может быть вызвана множеством экзогенных и эндогенных факторов. Значение известных на сегодня этиологических факторов эпилепсии определяется в отечественной и зарубежной литературе как предрасположенность, поскольку каждый из них создает только предпосылки для развития болезни и повышает риск ее возникновения. Принято выделять три вида предрасположенности для развития эпилепсии: наследственную, врожденную, приобретенную.

Классификация

Классификация эпилепсии проводится после определения критериев диагностики эпилепсии (определение выше). Классификация проводится с использованием трехуровневого ранжирования – определение типа приступов, типа эпилепсии и синдрома эпилепсии.

Генерализованная эпилепсия

У пациентов с генерализованной эпилепсией наблюдаются генерализованные типы приступов и могут присутствовать типичные интериктальные ЭЭГ паттерны, которые сопровождают генерализованные типы приступов. Сопутствуют семейная история генерализованных типов приступов или генерализованная эпилепсия.

Генетическая/идиопатическая генерализованная эпилепсия представляет собой эпилепсию с генерализованными приступами, ассоциированными с генерализованными эпилептиформными паттернами ЭЭГ, такими как генерализованная спайк-волновая активность, которая, как считается, имеет генетическую этиологию. Однако это не всегда означает, что эти эпилепсии унаследованы или могут передаваться потомству, поскольку генетическая этиология может быть спонтанной новой мутацией или наследование может быть сложным.

Фокальная эпилепсия

Пациенты с фокальной эпилепсией имеют фокальные типы приступов и могут иметь типичные интериктальные и/или иктальные ЭЭГ-паттерны, которые сопровождают фокальные типы приступов (такие как фокальные острые волны или фокальное интериктальное замедление). Нейроимиджинг демонстрирует фокальную структурную аномалию мозга и способствует установке диагноза, хотя пациенты с генетической этиологией и нормальной визуализацией могут также иметь фокальную эпилепсию. Фокальные

© А.А. Фастова, В.И. Панченко, В.В. Скворцов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

эпилепсии могут быть унифокальными, мультифокальными или полушарными.

Сочетанная генерализованная и фокальная эпилепсия

Пациенты могут иметь как генерализованные, так и фокальные типы приступов, с интериктальными и/или иктальными ЭЭГ-паттернами, которые сопровождают оба типа приступов. Пациенты с синдромом Драве и синдромом Леннокс-Гасто могут иметь генерализованную и фокальную эпилепсию.

Неизвестная эпилепсия

Термин «неизвестный» используется для обозначения в случае, когда понимается, что у пациента есть эпилепсия, но невозможно определить, является ли она фокальной, генерализованной или комбинированной: фокальной и генерализованной. Это бывает при недостаточной информации для классификации эпилепсии, например, если ЭЭГ является нормальной/неинформативной.

Патогенез

Эпилепсия может быть результатом травмы головы, опухолей головного мозга, инфекций головного мозга, таких как менингит или энцефалит, инсульта, врожденных дефектов, а иногда даже изменения уровня таких веществ, как сахар в крови или натрий [7]. Это третье по распространенности хроническое неврологическое заболевание головного мозга, укорачивающее жизнь, которым страдают около 50 миллионов человек, или 1% населения мира. Хотя оно встречается по всему миру, 80% пациентов с эпилепсией живут в странах с низким и средним уровнем дохода. Эпилепсия характеризуется 15 различными типами приступов и 30 типами эпилептических синдромов и сопровождается значительной коморбидностью, депрессией, повышенной смертностью и тревожностью [17].

Эпилептический статус (ЭС), определяемый как непрерывная эпилептическая активность, является серьезной неотложной медицинской и неврологической ситуацией, требующей немедленного лечения, чтобы избежать тяжелой заболеваемости и смертности. Все типы эпилептических приступов могут переходить в ЭС, но наиболее распространенной и серьезной формой ЭС является генерализованный судорожный ЭС. Стойкая эпилептическая активность, будь то генерализованная или

очаговая, вызывает чрезмерный стресс как для организма в целом, так и для мозга в частности. Смертность при ЭС колеблется в пределах 9-37%, в значительной степени зависит от этиологии и времени возникновения ЭС [22]. При рефрактерном ЭС смертность примерно в три раза выше, чем при невосприимчивом ЭС [3]. ЭС требует немедленного лечения, чтобы предотвратить последующую черепно-мозговую травму.

Клиника

Клиническое проявление эпилептического судорожного статуса является явным. Однако диагностика иногда затруднена и может зависеть от некоторых важных признаков [18]. За ним могут последовать генерализованные тонико-клонические припадки. У некоторых пациентов наблюдаются едва заметные признаки, такие как подергивание, моргание и нистагм. Если наблюдается необъяснимый иным образом ступор или спутанность сознания, особенно у пожилых людей, следует рассмотреть вопрос о постановке диагноза несудорожного эпилептического статуса (НЭС). Иногда наличие припадков в анамнезе и новый медицинский или хирургический стресс также могут дать ключ к постановке диагноза НЭС. У некоторых пациентов, перенесших инсульт, наблюдаются неадекватные изменения психики, не полностью объяснимые поражением. Это состояние называется «инсульт плюс», что предполагает, что его симптомы были скомпрометированы симптомами НЭС.

Критерии диагностики НЭС противоречивы [9]. НЭС можно обобщить как сниженный уровень сознания или другой неврологический дефицит, связанный с эпилептиформной ЭЭГ с типичными дискретными припадками или непрерывными разрядами. Реакция на противоэпилептические препараты может быть включена в диагностические критерии. Однако многие НЭС рефрактерны к ним как по данным ЭЭГ, так и по клиническим проявлениям. Типичный ЭС был описан как эпилептическое сумеречное состояние или ступор с острыми волнами. Три четверти пациентов моложе 20 лет. Начало внезапное, без предупреждения, и иногда связано с миоклонией периоральной области, века или конечностей. Пациенты могут не осознавать своего окружения из-за амбулаторного автоматизма, плохого общения и переменной амнезии. Однако клинические проявления атипичного ЭС

проявляются неустойчивой спутанностью сознания с тоническими, клоническими или иногда фокальными приступами. ЭЭГ показывает двусторонние асимметричные разряды частотой <3 Гц [19].

Изменение сознания варьируется от легкого помутнения до неотзывчивой комы. Могут возникать повторяющиеся сложные парциальные припадки с неполным прояснением между событиями или более продолжительной судорожной активностью и помутнением сознания. Сложный парциальный эпилептический статус (СПЭС) может быть связан с сумеречным состоянием с амнестической реактивностью, сложным реактивным автоматизмом, эпизодическим пищевым автоматизмом, персеверативной жестикуляцией и вокализациями. Хотя симптомы СПЭС и абсансный эпилептический статус (АЭС) значительно перекрываются, некоторые семиологические различия могут дать ключ к правильному диагнозу. Цикличность симптомов и наличие страха, тревожности, раздражительности, агрессии и сложного автоматизма благоприятствуют постановке диагноза СПЭС. Причмокивание губами, латерализованный автоматизм, отклонение взгляда и нистагм также обычно связаны с СПЭС. Однако полная невосприимчивость, остановка речи, циклическое поведение и стереотипный нелатеральный автоматизм также могут присутствовать как при СПЭС, так и при АЭС [20].

Использование ЭЭГ имеет решающее значение в диагностике и лечении СПЭС. Однако при СПЭС наблюдается широкий спектр аномалий ЭЭГ. Иногда менее выраженное замедление ритма является единственным признаком ЭЭГ при СПЭС. Типичным обнаружением является фокальная или генерализованная импульсно-замедленная активность, которая обычно усиливается и ослабевает с частотой >2 Гц. Также часто обнаруживается локализованная ритмическая дельта- и тета-активность. Хотя трехфазные волны являются маркером метаболической энцефалопатии, они также указывают на наличие СПЭС [4].

Различные состояния могут имитировать СПЭС: например, неврологические расстройства, такие как митохондриальная энцефалопатия, транзиторная глобальная амнезия, посттравматическая амнезия, комплексная мигрень и сосудистые расстройства; токсические и метаболические состояния, такие как токсическая и метаболическая энцефалопатия, симптомы отмены алкоголя, гипо- или гипергликемия, злокачественный нейролептический

синдром, серотониновый синдром; и различные лекарственные интоксикации и психиатрические состояния, такие как психиатрические неэпилептические припадки [15].

Общие принципы лечения эпилепсии

Был опубликован ряд руководств и протоколов лечения, большинство из которых рекомендуют начальное применение бензодиазепинов с последующим внутривенным введением противосудорожных препаратов, начиная с вальпроата, леветиретама или, реже, фос-фенитоина, и последующим введением анестезии. Молекулярные исследования показывают, что при продолжающемся ЭС происходят быстрые клеточные и субклеточные изменения, такие как интернализация ГАМК-рецепторов в цитоплазму нейронов [16] и усиление регуляции NMDA-рецепторов в синапсах через ~30 мин. Таким образом, раннее начало лечения и назначение адекватных доз соответствующих лекарств является необходимым условием для хорошего результата. Хорошая диагностическая оценка многих возможных причин ЭС в сочетании с быстрым и подходящим лечением могут предотвратить развитие рефрактерного ЭС (РЭС).

Лоразепам в дозе 2-4 мг внутривенно (в/в) часто рекомендуется применять в качестве лечения первой линии. Однако, поскольку лоразепам разрешен к применению не во всех странах, диазепам часто используется в качестве препарата первой линии в дозировке 10-20 мг внутривенно со скоростью инфузии 5 мг/мин. В качестве альтернативы диазепам можно вводить ректально, а в последнее время также интраназально, что также хорошо подходит для детей [24]. Третьим препаратом выбора при ранней стадии ЭС является мидазолам в дозировке 10-20 мг и при буккальном, интраназальном или внутримышечном введении [1]. Что касается догоспитального лечения, то особый интерес представляет то, что внутримышечное введение мидазолама было более эффективным, а среднее время до начала активного лечения было короче, чем при внутривенном введении лоразепама. Это, вероятно, связано с проблематикой внутривенного введения препарата пациенту с продолжительным приступом вне больницы. Клоназепам в дозе 1-3 мг также может быть использован в качестве альтернативы бензодиазепину [21]. Как правило, те же дозы могут быть введены повторно

через 5 мин для всех бензодиазепинов, если реакция неадекватна, с учетом индивидуальных особенностей пожилых людей и пациентов с массой тела менее 50 кг.

Для установленного ЭС предпочтительными препаратами являются противосудорожные препараты, отличные от бензодиазепинов. Наиболее рекомендуемыми препаратами являются вальпроат, леветирацетам или фос-ФТ [11]. Вальпроат чаще всего рекомендуется в дозах 30-40 мг/кг массы тела внутривенно в течение 10-20 минут. В качестве альтернативы можно использовать поддерживающую дозу около 5 мг/кг каждые 6 часов. Настоятельно рекомендуется на этой стадии повторно следить за концентрацией вальпроата в сыворотке крови. Леветирацетам все чаще используется как при рефрактерном ЭС, так и при эпилептическом статусе с повышенной рефрактерностью [14]. Фенобарбитал (внутривенная болюсная доза 10 мг/кг с максимальной скоростью 100 мг/мин) все еще используется в качестве второй линии лечения ЭС в некоторых центрах и странах, но из-за его угнетающего действия на дыхание в настоящее время он в значительной степени заменен другими препаратами [6].

После неэффективности двух адекватно дозированных противосудорожных препаратов из разных классов, включая бензодиазепин и один из вышеупомянутых препаратов (вальпроат, леветирацетам), следует рассмотреть возможность применения анестетиков. Однако использование анестезии и, следовательно, терапевтической комы (ТК) также может иметь несколько негативных последствий.

Сверхрефрактерный ЭС (СРЭС) является одним из самых трудноизлечимых состояний в неврологии и опасным для жизни. Из-за большого разнообразия этиологии и клинических проявлений (включая гетерогенность по возрасту, сопутствующую патологию и т.д.), а также его редкости, надежные клинические исследования СРЭС чрезвычайно трудно выполнить. На сегодняшний день лакосамид использовался в ограниченном количестве ЭС. Наиболее часто применяемая болюсная доза составляла 200-400 мг внутривенно в течение 3-5 мин. Общий показатель успеха составил 56% (76/136). Побочные эффекты лакосамида, как правило, незначительны и сопровождаются головокружением, атаксией, диплопией, головной болью и тошнотой, но следует помнить о возможных сердечных эффектах препарата. Особенно при быстрой внутривенной нагруз-

ке могут возникать предсердные аритмии, АВ-блокада и желудочковая тахикардия [12]. Поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующими проаритмическими состояниями.

Бриварацетам представляет собой высокоаффинный лиганд синаптического везикулярного гликопротеина 2А, который структурно родствен леветирацетаму. Благодаря своим более липофильным характеристикам он может быстрее проникать через гематоэнцефалический барьер и потенциально также оказывать более сильное противосудорожное действие. Поэтому теоретически он мог бы стать хорошей альтернативой леветирацетаму при ЭС. Средняя нагрузочная доза составляла 100 мг в диапазоне от 50 до 300 мг в течение 10-15 мин.

На более поздних стадиях ЭС и при длительной судорожной активности происходит интернализация ГАМК-А рецепторов и снижается чувствительность к ГАМК-ергическим препаратам. Возбуждающие синапсы демонстрируют изменения в направлении, противоположном изменениям ГАМК-синапсов, при этом субъединицы NMDA-рецептора рекрутируются в синаптическую мембрану, где они образуют дополнительные рецепторы [2]. Следовательно, NMDA-рецепторы могут быть перспективными мишенями для противосудорожного лечения при СРЭС. Кетамин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов и высокоэффективен в купировании ЭС у животных и даже с возможным нейропротекторным эффектом [8]. Основываясь на этих свойствах, кетамин использовался для лечения ЭС у людей, но большинство опубликованных данных относятся к единичным случаям или небольшим сериям случаев, что подразумевает четкие ограничения, подробно описанные ниже; однако общее впечатление положительное.

Магний играет потенциальную роль в ЭС, поскольку он блокирует NMDA-рецептор и оказывает противоэпилептическое действие на экспериментальных моделях [23]. Магний является препаратом выбора при лечении судорог при эклампсии и был признан эффективным в очень немногих тематических исследованиях у пациентов с митохондриальной болезнью, порфирией и даже в случае миоклонического ЭС [25].

В нескольких небольших исследованиях были опробованы ингаляционные анестетики, предпочтительным препаратом обычно был изофлуран. Хотя изофлуран подавляет активность приступов во время

применения препарата, частота рецидивов высока, а осложнения, вероятно, часты [10]. В небольшом исследовании, включавшем 7 пациентов, у всех 7 развилась гипотензия, у 5/7 – инфекции, у 3/7 – паралитическая непроходимость кишечника и у 2/7 – тромбоз глубоких вен [5], но смертность и долгосрочная заболеваемость рассматривались как связанные с основным заболеванием и продолжительностью РЭС, а не с изофлураном.

При наличии неконтролируемых приступов с нарушением сознания необходимо соблюдать простые правила безопасности, целью которых является сведение к минимуму вероятности травмы во время приступа, то есть не находиться на высоте, у края платформы, вблизи водоемов. При светочувствительных формах эпилепсии необходимо избегать ритмического мелькания света – просмотр телепередач, компьютерные игры, мелькание фар проходящего транспорта. Так же, хотелось бы сказать, что людям, страдающим эпилепсией, противопоказаны виды деятельности, которые связаны с вождением автомобиля, служба в милиции, пожарных частях, на охране важных объектов. Потенциальную опасность для них может представлять работа с движущимися механизмами, химикатами. При сменном графике работы обязательно должен быть полноценный сон и прием препаратов в соответствии с назначением врача. Недосыпание особенно опасно для детей и подростков, имеющих приступы сразу после пробуждения [23].

В целом на способность к выполнению какой-либо деятельности влияют форма эпилепсии, характер приступов, тяжесть заболевания, наличие сопутствующих физических или интеллектуальных нарушений, а также степень контроля приступов антиэпилептическими препаратами.

A.A. Fastova, V.I. Panchenko, V.V. Skvortsov

EPILEPSY IN THE PRACTICE OF A THERAPEUTIST

Abstract. *Epilepsy is observed in 1% of the world's population, in most cases in children and the elderly after 65 years. To date, there are a number of criteria for the diagnosis, diagnosis and treatment of this disease. The main principle of epilepsy treatment is long-term regular intake of antiepileptic drugs to reduce the frequency of seizures or their complete reduction in the absence of clinically significant side effects. Timely detection and correction of adverse reactions is an integral part of the treatment of epilepsy. The article tells about the main reference points for family practitioners who face this disease.*

Key words: *epilepsy, mechanisms of development,*

classification, symptoms, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez V., Lee J.W., Drislane F.W., Westover M.B., Novy J., Dworetzky B.A. et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison // *Epilepsia*. – 2015. – Vol.56(8). – P. 1275-1285.
2. Amengual-Gual M., Sanchez Fernandez I., Wainwright M.S. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus // *Seizure*. – 2019. – Vol.68(3). – P. 79-88.
3. Betjemann J.P., Lowenstein D.H. Status epilepticus in adults // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol.14(6). – P. 615-624.
4. Brigo F., Storti M. Triphasic waves // *Am. J. Electroneurodiagnostic Technol*. – 2011. – Vol.51. – P. 16-25.
5. Caraballo R.H., Flesler S., Armeno M., Fortini S., Agostinho A., Mestre G. et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus // *Epilepsy Res*. – 2014. – Vol.108(10). – P. 1912-1916.
6. Chamberlain J.M., Kapur J., Shinnar S., Elm J., Holsti M., Babcock L. et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2020. – Vol.395(10231). – P. 1217-1224.
7. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J., Forsgren L., French J.A., Glynn M. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. – 2014. – Vol.55. – P. 475-482.
8. Fujikawa D.G. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus // *Epilepsia*. – 2019. – Vol.60(5). – P. 373-380.
9. Herman S.T. The electroencephalogram of nonconvulsive status epilepticus / Kaplan P.W., Drislane F.W. editors. *Nonconvulsive Status Epilepticus*. – New York: Demos Medical Publishing, 2009. – P. 41-62.
10. Heuser K., Olsen K.B., Ulvin L.B., Gjerstad L., Taubøll E. Modern Treatment of Status Epilepticus in Adults. In: Czuczwar S.J., editor // *Epilepsy [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. – Chapt. 5.
11. Kapur J., Elm J., Chamberlain J.M., Barsan W., Cloyd J., Lowenstein D. et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. NETT and PECARN Investigators // *N. Engl. J. Med*. – 2019. – Vol.381(22). – P. 2103-2113.

12. Kim H.K., Lee H., Bae E-K., Kim D.W. Cardiac effects of rapid intravenous loading of lacosamide in patients with epilepsy // *Epilepsy Res.* – 2021. – Vol.176. – P. 106710.
13. Kobylarek D., Iwanowski P., Lewandowska Z., Limphaibool N., Szafranek S., Labrzycka A., Kozubski W. Advances in the Potential Biomarkers of Epilepsy // *Front. Neurol.* – 2019. – Vol.10. – P. 685.
14. Möddel G., Bunten S., Dobis C., Kovac S., Dogan M., Fischera M. et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2009. – Vol.80(6). – P. 689-692.
15. Navarro V., Fischer C., Convers P. Differential diagnosis of status epilepticus // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2009. – Vol.165. – P. 321-327.
16. Naylor D.E., Liu H., Wasterlain C.G. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol.25(34). – P. 7724-7733.
17. Schmidt D., Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies // *Curr. Opin. Neurol.* – 2012. – Vol.25. – P. 159-163.
18. Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? // *Epilepsia.* – 2007. – Vol.48, Suppl 8. – P. 35-38.
19. Thomas P., Zifkin B., Andermann F. Absence status / Wasterlain C.G., Treiman D.M. editors // *Status epilepticus: mechanisms and management.* – Cambridge: MIT Press, 2006. – P. 91-108.
20. Thomas P., Zifkin B., Andermann F. Simple and complex partial status epilepticus / Wasterlain C.G., Treiman D.M. editors // *Status Epilepticus: Mechanisms and Management.* – Cambridge: MIT Press, 2006. – P. 69-90.
21. Trinka E., Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus // *Seizure.* – 2017. – Vol.44. – P. 65-73.
22. Ulvin L.B., Heuser K., Olsen K.B., Taubøll E. Factors associated with refractoriness and outcome in an adult status epilepticus cohort // *Seizure.* – 2018. – Vol.61. – P. 111-118.
23. Visser N.A., Braun K.P., Leijten F.S., van Nieuwenhuizen O., Wokke J.H., van den Bergh W.M. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations // *J. Neurol.* – 2011. – Vol.258(2). – P. 218-222.
24. Wheless J.W. A critical evaluation of midazolam nasal spray for the treatment of patients with seizure clusters // *Expert Rev. Neurother.* – 2021. – Vol.21(11). – P. 1195-1205.
25. Zeiler F.A., Zeiler K.J., Teitelbaum J., Gillman L.M., West M. Therapeutic Hypothermia for Refractory Status Epilepticus // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2015c. – Vol.42(4). – P. 221-229.

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА «АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

К опубликованию принимаются:

- оригинальные статьи по клиническим, медико-биологическим, медико-профилактическим дисциплинам, освещающие результаты фундаментальных и прикладных научных исследований;
- научные обзоры по наиболее актуальным проблемам медицины;
- статьи по проблемам медицинского образования и подготовки кадров;
- лекции для врачей и студентов;
- наблюдения из практики;
- рекомендации для практических врачей;
- дискуссионные статьи;
- статьи по истории отечественной и мировой медицинской науки;
- информации о съездах, конференциях, симпозиумах; рецензии на статьи и новые издания.

До представления рукописи в журналы авторы просят иметь в виду следующее:

1. Все лица, обозначенные как **авторы**, должны соответствовать всем критериям этого понятия, которые подразумевают следующее: а) значительный вклад в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных; б) написание текста статьи или внесение принципиальных изменений; в) одобрение окончательной версии, которая сдается в печать. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. По желанию авторов, разъяснение может быть приведено в примечании. **Допускается участие не более 4-5 авторов.**

Недостаточным для авторства считается участие только в обеспечении финансирования или общее руководство исследовательским коллективом. Участники исследовательского коллектива, не соответствующие критериям авторства, должны быть перечислены, с их согласия, в разделе «Выражение признательности». В этом разделе следует уведомить о таком вкладе в работу, который требует упоминания, но не достаточен для присвоения авторства:

- а) общая поддержка руководителя учреждения;
- б) техническая помощь;
- в) фи-

нансовая и материальная поддержка с указанием ее характера; г) интеллектуальный вклад в создание статьи, который не был достаточен для авторства, например, «научный консультант», «рецензент проекта исследования», «помощь в клиническом испытании» или «помощь в сборе данных».

2. К рассмотрению принимаются статьи только ранее не опубликованные. Авторы могут представлять рукописи, отклоненные другими журналами, или работы, завершенные после предварительного сообщения в виде тезисов или стендового доклада на научно-практической конференции. Авторы должны ставить редакцию в известность обо всех предыдущих направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как избыточные или дублирующие публикации одной и той же работы. Если статья содержит ранее опубликованные материалы, в новой статье должны быть ссылки на них. Копии таких материалов следует прилагать к представляемой статье. Редакция вправе решать, является ли новая статья избыточной или дублирующей публикацией, и отклонить рукопись.

3. Рукописи не должны содержать материалы, нарушающие права больного на сохранение конфиденциальности (письменные описания, фотографии, родословная, фамилии или инициалы больных, номера историй болезни, позволяющие идентифицировать больного). В случаях, когда такая информация представляет большую научную ценность, необходимо получить письменное согласие больного или его родственников и сообщить об этом в статье.

Все материалы должны быть оформлены в соответствии со следующими требованиями.

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках. Объем оригинальных, обзорных статей и лекций должен составлять 8-20 страниц машинописного текста через 1,5 интервала, рецензий (комментариев) – 4 страницы, наблюдений из практики, работ методического характера и прочих – 6-10 страниц.

Отдельно прилагаются список литературы, таблицы, иллюстрации, подписи к ним. Текст должен быть набран в тек-

стовом редакторе Word 95 и выше; шрифт Times New Roman размер 14 через 1,5 интервала; поля: правое – 10 мм, левое, нижнее и верхнее – по 20 мм; в формате А4.

Обязательно приложить к рукописи электронный вариант статьи в формате Word 95 (и выше). Графические объекты следует сохранять с разрешением 300 пикселей на дюйм в 256 градациях серого для фотографий и 600 пикселей на дюйм для рисунков (2 цвета) и архивировать стандартными архиваторами WinRAR или WinZIP.

Статьи и иллюстрации пересылаются электронной почтой.

2. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института, официальное направление от руководства учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение.

На первой странице в левом верхнем углу размещают шифр УДК, далее по центру – инициалы и фамилии авторов, ниже – название статьи и наименование учреждения, в котором выполнена работа, название страны. В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры). Далее размещают реферат на основном языке статьи. Под ним пишут ключевые слова (число ключевых слов, в том числе входящих в краткие словосочетания, – не более 10). Они должны отражать органную топографию процесса, важнейшие особенности данного процесса, при необходимости – методику исследования.

3. Оригинальные статьи должны состоять из четких подразделов, каждый из которых отвечает определенной цели и содержит лишь соответствующий материал. Этими подразделами являются реферат, введение, материал и методы исследований, результаты и обсуждение, выводы. Внутри статьи на отдельных строках озаглавливают **только** два раздела: **методы исследования; результаты и обсуждение.**

4. Научные обзоры должны содержать анализ литературных данных, а также собственные исследования автора по проблеме, опубликованные ранее, и ссылки на них.

5. Направляя материал в печать, авторы должны учитывать рубрики журнала: «Оригинальные исследования», «Научные обзоры», «Проблемные статьи», «Лекции для врачей», «Лекции для студентов», «Организация здравоохранения», «Современные технологии в медицине», «Вопросы образования, последипломной практики и повышения квалификации врачей», «На-

блюдения из практики», «В помощь практикующему врачу», «Дискуссии», «Юбилеи и памятные даты».

Требования к отдельным разделам

Реферат объемом не более 150 слов должен содержать цель работы, короткое описание путей достижения этой цели (отбор объектов изучения, методы наблюдения или аналитические методы); основные результаты (по возможности, конкретные данные и их статистическая значимость), основные выводы. Должны быть выделены новые и важные аспекты исследования или наблюдения.

(!) В реферате нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Введение. Необходимо четко сформулировать цель исследования и обосновать необходимость его проведения. Желательно показать, каким образом результаты автора по-новому освещают данную проблему; что именно автор старался доказать (улучшить, распространить, возразить и пр.) и почему это важно сделать. Необходимо привести ссылки на ключевые работы (!), свидетельствующие о том, что работа современна и данные не устарели. В рамках разработки проблемы уместны ссылки авторов на собственные предыдущие исследования (самоцитирование). **В статье допускается не более трех источников самоцитирования.**

Методы исследования

Необходимо пояснить, каким образом отбирались лабораторные животные или больные для наблюдений и экспериментов, в том числе и в контрольные группы. Авторы должны подробно описать анализируемую популяцию (количество, возраст, пол и другие важные характеристики), методы, аппаратуру (в скобках указать фирму-производителя и его адрес – страну или город) и все процедуры, достаточные для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Обязательны ссылки на общепринятые методы, включая статистические; ссылки и краткое описание уже опубликованных, но недостаточно известных методов. Необходимо подробно охарактеризовать новые и существенно модифицированные методы, обосновывать их преимущества и оценить ограничения. Авторы несут ответственность за точное указание всех использованных лекарственных препаратов и химических веществ (международные

названия, дозы и пути введения).

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (изучаемая популяция, способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля).

При подготовке научных обзоров следует включить в них раздел, в котором описывают методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных.

Описание статистического анализа данных (или результатов мета-анализа) должно быть обязательной частью этого раздела наравне с другими использованными авторами методами. При этом рекомендуется освещать следующие аспекты исследования.

Во-первых, необходимо описать задачи, которые ставились при анализе данных, например:

- описание изучаемых параметров в группах;
- парные или множественные групповые сравнения;
- исследование связей двух или нескольких параметров; анализ дожития и пр.

В этом разделе статьи не всегда следует упоминать названия конкретных статистических методов, которые были использованы при обработке полученных данных, так как выбор того или иного метода зависит от результатов предыдущих этапов анализа данных. Конкретные статистические методы иногда целесообразно упоминать по ходу изложения результатов (в разделе «Результаты»).

Во-вторых, при анализе данных контролируемых испытаний медицинских вмешательств необходимо указать, проводился ли статистический анализ данных, полученных только у тех больных, которые закончили лечение, или всех включенных в исследование. Если выбывшие из исследования составили более 20% от исходного числа участников испытания, то следует специально указать, не утрачена ли сопоставимость групп контроля и лечения в результате выбывания больных.

В-третьих, обязательно привести название пакета программ, его производителя и конкретные статистические модули, использованные при анализе данных. При-

менение собственных разработок не рекомендуется. В случае, если для анализа данных все же использовались оригинальные программные средства, необходимо дать ссылки на источники литературы, в которой опубликованы подробные описания используемых математических методов и алгоритмов.

Результаты и обсуждение

Результаты представляют в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Можно использовать графики в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных. Таблицы и графики не должны дублировать друг друга. Нерационально повторять в тексте все данные из таблиц и рисунков, желательно выделять и суммировать только важные наблюдения, либо представлять их в качестве иллюстрации главных положений. В обсуждении гипотеза, выдвинутая во введении, поддерживается качественными и количественными (статистическими) результатами. Авторы должны оценить значение полученных результатов и возможность их применения, а также сравнить собственные наблюдения с другими исследованиями в данной области. Возможно формулирование новых, достаточно аргументированных, гипотез, если это оправдано. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

Представление и описание распределенных качественных данных

Качественные данные рекомендуется обобщать путем подсчета количества наблюдений каждой категории (частоты) или вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке (т.е. относительных величин в форме процентов или отношений). Если используются относительные величины, необходимо указывать также абсолютные значения числителей и знаменателей.

Распределения качественных данных необходимо описывать в тексте, а не представлять в виде диаграмм, даже если число категорий (частот) велико.

Если порядковые данные были получены путем разбивки на интервалы (градации) области значений непрерывных данных, необходимо указать границы и привести их обоснование. Проценты удобно использовать для наглядности сопоставлений разных по объему групп. В случае представления данных в процентах необходимо указывать также исходные данные, на основании которых они вычис-

лялись. Если объем выборки больше 100, рекомендуется указывать процент не более чем с одним десятичным знаком. Если объем выборки меньше 100, то проценты указываются только целыми числами. Если численность выборки меньше 30, то проценты вычислять вообще не рекомендуется.

Представление и описание распределений количественных данных

Распределения непрерывных количественных данных описываются с помощью центральной тенденции и дисперсии. Меры центральной тенденции: среднее арифметическое (M), медиана (Me), мода (Mo) – показывают, в какой области значений параметра группируются данные. Меры дисперсии – среднееквадратическое отклонение (CKO), размах, интерквартильный размах – показывают распределение данных по области значений. Распределения, являющиеся нормальными (и только они!), должны описываться средним и CKO . Для описания распределений, не являющихся нормальными, необходимо применять медиану и интерквартильный размах. Интерквартильный размах указывается в виде 25% и 75% перцентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Однако допускается и указание других перцентилей, например 10% и 90%. Пример описания: Me (25%; 75%) = 60 (23; 78).

Стандартная ошибка среднего « m » (в отличие от CKO) приводится для оценки точности популяционного среднего, и она не является параметром описательной статистики. Если авторам все же необходимо привести именно точность оценки среднего, то рекомендуется приводить ее в виде 95% доверительного интервала ($ДИ$).

Если число наблюдений в исследовании не превышает 20, то для их анализа целесообразно применять непараметрические статистические критерии. В случае использования параметрических статистических критериев необходимо привести обоснование возможности их применения. Следует указывать реальное значение p (например, $p=0,0015$), т.е. указывать минимальный уровень значимости, при котором можно отвергнуть нулевую гипотезу, а не писать $p<0,05$.

Точность количественных данных

В средних значениях необходимо приводить не более чем на один десятичный знак больше, чем в исходных данных, а в CKO — не больше чем на два десятичных знака больше, чем в данных. Например, если артериальное давление измерялось

с точностью до разряда единиц, то не следует описывать распределение в виде $145,36 \pm 27,489$ мм рт. ст.

Все физические показатели и единицы измерения нужно указывать в системе СИ. Терминология должна соответствовать анатомической и гистологической номенклатурам. Названия болезней указывают в соответствии с действующей Международной классификацией болезней.

Выводы. Сделанные заключения должны быть связаны с целями исследования, авторы должны сформулировать краткие обобщения и отрицательные данные. Допустимо соображение о том, что для изучения вопроса необходима дальнейшая работа.

6. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, указываются должности, ученые степени и звания, полные имя и отчество, служебные (обязательно) адреса и номера телефонов, факс, e-mail. По желанию авторов можно указать домашние адреса и телефоны.

7. Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международных номенклатур.

8. Допустимое количество иллюстраций в статье – 6 таблиц, либо 6 рисунков, либо 3 рисунка и 3 таблицы. Фотографии прямоугольные, контрастные, в высоком разрешении. На фотографиях макро- и микропрепаратов необходимо в подписях указать степень увеличения, метод фиксации, окраски срезов. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на левом поле, в квадрате указать номер рисунка или таблицы. Если рисунок дан в виде монтажа, детали которого обозначены буквами, обязательна общая подпись к нему и пояснение деталей. Рисунки нумеруют последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (рис. 1). Если рисунок в единственном числе, его не нумеруют и в тексте делают ссылку (рис.).

9. Таблицы должны быть наглядными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – тщательно проверены автором и соответствовать цифрам в тексте. Все графы в таблицах должны иметь названия. Аббревиатуры возможны, если они предварительно расшифровывались в тексте. Достоверность различий следует подтверждать статистическим анализом. Авторы должны убедиться, что все таблицы упомянуты в тексте. Таблицы нумеруют последовательно,

в порядке их первого упоминания в тексте (табл. 1). Если таблица в единственном числе, она не нумеруется и в тексте делается ссылка (табл.).

10. Ссылки в тексте должны быть приведены с номерами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. **Литературные источники необходимо располагать в алфавитном порядке.**

11. Библиография должна содержать работы, главным образом, за последние 10 лет, в том числе публикации авторов статьи. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируют не более 30, а в научных обзорах – не более 50 источников. В список литературы не включают неопубликованные работы. Список литературы должен быть озаглавлен «ЛИТЕРАТУРА» и напечатан через 1,5 интервала на отдельном листе. Авторы должны убедиться, что все литературные источники упомянуты в тексте. Пристатейный список литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями государственного стандарта – ГОСТ 7.1-2003 или ГОСТ Р_7.05-2008.

Пример оформления литературного источника:

Фамилии и инициалы авторов. Название статьи // Название источника. – год. – Т., №. – С.

12. Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

13. К статье должен быть приложен реферат, отражающий основные положения работы, не более 150 слов на английском языке. Реферат на английском языке должен содержать инициалы и фамилии всех

авторов, название статьи и ключевые слова и размещен на отдельной странице.

14. Если исследования, результаты которых отражены в статье, получили специальное финансирование (гранты и т.п.), то в конце статьи об этом должны быть сделаны указания.

Редакция осуществляет закрытое (!) рецензирование статей, а также оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Отклонив рукопись, редакция оставляет один ее экземпляр в своем архиве.

Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые авторами. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказывать свои взгляды на проблему в виде комментария.

Рукописи, оформление которых не соответствует указанным правилам, не регистрируются и возвращаются авторам без рассмотрения. **Дата поступления рукописи регистрируется при получении полного комплекта материалов.**

Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через 2 недели после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.

Адрес редакционно-издательского отдела:

283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.,
ЦНИЛ 3-й этаж, каб. №53.
Тел.: +7(949) 359-23-18
E-mail: physiolog@mail.ru