

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



**А**рхив  
**клинической  
и экспериментальной  
медицины**

ТОМ 32, №4, 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, №4, 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*)

**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 №9 от 28.12.2023 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: 29.12.2023  
Формат 60x84/8  
Гарнитура Cambria.  
Усл. печ. л. 11.28  
Печать офсетная.  
Бумага Tecnis.  
Заказ №10-01 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

*Д.В. Зяблицев, Н.И. Котова*  
ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ 5S,  
КАК ПЕРВИЧНОГО ЭТАПА ВНЕДРЕНИЯ  
БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В СИСТЕМУ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ  
РЕСПУБЛИКИ.....5

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Т.В. Мироненко, Д.И. Карпушин*  
К ВОПРОСУ О КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ  
АВТОНОМНОЙ НЕВРОПАТИИ У ЛИЦ,  
СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
2 ТИПА.....11

*Л.Н. Провизион, А.Н. Провизион*  
ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО  
ДЕРМАТИТА И УРОВНИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4  
У ЛИЦ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.....18

*В.В. Баранова, Д.С. Вайленко, Ю.Г. Пустовой,  
Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело*  
АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ  
У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ  
ПРИ ПРИЕМЕ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ  
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....22

*Н.В. Решетило, Т.П. Тананакина, В.В. Макарук,  
А.В. Чумакова*  
ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ  
НА ЛЕЧЕНИИ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ  
ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ.....27

*О.В. Елизарова*  
АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ВОДЫ ИЗ ИСТОЧНИКОВ  
ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ  
ДНР В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....32

*Ю.А. Лыгина, А.С. Прилуцкий, Б.А. Волобуев*  
СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ЛИМОНУ И ДРУГИМ  
ЦИТРУСОВЫМ У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ  
АЛЛЕРГИЕЙ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....36

*Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко,  
К.П. Павлюченко, Е.В. Мухина*  
КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВ  
РОГОВИЦЫ.....41

*Д.О. Ластков, В.В. Попович, Д.Р. Садеков*  
МИОПИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА: ЭФФЕКТЫ  
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ, ВОЕННОГО  
И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА.....46

*С.В. Грищенко, В.С. Костенко, С.С. Праводелов,  
И.Н. Басенко, Д.В. Зяблицев, Д.Р. Садеков*  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАТОГЕННОЙ  
ЗНАЧИМОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ  
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИИ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У НАСЕЛЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ.....52

*Э.А. Майлян, П.А. Бескровный, Н.В. Устинов,  
А.С. Клибер, Н.С. Епифанов, И.В. Попов*  
ЭСТРОГЕНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

## CONTENTS

### HEALTHCARE ORGANIZATION AND PUBLIC HEALTH

*D.V. Zyablitsev, N.I. Kotova*  
THE 5S SYSTEM APPLICATIONS AS THE PRIMARY  
STAGE OF THE LEAN MANUFACTURING  
INTRODUCTION INTO THE DONETSK PEOPLE'S  
REPUBLIC HEALTHCARE SYSTEM

### ORIGINAL RESEARCH

*T.V. Mironenko, D.I. Karpushin*  
ABOUT THE QUESTION OF CLINIC, DIAGNOSTIC  
AUTONOMIC NEUROPARTHY OF PEOPLE, WHO  
SUFFERED FROM TYPE II DIABETES MELLITUS

*L.N. Provizion, A.N. Provizion*  
SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS AND  
INTERLEUKIN-4 LEVELS IN FOOD ALLERGY PATIENTS

*V.V. Baranova, D.S. Vailenko, Y.G. Pustovoy,  
T.P. Tananakina, O.V. Teleshova, E.V. Burgelo*  
ANALYSIS OF CHANGES IN LIVER TISSUE IN  
EXPERIMENTAL ANIMALS WHILE TAKING VARIOUS  
COMBINATIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

*N.V. Reshetilo, T.P. Tananakina, V.V. Makaruk,  
A.V. Chumakova*  
SURVIVAL RATE OF PREMATURE NEWBORNS  
TREATED IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

*O.V. Elizarova*  
ANALYSIS OF WATER QUALITY FROM THE DPR  
CENTRAL WATER SUPPLY SOURCES IN MODERN  
CONDITIONS

*Yu.A. Lygina, A.S. Prilutskiy, B.A. Volobuev*  
SENSITIZATION TO LEMON AND OTHER CITRUS  
FRUITS IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES AND  
ATOPIC DERMATITIS

*T.V. Oleinik, E.A. Mikhailchenko, K.P. Pavlyuchenko,  
E.V. Mukhina*  
COMBINED TREATMENT OF CORNEAL ULCERS

*D.O. Lastkov, V.V. Popovich, D.R. Sadekov*  
MYOPIA IN THE POPULATION OF DONBASS:  
EFFECTS OF HEAVY METALS, MILITARY AND  
EPIDEMIC DISTRESS

*S.V. Grishchenko, V.S. Kostenko, S.S. Pravodelov,  
I.N. Basenko, D.V. Zyablitsev, D.R. Sadekov*  
HYGIENIC ASSESSMENT OF THE PATHOGENIC  
SIGNIFICANCE OF ENVIRONMENTAL XENOBIOTICS  
IN THE FORMATION OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY  
IN THE POPULATION OF THE DONETSK PEOPLE'S  
REPUBLIC

*E.A. Maylyan, P.A. Beskrovny, N.V. Ustinov, A.S. Klieber,  
N.S. Epifanov, I.V. Popov*  
ESTROGEN STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN  
WITH FEMORAL NECK FRACTURE

С ПЕРЕЛОМОМ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ.....56

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Е.В. Корж, С.М. Лепшина, Е.Г. Гуренко,  
М.А. Миндрол, Л.В. Лебедь, В.И. Мозговой*  
КАЗЕОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСОБЕННОСТИ  
ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОЕ  
НАБЛЮДЕНИЕ.....60

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*А.Р. Старова, А.А. Миронов, В.В. Скворцов,  
В.И. Панченко, А.А. Фастова*  
ДЕЙСТВИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 НА НЕРВНУЮ  
СИСТЕМУ.....64

*В.А. Бондаревский-Колотий*  
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ  
И ПРОФИЛАКТИКИ ВЛИЯНИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ.....71

*Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко,  
К.П. Павлюченко, Е.В. Мухина*  
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВ РОГОВИЦЫ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....77

*А.И. Бобровицкая, О.А. Лихобабина, Р.Ф. Махматов,  
Ю.В. Пошехонова, Л.А. Сухорукова, В.В. Сазонов*  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО  
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....83

### ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

*Д.Н. Тарасова, В.В. Скворцов,  
К.А. Дурноглазова, Е.М. Скворцова*  
ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ  
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА.....88

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ  
НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО-  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА  
«АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ  
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ».....93

### CASE OF PRACTICE

*E.V. Korzh, S.M. Lepshina, E.G. Gurenko, M.A. Mindrol,  
L.V. Lebed', V.I. Mozgovoy*  
CASEOUS PNEUMONIA: DIAGNOSTIC FEATURES,  
CLINICAL OBSERVATION

### SCIENTIFIC REVIEWS

*A.R. Starova, A.A. Mironov, V.V. Skvortsov,  
V.I. Panchenko, A.A. Fastova*  
THE EFFECT OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION  
SARS-COV-2 ON THE NERVOUS SYSTEM

*V.A. Bondarevskiy-Kolotii*  
HYGIENIC ASPECTS OF ASSESSMENT AND  
PREVENTION OF THE INFLUENCE OF BIOLOGICAL  
FACTORS IN MEDICAL INSTITUTIONS

*T.V. Oleinik, E.A. Mikhailchenko, K.P. Pavlyuchenko,  
E.V. Mukhina*  
OPTIMIZATION OF TREATMENT OF CORNEAL ULCERS  
(LITERATURE REVIEW)

*A.I. Bobrovitskaya, O.A. Likhobabina, R.F. Makhmutov,  
J.V. Poshekhonova, L.A. Sukhorukova, V.V. Sazonov*  
CLINICAL MANIFESTATIONS OF POSTCOVID  
SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:  
LITERATURE REVIEW

### LECTURES FOR DOCTORS

*D.N. Tarasova, V.V. Skvortsov, K.A. Durnoglazova,  
E.M. Skvortsova*  
PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PRACTICE  
GENERAL PRACTITIONER

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

УДК 614.21:33(477.62)

*Д.В. Зяблицев, Н.И. Котова*

**ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ 5S, КАК ПЕРВИЧНОГО ЭТАПА ВНЕДРЕНИЯ  
БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ**

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

*Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением  
и эпидемиологии*

**Реферат.** Работа посвящена вопросам повышения производительности труда, улучшения качества оказания медицинской помощи, комфорта и безопасности в производственном процессе медицинского персонала за счет внедрения несложного и малозатратного, с экономической точки зрения, инструмента бережливого производства – системы 5S. Представлена суть и структура системы 5S, преимущества ее использования для медицинского персонала, руководства медицинской организации и здравоохранения в целом. Даны рекомендации и последовательность действий при реализации каждого шага системы на конкретном рабочем месте медицинского персонала с учетом подготовительного этапа, упрощающего и ускоряющего внедрение системы 5S.

**Ключевые слова:** бережливое производство, система 5S, рабочее место, новая модель медицинской организации.

Деструктивные изменения в экономике и в социальной сфере Донецкой Народной Республики (ДНР) как последствия экономической, политической блокады и военной агрессии со стороны «новой» Украины предопределили запуск интеграционных процессов в российское пространство. С принятием республики в Российскую Федерацию (РФ) актуализировались вопросы ускорения ранее начатых процессов интеграции, изучения и имплементации опыта управления в условиях ограниченных финансовых ресурсов во всех отраслях народного хозяйства, в том числе в такой важной социальной сфере как здравоохранение.

В этой связи актуальным является изучение уникального опыта внедрения в системе здравоохранения РФ методов и принципов бережливого производства и эффективного использования ресурсов.

Стартовавший в октябре 2016 года по инициативе Управления по внутренней политике Администрации Президента РФ проект по совершенствованию системы оказания первичной медико-санитарной помощи «Бережливая поликлиника» запустил процесс преобразования медицинских учреждений, оказывающих населению помощь в амбулаторных условиях. Открытие проектов по улучшениям определили приоритетные направления работы и цели по совершенствованию процессов, направленных на повышение: удовлетворенности пациентов; доступности оказываемых услуг; эффективности и устранение существующих временных, финансовых и иных потерь; совершенствование организации рабочих мест, обеспечивающей безопасность и комфортность работы сотрудников [16], дали толчок развитию в РФ исследований и научных публикаций по вопросам бережливого производства и бережливых технологий.

Значительный вклад в развитие концептуальных основ бережливого производства внесли Е.Н. Яковлева [19], А.Ю. Демин и Ч.Р. Касимова [4], А.В. Метельская и Н.Н. Камынина [13]. Инструменты, методы и принципы бережливого производства и бережливых технологий отражены в работах Л.А. Валиуллиной, Е.А. Зайцевой [1], А.А. Курмангулова и соавторов [8, 9], М.А. Латынцевой [10], С.А. Леонова [11] и др. Вопросы оптимизации деятельности медицинских организаций рассмотрены в трудах В.А. Фенютиной, А.В. Бреусова [17], О.В. Демьяновой, А.А. Николаевой [5] и др. Механизмы создания ценности для пациента и удовлетворенности пациентов широко освещены в работах В.Р. Медведева [12], А.А. Соловьева,

---

© Д.В. Зяблицев, Н.И. Котова  
© Архив клинической и  
экспериментальной медицины, 2023

Н.В. Копысовой Н.В. [15] и др. В то же время, несмотря на значительно количество научных трудов, посвященных опыту внедрения «бережливого производства» в субъектах РФ и лечебных учреждениях определенных профилей, на сегодня отсутствуют работы, посвященные вопросам внедрения бережливого производства в систему здравоохранения ДНР.

Проведенный анализ публикаций показал, что одним из наиболее простых и легких для применения методов бережливого производства в лечебных учреждениях является метод организации рабочего места по системе 5S [18].

Система 5S определяет пять принципов продуманной организации рабочего места, при соблюдении которых, становится возможным извлечение максимальной выгоды из имеющихся ресурсов на конкретном рабочем месте и медицинской организации в целом. Основная идея системы 5S заключается в том, что все, поддающееся улучшению, должно быть улучшено. Таким образом, организация рабочего места должна рассматриваться как комплексный процесс, которым занимается непосредственно закрепленный за этим рабочим местом работник.

Международный и опыт медицинских учреждений РФ, реализующих концепцию бережливого производства, показывает, что 5S (как система наведения порядка, чистоты и укрепления дисциплины) позволяет практически без капитальных затрат повышать производительность работы, снижать уровень брака и травматизма, сокращать потери в процессе оказания медицинской услуги, такие как простои, нерациональные перемещения, излишние запасы, брак в работе. Также применение системы 5S позволяет создавать необходимые стартовые условия для внедрения в подразделении сложных и дорогостоящих производственных и организационных инноваций (например, внедрение новой медицинской технологии или новой системы мотивации работников) и обеспечивать их высокую эффективность – в первую очередь за счет радикального изменения отношения работников к рабочему процессу. Система предусматривает вовлечение всего коллектива в регулярную деятельность по наведению порядка, чистоты и укреплению дисциплины на рабочем месте [7].

## Методы исследования

Пять принципов системы 5S реализуются на рабочем месте медицинского персонала в виде соответствующих пяти шагов, последовательное выполнение которых позволяет быстро внедрить и поддерживать работу системы. Именование этих шагов происходит от японских слов: seiri – сортировка, seiton – соблюдение порядка, seisō – содержание в чистоте, seiketsu – совершенствование, shitsuke – стандартизация. На каждом шаге выполняются определенные мероприятия, содержание которых должно соответствовать логике и особенностям организации рабочего процесса на конкретном рабочем месте.

Первый шаг системы 5S предполагает сортировку всех предметов, материалов и документов, используемых в рабочем процессе, на три категории: необходимые, ненужные срочно и ненужные. Для определения критерия нужности предмета часто применяют временной показатель (частота использования) [2, 14]. Под необходимыми предметами понимаются только те, которые требуются для выполнения текущего рабочего процесса. При этом следует придерживаться принципа минимального количества необходимого оснащения для организации рабочего процесса (бумажные бланки, канцелярские принадлежности, медицинские материалы и т.д.) [9]. Ненужные срочно – это те предметы, которые требуются в рабочем процессе редко, либо для специфических действий время от времени. Ненужные предметы, соответственно, никак не используются в рабочем процессе и требующие удаления. Их нахождение на рабочем месте приводит к потерям, порождающим ошибки, дефекты, брак и травмы [3]. В тех случаях, когда возникают проблемы с классификацией предметов на ненужные срочно и ненужные следует воспользоваться общепринятой методикой организации зоны для временного хранения таких предметов («Зона карантина»), которая позволит принять отложенное решение о целесообразности их нахождения в рабочем пространстве медицинского персонала. «Зона карантина» обозначается цветовой маркировкой красного цвета и соответствующей информационной табличкой. Сами предметы также могут отмечаться красными метками или ярлыками с указанием информации о том, кто разместил данный предмет в «Зоне карантина», когда использовался предмет в последний раз, а также рекомендации по последующему его применению [6]. При размещении в «Зоне карантина» документации следует принимать во внимание законодательство РФ и локальные нормативно-пра-

вовые акты медицинской организации, регламентирующие сроки хранения рабочих документов всех видов (бланки, отчеты, журналы, ведомости и т.п.) независимо от их нужности/ненужности. Поскольку в рабочем пространстве медицинского персонала входит, помимо непосредственно рабочего места, все примыкающее к нему, следует уделить особое внимание при удалении ненужных предметов на: коридоры, проходы, углы; пространство за оборудованием, стойками, перегородками и т.д.; пространство вдоль стен, рядом с колоннами, под лестницами. Данный шаг не требует финансовых затрат, а потому является не только возможным, но и необходимым для внедрения в учреждениях здравоохранения ДНР.

Второй шаг системы 5S предполагает соблюдение порядка на рабочем месте медицинского персонала. Все предметы в рабочем пространстве, определенные на предыдущем шаге как нужные, должны быть размещены таким образом, чтобы максимально снизить время их поиска медицинским персоналом и/или пациентами, а также соответствовать более безопасному их применению. Для нахождения оптимального места для нужного предмета можно воспользоваться проведением опроса медицинского персонала, закрепленного за данным рабочим местом, а также наблюдением за деятельностью работника с проведением хронометража его действий и перемещений при помощи инструмента бережливых технологий – диаграммы-спагетти. Эти методики позволят создать карты рационального размещения всех элементов рабочего пространства и их применения. Рациональное размещение предусматривает применение средств визуализации, таких как: маркировка, разметка, оконтуривание, цветовое кодирование, информационные стенды. Также следует придерживаться следующего правила: любой сотрудник должен за 30 секунд найти нужный предмет или вернуть предмет на его место за это же время [6]. Применение этих средств позволит стандартизировать работу на рабочих местах, особенно в условиях их посменного использования и будет способствовать быстрой адаптации новых сотрудников к рабочему процессу. Разумеется, карта рационального размещения всех элементов рабочего пространства не должна противоречить действующим санитарно-эпидемиологическим нормам. Таким образом, при внедрении этого шага системы 5S в учреждениях здравоохранения ДНР на первом этапе возникнут затраты времени на проведение хронометражных наблюдений, которые впоследствии ком-

пенсируют оптимизацией и эффективной организацией рабочих процессов и работы персонала соответствующих подразделений.

Третьим шагом системы 5S является содержание в чистоте рабочего пространства основанное, в первую очередь, на соответствии требованиям санитарно-эпидемиологических нормативов в периодичности проведения влажной уборки в различных помещениях медицинской организации. На этом шаге также следует уделить внимание проверке исправности оборудования. В случае выявленных нарушений работоспособности следует немедленно обратиться в соответствующие службы. То есть, содержание в чистоте – это не только поддержание порядка и чистоты, но и регулярная проверка рабочих зон и оборудования, что позволит обеспечить безопасность и комфорт на рабочем месте медицинского персонала. Конечно, внедрение данного шага системы 5S требует ежедневных затрат времени на выполнение соответствующих функций, но при этом обеспечиваются качественные показатели, влияющие на оказание медицинской помощи: отсутствие грязи, способствующей развитию бактерий и инфекций; исправность оборудования.

Сутью четвертого шага системы 5S является стандартизация – создание общедоступных, понятных и запоминающихся стандартов, в которых закреплены все рациональные изменения, достигнутые на предыдущих трех шагах. В стандартах отражаются изменения в использовании всех элементов рабочего пространства: размещение предметов и их маркировка, обслуживание оборудования, учет документации и т.п. Стандарты разрабатываются с целью организации деятельности медицинского персонала таким образом, чтобы вне наличия контроля со стороны руководства персонал мог осуществлять ежедневную работу без отката к ситуации «хаоса» до системы 5S, основная сложность внедрения которой заключается в неизбежном столкновении со старыми привычками сотрудников. Здесь на помощь придет прием по подготовке фотографий рабочего пространства до и после реализации первых трех шагов системы 5S. Эти снимки будут мотивировать сотрудников придерживаться новых правил организации рабочего процесса [6]. Внедрение данного шага системы 5S в систему здравоохранения ДНР потребует незначительных финансовых затрат на размещение наглядной информации, но позволит стандартизировать процессы и работу персонала, что в целом обеспечит сокращение потерь времени.

Заключительный, 5-й шаг системы 5S предполагает совершенствование идей, стандартов, правил работы и поддержания чистоты на рабочем месте, достигнутых на предыдущих шагах. Основная задача этого шага состоит в обеспечении условий, при которых у медицинского персонала возникает желание совершенствовать достигнутые результаты, поскольку поддержание порядка, дисциплины, комфорта и безопасности на рабочем месте приносит большую ценность, нежели их отсутствие. Совершенствование – это личная инициатива медицинского персонала, поддержать которую, есть важная задача руководства. Руководители всех уровней медицинской организации должны принимать участие в реализации всех шагов системы 5S: выделять время для встреч с медицинским персоналом, обсуждать план реализации каждого шага, предоставлять соответствующие полномочия сотрудникам, контролировать ход реализации внедрения системы 5S, поощрять успехи и достижения отдельных работников. Хорошей практикой будет размещение плакатов с описанием шагов 5S в кабинетах медицинского персонала, лозунгов, напоминающих о необходимости внедрения 5S, рассылок по электронной почте, содержащих информацию о процессе и результатах внедрения системы, проведение конкурсов по 5S в номинациях «Лучшее рабочее место», «Лучшее отделение» и т.п. Внедрение этого шага системы 5S в систему здравоохранения ДНР обеспечивает мотивирование персонала на улучшение и совершенствование всех процессов в медицинском учреждении, в том числе в части сокращения потерь времени, финансовых, ресурсных затрат, что будет способствовать повышению эффективности их деятельности и качества оказываемых медицинских услуг.

### **Результаты и обсуждение**

Следует отметить, что внедрение системы 5S в медицинской организации требует крайне низких финансовых затрат, что является несомненным плюсом в условиях текущей ситуации в ДНР.

Для контроля внедрения системы 5S следует воспользоваться проверочным листом оценки соответствия рабочего места системе 5S, размещенным в методических рекомендациях Министерства здравоохранения (МЗ) РФ, в котором учитываются и оцениваются критерии соответствия на каждом шаге внедрения системы, причем переход к реализации следующего шага воз-

можен только при оценке текущего шага на 83% и более [7].

В целях ускорения, минимизации усилий и временных затрат на внедрение системы 5S нами рекомендуется осуществить подготовительный шаг в организации этого процесса. Задачи этого «нулевого» шага: определить среди медицинского персонала лидера проекта внедрения; определить целевые зоны, с которых начнется внедрение системы; сформировать и обучить команды по внедрению, состоящие из работников целевых зон; обозначить целевые сроки внедрения системы, сформировать бюджет; сделать фотофиксацию состояния целевых зон до начала внедрения; создать инфоцентр для размещения актуальной информации о ходе внедрения системы, определить целевые показатели, продумать систему поощрений для передовиков внедрения. Также, важным является донести идею всем участникам проекта, что внедрение системы 5S – это не способ навести порядок на рабочем месте, а способ устранить потери, повысить производительность, качество и безопасность труда.

Преимущества от внедрения системы 5S затрагивают не только непосредственно работника на конкретном рабочем месте, но и оказывают положительный эффект на деятельность всей медицинской организации в целом, а значит, и на состояние здравоохранения республики. Среди преимуществ внедрения системы 5S для медицинского персонала можно выделить: поддержание порядка и чистоты на рабочем месте; устойчивость к возврату к начальному захламлению; снижение утомляемости за счет минимизации перемещений, поиска предметов и ожидания; повышение мотивации выполнять свою работу. Преимущества для руководителя медицинской организации: повышение производительности труда в организации за счет увеличения скорости выполняемых заданий и снижения количества ошибок персонала; улучшение психологического климата в коллективе; взаимозаменяемость сотрудников и легкая адаптация к рабочему процессу новых работников. Преимущества для медицинской организации: увеличение качества оказания услуг населению; сокращение количества дефектов в оказании медицинских услуг по причине ошибок персонала; снижение травматизма и возникновения несчастных случаев в производственном процессе; экономия ресурсов организации на меры по оптимизации производственного процесса. При внедрении системы 5S и реализации в медицинских организациях ДНР концепции

бережливого производства, в условиях переходного периода и необходимости полной интеграции в законодательное поле РФ, может возникнуть множество методических и организационных вопросов. В этой связи в сентябре 2023 г. МЗ РФ организовано обучение по дополнительной профессиональной образовательной программе повышения квалификации «Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения на основе принципов бережливого производства» работников двух федеральных медицинских учреждений, расположенных на территории ДНР: федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» МЗ РФ и федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» МЗ РФ. Данное мероприятие является первым этапом на пути внедрения бережливого производства и бережливых технологий в систему здравоохранения республики, которое позволяет обеспечить обучение широко круга руководителей и работников медицинских учреждений нового субъекта Российской Федерации с целью последующего их применения в своих учреждениях.

*D.V. Zyablitshev, N.I. Kotova*

#### THE 5S SYSTEM APPLICATIONS AS THE PRIMARY STAGE OF THE LEAN MANUFACTURING INTRODUCTION INTO THE DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC HEALTHCARE SYSTEM

**Abstract.** *The article is devoted to the issues of increasing labor productivity, improving the quality of medical care, comfort and safety in the production process of medical personnel through the introduction of an uncomplicated and low-cost, from the economic point of view, lean production tool – the 5S system. The essence and structure of 5S system, advantages of its use for medical personnel, management of medical organization and healthcare in general are presented. Recommendations and sequence of actions are given when implementing each step of the system at a particular workplace of medical personnel, taking into account the preparatory stage that simplifies and accelerates the implementation of the 5S system.*

**Key words:** *lean manufacturing, 5S system, workplace, new model of medical organization.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Валиуллина Л.А., Зайцева Е.А. Внедрение принципов бережливого производства в систему здравоохранения ХМАО

- Югры // Вестник Сургутского государственного университета. – 2017. – Т.2, №16. – С. 33-36.
2. ГОСТ Р 5906–2016. Бережливое производство. Организация рабочего пространства (5S). – М.: Стандартинформ, 2017. – 10 с.
  3. Дао Toyota: 14 принципов менеджмента ведущей компании мира / Джеффри Лайкер; Пер. с англ. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2005. – 200 с.
  4. Демин А.Ю., Касимова Ч.Р. Концепция бережливого производства в здравоохранении: проекты и перспективы // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. – Пенза: Наука и просвещение, 2019. – С. 188-190.
  5. Демьянова О.В., Николаева А.А. Сокращение времени оказания медицинской помощи в приемно-диагностическом отделении // Развитие территорий. – 2019. – Т.1, №15. – С. 45-48.
  6. Ивашинников А.В., Няму А.М., Шуплецова В.А. Бережливое производство в здравоохранении. – Тюмень: РИЦ «Ай-векс», 2019. – 180 с.
  7. Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В. и др. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (3-е издание с дополнениями и уточнениями). Методические рекомендации. – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023. – 146 с.
  8. Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Исакова Д.Н., Решетникова Ю.С. Основные методы и инструменты бережливого производства в здравоохранении // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т.25, №2. – С. 44-50.
  9. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Фролова О.И., Брынза Н.С. Особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – №26(2). – С. 140-149.
  10. Латынцева М.А. Совершенствование качества оказания медицинских услуг на основе применения инструментов бережливого производства // Вестник Сибирского университета потребительской кооперации. – 2019. – Т.2, №28. – С. 71-76.
  11. Леонов С.А. Управление медицинской организацией на принципах бережливого производства // Формирование конкурентной среды, конкурентоспособность и стратегическое управление

- предприятиями, организациями и регионами. – Пенза, 2018. – С. 116-121.
12. *Медведева В.Р.* Механизм создания ценности для пациента в процессе оказания медицинской услуги: бережливый подход // Управление устойчивым развитием. – 2018. – Т.6, №19. – С. 17-24.
  13. *Метельская А.В., Камынина Н.Н.* Развитие концепции «бережливой поликлиники» // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – №28(спецвыпуск). – С. 785-790.
  14. *Оно Т.* Производственная система Тойоты: уходя от массового производства. – М.: Изд-во ИКСИ, 2012. – 192 с.
  15. *Соловьев А.А., Копысова Н.В.* Удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта "Бережливая поликлиника" в Томской области // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т.33, №4. – С. 154-157.
  16. Федеральный проект "бережливая поликлиника". Применение методов бережливого производства в медицинских организациях. Открытие проектов по улучшениям: Методические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом». – М., 2017 – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/561183958>.
  17. *Фенютина В.А., Бреусов А.В.* Оптимизация деятельности медицинских организаций путем внедрения бережливого производства // Инновации и инвестиции. – 2019. – №6. – С. 354-358.
  18. *Штайн Э.* Философия Lean. Бережливое производство на работе и дома. – «АБ Пабблишинг Трейд», 2014. – 27 с.
  19. *Яковлева Е.Н.* Концепция бережливого производства в здравоохранении // Аллея науки. – 2019. – Т.12, №39. – С. 380-385.

<sup>1</sup>Т.В. Мироненко, <sup>2</sup>Д.И. Карпушин**К ВОПРОСУ О КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ АВТОНОМНОЙ НЕВРОПАТИИ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**<sup>1</sup>Московский медицинский университет «Реавиз», Россия  
Кафедра неврологии<sup>2</sup>ГУ «Луганская городская клиническая многопрофильная больница №1» ЛНР

**Реферат.** Целью работы явилось определение особенностей клинического течения и ранней диагностики кардиальной автономной невропатии у пациентов с сахарным диабетом второго типа на основании анализа данных клинико-неврологического и инструментального обследования. Пациенты были распределены на две группы: сорок человек с сахарным диабетом без признаков кардиальной автономной невропатии и сто особ, имеющих проявления автономной невропатии сердца. В результате исследования выявили, что автономные диабетические невропатии зависят от длительности сахарного диабета и его типа течения, они сопряжены с другими осложнениями заболевания, такими как полиорганная дисфункция, полиневропатия, энцефалопатия, нейрососудистые нарушения. Скрининг кардиальной автономной невропатии всегда необходим при стратификации сердечно-сосудистого риска у больных с сахарным диабетом. Симптомы кардиальной автономной невропатии не всегда имеют четкую ярко выраженную клиническую картину, что приводит к поздней диагностике и несвоевременно начатому лечению.

**Ключевые слова:** кардиальная автономная невропатия, сахарный диабет, клиника, диагностика.

Сахарный диабет (СД) относят к наиболее распространенным заболеваниям эндокринной системы. Это связано не только с постоянным ростом данной патологии в мире, но и высокой частотой его осложнений со стороны нервной, сосудистой систем, внутренних органов [1, 11, 30].

Среди частых неврологических осложнений СД, по праву, считают диабетическую полиневропатию, связанную с многочисленными морфоструктурными изменениями в периферических, вегетативных нервных волокнах, нейронах головного мозга, эндотелии сосудистой стенки.

Если вопросы патогенеза, клиники, диагностики диабетической полиневропа-

тии изучены достаточно глубоко, то диабетической автономной невропатии (ДАН) не уделяется должного внимания со стороны практикующих врачей [20, 29]. Тем не менее, именно эта форма неврологических осложнений встречается достаточно часто и составляет при СД 1 типа – 31-75%, а при СД 2 типа – 16-20% случаев [12, 15, 33].

Прогностически неблагоприятной формой ДАН, развившейся при СД, является кардиальная автономная невропатия (КАН), которая наблюдается у 20-50% больных [3, 16, 21]. По мнению многих исследователей, КАН нередко проявляется нарушениями сердечного ритма, безболевой ишемией миокарда, синдромом внезапной смерти, постоянной тахикардией, формированием «фиксированного ритма», неадекватной реакцией на антиаритмические лекарственные препараты, ортостатической гипотензией, артериальной гипертензией в горизонтальном положении и др. [23, 25, 32].

КАН сопровождается нарушением вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с СД и возрастает по мере прогрессирования основного заболевания и связанной с ней, ангиопатией, что определяется рядом исследователей как «феномен раннего старения регуляторных систем» [6].

Клинические особенности коронарной патологии при СД 2 типа сформулированы И.И. Дедовым и М.В. Шестаковой (2002) [5]. К их числу относят атеросклеротическое поражение коронарных артерий; высокую частоту безболевых (немых) форм хронической и острой коронарной недостаточности с высоким риском внезапной смерти.

Кроме того, КАН характеризуется частыми постинфарктными осложнениями в виде кардиогенного шока, застойной сер-

---

© Т.В. Мироненко, Д.И. Карпушин

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

дечной недостаточности, нарушений сердечного ритма; высокой постинфарктной летальностью.

Следует обратить внимание и на то, что клинические проявления КАН довольно часто «маскируются» другими сердечно-сосудистыми заболеваниями или протекают параллельно, что, несомненно, представляет обоснованные диагностические трудности. В этой связи, можно предположить, что появление таких клинических признаков как стойкая тахикардия, резистентная к назначению бета-адреноблокаторов, удлинение интервала Q-T на ЭКГ, снижение ВСП; ортостатическая гипотензия; нарушения вариабельности артериального давления (АД) в ночное время косвенно свидетельствуют о формировании КАН [8].

По данным литературных источников, клиническая рубрификация КАН различна и характеризуется стадийностью своего развития. Существует доклиническая стадия заболевания, в которой преобладают субъективные симптомы над объективными, она диагностируется как ишемическая болезнь сердца ИБС.

В клинической стадии КАН выделяют 3 степени тяжести – легкую, среднюю и тяжелую. Легкая степень тяжести проявляется диастолической дисфункцией миокарда без нарушения центральной гемодинамики (снижение ВСП в покое и во всех тестах без нарушений регуляции АД).

Средняя степень тяжести невропатии характеризуется признаками нарушений центральной гемодинамики (снижение ВСП во всех пробах и нарушение регуляции АД при нагрузочных тестах). Наконец, выраженную степень тяжести КАН отличает наличие у пациентов фиксированного пульса с тахикардией покоя, частые пароксизмы ортостатической гипотензии [26].

Наряду с автономной невропатией сердца, существуют и другие формы ДАН. Так, гастроинтестинальная форма ДАН встречается довольно часто, но также, как и КАН, представляет сложности в дифференциации с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Гастропарез является частным проявлением ДАН и сопровождается полиморфными, неспецифическими признаками диспепсии, такими как быстрое насыщение, вздутие живота, тошнота, рвота, боли в животе [18, 22]. Возможно асимптомное течение гастропареза или несоответствие клиники степени его выраженности [24].

Патофизиологические механизмы раз-

вития гастропареза при СД, как и других форм автономных невропатий, связаны с демиелинизацией вегетативных волокон блуждающего нерва, дисбалансом симпатико-парасимпатического равновесия, следствием последнего являются наблюдаемые у пациентов моторно-эвакуаторные расстройства со стороны пищевода (дисфагия, изжога), желудка (гастропарез), кишечника (синдром раздраженного кишечника или гипотония), желчного пузыря (дискинезия, холестаза).

Кроме того, у пациентов с гастроинтестинальной формой ДАН возможны и другие клинические проявления – тошнота, ощущение переполнения желудка после приема пищи, рвота, потеря массы тела [4, 10, 13].

При диабетической энтеропатии возникает частая дефекация до 15-20 раз в сутки и ночная диарея. Вполне логичным является тот факт, что на фоне гастроинтестинальной формы ДАН легко развиваются и органические изменения в стенке желудка, кишечника – эзофагит, гипоацидные гастриты, язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, дисбактериоз, недержание кала и другие проявления [28, 34].

Выявление гастроинтестинальной формы на ранних стадиях ДАН возможно, но это требует целенаправленной диагностики. Отмечена диагностическая информативность сцинтилляционной гамма-камеры МВ 9200, оснащенной ЭВМ «Микросегамс» (Венгрия), интрагастральной pH-метрии (аппарат «АГМИ-01», «Исток-система», Фрязино, Московская область) для исследования скорости эвакуации пищи из желудка, его кислотообразующей функции [35].

Урогенитальная форма ДАН, по данным литературы, диагностируется чаще, чем гастроинтестинальная, в связи с измененной регуляцией тонуса мочевого пузыря. У пациентов с гиперсимпатикотонией сфинктерные расстройства выражаются затрудненным мочеиспусканием, при парасимпатикотонии, напротив, возникает слабость детрузора и неудерживание мочи [2, 17].

Нарушения мочеиспускания у пациентов с урогенитальной формой ДАН нередко сопровождаются половыми расстройствами – бесплодием, сухостью влагалища, аноргазмией у женщин, эректильной дисфункцией, ретроградной эякуляцией у мужчин [14, 27].

При СД описаны и редко диагностируемые формы ДАН – судомоторная, респи-

раторная, офтальмическая. Судомоторные нарушения при ДАН проявляются снижением потливости стоп и ладоней, которые довольно часто сочетаются с компенсаторным центральным гипергидрозом. Пациенты часто жалуются на профузную потливость головы и шеи, которая иногда провоцируется приемом пищи [9, 31].

Респираторная форма ДАН характеризуется эпизодами апноэ, гипервентиляцией легких, снижением выработки сурфактанта [19]. При ДАН может изменяться автономная иннервация мышц зрачка, что приводит к уменьшению его диаметра, снижению спонтанных осцилляций, нарушению зрения в темноте (замедленная адаптация), возможны диплопия, симптоматическая гемералопия.

Одним из наиболее опасных вариантов ДАН является асимптомная гипогликемия, приводящая к развитию гипогликемической комы вследствие дисрегуляции секреции катехоламинов [20, 29].

Учитывая системность поражения нервной ткани и многообразие клинических проявлений ДАН, процесс ее первичной диагностики представляется весьма затруднительным.

Можно считать, что наиболее обоснованным в ранней диагностике ДАН является подтверждение признаков имеющейся у пациентов вегетативной дисфункции. Например, обязательный суточный мониторинг сердечного ритма и АД позволяют системно оценивать состояние регулирующих систем, уровень их функционирования и сохранность функциональных резервов организма (резервов адаптации) при СД [35].

При этом, наиболее информативным методом остается спектральный анализ показателей ВСП с оценкой таких показателей как: ULF ( $\text{мс}^2$ ) – ультранизкочастотный компонент спектра (ULF – ultra low frequency) – волны до 0,0033 Гц; VLF ( $\text{мс}^2$ ) – сверхнизкочастотная составляющая спектра (VLF – very low frequency), гуморально-метаболическая – 0,0033-0,04 Гц; LF ( $\text{мс}^2$ ) – низкочастотный компонент спектра (LF – low frequency) – волны 0,04-0,15 Гц (симпатический); HF ( $\text{мс}^2$ ) – высокочастотная составляющая спектра (HF – high frequency) – волны от 0,15 до 0,40 Гц (парасимпатический). Для оценки уровня регуляции и преобладающего типа могут быть использованы индексы вагосимпатического баланса (LF/HF) и централизации – (LF+VLF)/HF.

На конференции в Сан-Антонио (1998) в качестве стандарта для ранней субкли-

нической диагностики КАН были приняты тесты (5 стандартных тестов по Ewing) [26]:

- изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в одну минуту) – разница между минимальной и максимальной ЧСС (на вдохе и на выдохе) в 10 ударов и менее – нарушение парасимпатической иннервации сердца (норма >15);

- тест Вальсальвы – в норме при повышении внутрилегочного давления (поддержание давления в спирометре на уровне 40 мм рт.ст. в течение 10-15 секунд) ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. Проба отрицательна или отношение величины максимального R-R-интервала в первые 20 секунд после пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы менее 1,20 – признаки КАН;

- тест Шелонга (ортостатическая проба) – снижение систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. в течение 10 минут – наличие КАН с нарушением симпатической иннервации (норма <10 мм рт.ст.);

- тест 30:15 – отношение 15-го R-R интервала к 30-му с начала перехода в вертикальное положение при ортопробе ниже 1,0 – диагностический критерий КАН (норма >1,04);

- проба с изометрической нагрузкой – повышение ДАД (при сжатии динамометра в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки) менее чем на 10 мм рт.ст. – КАН с недостаточной симпатической иннервацией (норма >16 мм рт.ст.).

На совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии (1996) были выработаны единые стандарты для анализа ВРС. Классическим проявлением КАН считается снижение ВРС. И.В. Бабунц и соавт. (2005) на основе показателей суточного мониторинга сердечного ритма предложили в качестве признаков диабетической кардиальной невропатии считать, снижение мощности волн HF, LF, показателя суммарной мощности спектра TF с сохранением отношения LF/HF, снижение всех показателей временного анализа, повышение индекса напряжения и амплитуды моды.

Для выявления ранних доклинических признаков КАН предложены 5 стандартных тестов (Ewing), которые диагностируют снижение ВСП (ЧСС) во время глубокого дыхания, удлинение интервала QT, временно сопровождающееся тахикардией в покое, нарушение толерантности к

физической нагрузке и снижение чувствительности к барорефлексу с последующим нарушением регуляции АД и ортостатической гипотонией [10, 11].

Высокой информативностью обладает метод суточного мониторинга АД (СМАД), который традиционно включает определение 4 групп основных индексов. Это средние значения медианы, моды измерений АД; сравнительные оценки среднеарифметических и средне-интегральных показателей; индексы нагрузки давлением – индекс времени и индекс площади, показатели суточного ритма АД, показатели variability АД. Информативность СМАД в диагностике КАН полностью подтвердилась в исследовании EURODIAB.

Для первичной диагностики КАН используют такие показатели как измерение скорректированного интервала QT и дисперсию интервала QT, метод радионуклидного сканирования адренергических нейронов миокарда с метайодбензилгуанидином (участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах) [5, 7].

Таким образом, изложенный выше материал красноречиво свидетельствует о том, что СД является заболеванием, вызывающим универсальную нейропатию, связанную с поражением не только периферического нейро-моторного аппарата, но и вегетативных образований внутренних органов и систем с полиморфными клиническими проявлениями, диагностика которых сложна, затруднительна по времени и требует дальнейших исследовательских работ.

В этой связи нами были проведены и систематизированы собственные клинические наблюдения, которые приводятся в качестве иллюстративного материала.

Целью настоящей работы явилось определение особенностей клинического течения и ранней диагностики КАН у пациентов с СД 2 типа на основании анализа данных клинико-неврологического и инструментального обследования.

### Методы исследования

Было проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 140 пациентов с СД 2 типа (48 мужчин, 91 женщина), средний возраст которых составил  $55,1 \pm 4,9$  лет, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУ «ЛГ-КМБ №1» ЛНР. Давность СД у обследованных варьировала от 5 до 11 лет (средний показатель –  $6,1 \pm 3,9$  лет), а уровень глики-

рованного гемоглобина (HbA1c) в среднем составил  $9,4 \pm 2,1\%$ .

Все пациенты были распределены на 2 группы: в состав I группы вошли 40 человек с СД без признаков КАН и II группу составили 100 особ, имеющих клинические проявления автономной невропатии сердца.

30 пациентов аналогичного возраста с СД 1 типа без признаков автономной невропатии рассматривались как группа сравнения.

В процессе наблюдения за пациентами были использованы следующие методы исследования – клинико-неврологические, вегетативные ЭКГ-тесты, дыхательная проба, проба Вальсальвы, ортостатическая, кардиоинтервалография, инструментальные – ЭЭГ, ЭХО-КС, УЗИ сосудов шеи, головы, статистические.

Оценка вегетативных тестов проводилась по 4 основным критериям, выделенным D.E.Wing, 2005. I критерий – отсутствует поражение сердца, при условии, когда результаты всех тестов отрицательные; II – начальное поражение, когда результаты 1 теста положительные; III – несомненное поражение, при условии, что 2 теста положительные и IV критерий – грубое поражение сердца, в тех случаях, когда результаты всех тестов были положительными.

### Результаты и обсуждение

У пациентов 1 группы отсутствовали клинические признаки автономной невропатии сердца, вместе с тем имели место такие осложнения СД как ретинопатия (38%), нормоальбуминурия (36%), полиневропатия (58%). Среди неврологических расстройств у пациентов данной группы наблюдались психовегетативный синдром (повышенная раздражительность, тревожность, диссомнии, нестабильность АД), легкое снижение когнитивных функций.

У обследуемых 2-й группы присутствуют клинические признаки КАН, чаще встречались иные осложнения СД – ретинопатия (52%), нормоальбуминурия (23%), полиневропатия (70%). Были более выражены и полиморфные неврологические нарушения – психовегетативный синдром, умеренное снижение когнитивных функций, рассеянная церебральная микросимптоматика (слабость акта конвергенции, асимметрия лицевой иннервации, положительные рефлекс орального автоматизма, анизорефлексия, дискоординация), эпизоды ОНМК (транзиторные ишемические атаки, лакунарные инсульты).

Результаты проведенных вегетативных ЭКГ-тестов у пациентов обеих групп оказались неравнозначными. Отсутствие вегетативных расстройств констатировали у 29% больных I группы. Начальные проявления КАН установлены у 18% больных, причем они преобладали во II группе обследуемых и составили 11% случаев, а в I группе, соответственно – 7%. Критерий «несомненная» КАН встречался чаще, у 27% больных из обеих групп, составив во II – 21% и 6% случаев в I группе. Наконец, критерий «грубые проявления» КАН диагностирован у 26% пациентов только II группы и в целом, частота случаев КАН с учетом вегетативных критериев оказалась высокой, составила 72% случаев.

Регистрация биоэлектрической активности головного мозга определила изменения неспецифические, диффузные, отражающие реакцию головного мозга на стойкие метаболические, гипоксические изменения в организме, обусловленные СД, дисфункцией работы внутренних органов, изменением общей и церебральной гемодинамики.

По данным ЭЭГ были установлены следующие изменения электрогенеза мозга: понижение биоэлектрической активности головного мозга (соответственно группам исследования – 10% и 43%); сглаженность региональных различий (9%, 36%); недостаточная выраженность  $\alpha$ -ритма, уменьшение  $\alpha$ -индекса на 25% (7%, 31%); преобладание низковольтной частотной активности (5%, 27%); четко выраженный  $\beta$ -ритм занимает >30% (3%, 27%); острые волны малого вольтажа (6%, 29%); «плоский тип ЭЭГ по И. Жирмунской» (4%, 30%).

Показатели внутримозговой гемодинамики у обследуемых пациентов обеих групп констатировали присутствие атеросклеротических изменений в экстракраниальных сосудах, увеличение скорости кровотока в общей сонной артерии (табл. 1).

Результаты проведенной эхо-кардиографии позволили, в определенной степени, верифицировать признаки КАН у пациентов основных групп по наличию таких структурных изменений со стороны сердца как увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и объемных параметров сердца (табл. 2).

Таким образом, КАН является одним из наиболее опасных осложнений СД. Симптомы этого осложнения не всегда имеют четкую и ярко выраженную клиническую картину, что приводит к поздней диагностике и несвоевременно начатому лечению.

ДАН зависят от длительности СД и его типа течения, они сопряжены с другими осложнениями заболевания, такими как полиорганная дисфункция, полиневропатия, энцефалопатия, нейрососудистые нарушения.

**Таблица 2.**

Морфо-структурные изменения сердца по данным ЭХО-КС у пациентов с СД

Исследуемые показатели	I группа (n=40)	II группа (n=100)	Контроль (n=30)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	1,00±0,02	1,10±0,016*	0,99±0,02
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	0,96±0,01	0,99±0,03*	0,930±0,016
Масса миокарда ЛЖ (г)	193,3±3,73**	158,6±6,3**	89,10±2,48
Объемные параметры (ФВ) сердца (%)	60,70±1,71	33,20±2,75**	61,90±1,92

Примечание: \* – достоверность результатов по отношению к контролю при  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

**Таблица 1.**

Показатели УЗДГ у пациентов с ДАНС

Исследуемые показатели	I группа (n=40)		II группа (n=100)		Контроль (n=30)
ТИМ (мм)	справа 1,20±0,20*	слева 1,17±0,19*	справа 1,29±0,18**	слева 1,24±0,17**	1,10±0,14
Диаметр ОСА (мм)	справа 7,06±0,79	слева 7,02±0,75	справа 6,80±0,76*	слева 6,93±0,62	7,00±0,75
V кровотока ОСА (м/сек)	справа 0,43±0,12	слева 0,44±0,12	справа 0,48±0,12*	слева 0,45±0,10*	0,40±0,08
Стеноз ОСА (%)	справа 7 (27%)	слева 6 (35%)	справа 9 (32%)	слева 8 (27%)	-

Примечание: ТИМ – толщина слоя интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, \* – достоверность результатов по отношению к контролю при  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Скрининг КАН всегда необходим при стратификации сердечно-сосудистого риска у больных СД.

*T.V. Mironenko, D.I. Karpushin*

#### ABOUT THE QUESTION OF CLINIC, DIAGNOSTIC AUTONOMIC NEUROPATHY OF PEOPLE, WHO SUFFERED FROM TYPE II DIABETES MELLITUS

**Abstract.** *The main idea of work was determining the features of clinical picture and course of early diagnostic cardiac autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus according to analyses data of clinical, neurological and instrumental examination. Patients were divided into two groups: forty people who have got diabetes mellitus without any signs of autonomic neuropathy, and one hundred people who have it. The results of the study showed that autonomic neuropathy related to time duration of diabetes mellitus and its type. They are interfacing with other complicating disease like a multisystemic dysfunction, polyneuropathy, encephalopathy and neurovascular disorders. Screening of cardiac autonomic neuropathy always need for stratifications cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. Symptoms of cardiac autonomic neuropathy not always have clearly expressed clinical picture that cause late diagnostic and untimely started treatment.*

**Key words:** *cardiac autonomic neuropathy, diabetes mellitus, diagnostics, clinical picture.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмадулина Г.И., Курникова И.А. Взаимосвязь функционального состояния желудка с лабильным течением диабета и реабилитационными возможностями организма пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В кн.: Инновационные технологии в эндокринологии / Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. М., – 2017. – С. 75-76.
2. Бирюкова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую невропатию // Медицинский совет. – 2018. – №4. – С. 48-52.
3. Бондарь И.А., Королева Е.А., Чудинова О.Г. Влияние диабетической автономной невропатии на ремоделирование миокарда при сахарном диабете 1 типа // Сахарный диабет. – 2011. – №2 – С. 49-52
4. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – С. 14-390.
5. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. Сахарный диабет. – 2017. – №20 (Suppl. 1). – С. 1-121.
6. Кузнецова И.А., Курникова И.А., Климентьева Г.И. Феномен раннего старения регуляторных систем // Фундаментальные исследования. – 2012. – №2-1. – С. 71-75.
7. Курникова И.А., Чернышова Т.Е., Гурьева И.В. Морфофизиологический индекс и показатели вегетативной регуляции сердечного ритма в оценке эффективности медицинской реабилитации больных сахарным диабетом // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – №1. – С. 19-22.
8. Лаврова Е.А., Дианов О.А., Гнусаев С.Ф. Вариабельность суточной гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной невропатии у детей // Педиатрия. – 2017. – №96(3). – С. 69-74.
9. Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // РМЖ. – 2018. – №6(12). – С. 787-801.
10. Чернышова Т.Е. и др. Диабетическая невропатия (патогенез, диагностика, лечение): учебное пособие для слушателей кафедр послевузовского и дополнительного профессионального образования. – М., 2005. – 108 с.
11. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2014. – 1072 с.
12. Antonelli Incalzi R., Fuso L., Pitocco D. et al. Decline of neuroadrenergic bronchial innervation and respiratory function in type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study // Diabet Metab. Res. Rev. – 2017. – Vol.23. – P. 311-316.
13. de Bandeira M.S., da Fonseca L.J., da Guedes S.G. et al. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol.14. – P. 3265-3284.
14. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American diabetes association // Diabet Care. – 2015. – Vol.28. – P. 956-962.
15. Chang J., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol.26 (Suppl. 1). – P. 46-57.
16. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus // W. J. Diabet. – 2014. – Vol.5. – P. 17-39.
17. Ejskjaer N., Arif S., Dodds W. et al. Prevalence of autoantibodies to autonomic nervous

- tissue structures in Type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med.* – 2019. – Vol.16. – P. 544-549.
18. *Fujihara K., Kodama S., Horikawa C. et al.* The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: a meta-analysis // *Sleep Disord.* – 2013. – Vol.2013. – P. 150371.
  19. *Greene D.A., Stevens M.J.* Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy / In: N. Hotta, D.A. Greene, D.J. Ward, A. Sima, A.J.M. Bouton (eds). *Diabetic neuropathy. New concepts and insights.* Elsevier Science B.V. – 2015. – P. 37-41.
  20. *Hoeldtke R.D., Bryner K.D., VanDyke K.* Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes // *Clin. Auton. Res.* – 2021. – Vol.21. – P. 19-28.
  21. *Karayannis G., Giamouzis G., Cokkinos D.V. et al.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol.10. – P. 747-765.
  22. *Kurnikova I.A., Kisliy N.D., Kislaya S.N., Ramchandra S.* Autonomic neuropathy in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus // *Neurol. Neurosci. Rep.* – 2018. – Vol.11,1(2). – P. 1-5.
  23. *Kurnikova I.* Heart rate variability at the stages of carbohydrate metabolism disturbance and the phenomenon of early aging of regulatory system in diabetes type 2 // *J. Diabet Metabol.* – 2018. – Vol.9. – P. 50-51.
  24. *Ludka O., Konecny T., Somers V.* Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and sudden death // *Tex. Heart Inst. J.* – 2011. – Vol.38. – P. 340-343.
  25. *Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // *Diabet Care.* – 2013. – Vol.26. – P. 1895-1901.
  26. *Pavy-Le Traon A., Fontaine S., Tap G. et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes // *Clin. Auton. Res.* – 2010. – Vol.20. – P. 153-160.
  27. *Pop-Busui R., Andrew J.M. et al.* Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // *Diabet Care.* – 2017. – Vol.40. – P. 136-154.
  28. *Rutherford D., Collier A.* Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol.21. – P. 189-192.
  29. *Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A. et al.* Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol.2014. – P. 674987.
  30. *Said G.* Diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol.115. – P. 579-589.
  31. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabet Care.* – 2020. – Vol.33. – P. 2285-2293.
  32. *Tang Z.H., Zeng F., Li Z., Zhou L.* Association and predictive value analysis for resting heart rate and diabetes mellitus on cardiovascular autonomic neuropathy in general population // *J. Diabet Res.* – 2014. – Vol.2014. – P. 215473.
  33. *Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.* Diabetic autonomic neuropathy // *Diabet Care.* – 2013. – Vol.26(5). – P. 1553-1579.
  34. *Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D.* Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? // *Diabet Med.* – 2021. – Vol.28. – P. 643-651.
  35. *Vinik A.I.* The conductor of the autonomic orchestra // *Front. Endocrinol.* – 2012. – Vol.3. – P. 71.

<sup>1</sup>Л.Н. Провизион, <sup>2</sup>А.Н. Провизион

## ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И УРОВНИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 У ЛИЦ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ  
Кафедра дерматовенерологии

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ  
Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФНМФО

**Реферат.** Цель исследования – оценить тяжесть клинического течения атопического дерматита у лиц взрослого возраста с пищевой аллергией, а также определить уровни интерлейкина-4 у данной категории больных. Нами обследовано 27 пациентов с диагнозом атопического дерматита в возрасте от 18-ти до 25-ти лет. Все пациенты отмечали обострение заболевания после употребления различных пищевых продуктов. У всех пациентов был подсчитан индекс тяжести атопического дерматита SCORAD, а также выполнено определение в сыворотке крови концентраций интерлейкина-4.

По степени тяжести атопического дерматита пациенты распределились следующим образом: атопический дерматит легкой степени тяжести – 29,6%, атопический дерматит средней степени тяжести – 51,9% и атопический дерматит тяжелой степени – 18,5%. Средние значения интерлейкина-4 составили  $29,21 \pm 1,43$  пг/мл. Выявлены статистически значимые различия в уровнях данного цитокина по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). У лиц взрослого возраста, страдающих пищевой аллергией клинические проявления атопического дерматита носят преимущественно среднетяжелый характер. Высокие концентрации интерлейкина-4 свидетельствуют в пользу роли данного цитокина в патогенезе атопического дерматита у лиц с пищевой аллергией.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, пищевая аллергия, SCORAD, интерлейкин-4.

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи аллергической природы с весьма сложным этиопатогенезом [7]. Как показывает клиническая практика, значительная часть пациентов с АтД отмечает усугубление клинических симптомов заболевания после употребления определенных пищевых продуктов. Кроме того, имеются данные, что порядка трети

пациентов с тяжелой формой АтД страдают также пищевой аллергией (ПА), подтвержденной пищевым провокационным тестом [8].

В настоящее время получены убедительные данные о сходстве иммунопатологических механизмов развития АтД и ПА [7, 8]. При этом ведущая роль отводится формированию Т2-опосредованного воспаления [2]. Одним из основных цитокинов, принимающих участие в данном типе иммунных воспалительных реакций является интерлейкин-4 (IL-4). Данный цитокин играет ключевую роль в продукции аллерген-специфических IgE [10].

Цель исследования – оценить тяжесть клинического течения атопического дерматита у лиц взрослого возраста с пищевой аллергией, а также определить уровни интерлейкина-4 у данной категории больных.

### Методы исследования

Всего обследовано 27 пациентов (N=27) мужского пола с диагнозом АтД в возрасте от 18-ти до 25-ти лет (средний возраст  $20,1 \pm 0,4$  года). Все пациенты отмечали обострение заболевания после употребления различных пищевых продуктов, преимущественно рыбы и ракообразных моллюсков, а также орехов и цитрусовых. У всех пациентов был выполнен подсчет индекса тяжести АтД SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Данный подход является предпочтительным для оценки клинических проявлений АтД [13]. SCORAD представляет собой сложный индекс, учитывающий интенсивность кожных симптомов, их распространенность, а также субъективные симптомы, такие как зуд и нарушение сна.

© Л.Н. Провизион, А.Н. Провизион  
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Показатели SCORAD менее 25 баллов расцениваются как проявления АтД легкой степени тяжести. Индекс SCORAD от 25 до 50 баллов свидетельствует о наличии у пациента обострения АтД средней степени тяжести. В случае регистрации 50 и более баллов SCORAD обострение дерматита расценивается как тяжелое.

У всех обследованных пациентов выполнено определение концентраций IL-4 в сыворотке крови. Также уровни данного цитокина определялись в контрольной группе условно здоровых лиц аналогичного возраста и пола, в количестве 17 человек. Определение данного маркера аллергического воспаления выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Чувствительность используемых наборов составила 2 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионного программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0. Выполнена оценка характера распределений показателей на нормальность. Поскольку распределения всех исследуемых выборок не отличались от нормального, в расчетах были использованы методы параметрической статистики. Рассчитаны средние значения показателей (M), ошибка среднего (m), а также 95% доверительный интервал (95% ДИ). Проведены парные сравнения уровней IL-4 у обследованных больных и контрольной группы здоровых лиц с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считались различия на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средние значения показателей индекса тяжести АтД SCORAD в исследованной выборке из 27 пациентов составили  $36,56 \pm 2,74$  (95% ДИ 30,93–42,18) баллов, что соответствует среднетяжелой форме заболевания. При этом на момент обследования 8 пациентов (29,6%) имели индекс SCORAD менее 25 баллов, и соответственно легкую степень тяжести АтД. Индекс SCORAD от 25 до 50 баллов (средняя степень тяжести АтД) был зарегистрирован у 14 человек (51,9%). Тяжелое течение АтД (индекс SCORAD более 50 баллов) имели 5 пациентов (18,5%). Показатели индекса SCORAD у пациентов с ПА в подгруппах с различной степенью тяжести АтД представлены в таблице 1.

Таким образом, среди обследованных нами лиц, более половины, а именно 51,9%, имели АтД средней степени тяже-

**Таблица 1.**  
Индексы SCORAD у пациентов с АтД и ПА

Степень тяжести АтД	SCORAD (баллы)				
	N	M	m	95% ДИ	
				левый	правый
легкая	8	19,88	1,25	16,93	22,82
средне-тяжелая	14	38,93	2,15	34,29	43,57
тяжелая	5	56,60	0,93	54,03	59,17
Всего	27	36,56	2,74	30,93	42,18

сти. Полученные нами данные в принципе согласуются с результатами исследований, указывающих на связь пищевой аллергии и тяжести кожных симптомов АтД [8].

Обращает на себя внимание, что средние концентрации IL-4 в исследованной нами группе лиц были достаточно высокими и составили  $29,21 \pm 1,43$  (95% ДИ 26,27–32,16) пг/мл. Проведенные парные сравнения уровней IL-4 у обследованных пациентов и в группе контроля выявили статистически значимые различия с достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокими концентрациями IL-4 у пациентов с пищевой аллергией и АтД (табл. 2).

**Таблица 2.**  
Уровни IL-4 у обследованных пациентов и в контрольной группе здоровых лиц

Группа	Уровни IL-4 (пг/мл)				
	N	M	m	95% ДИ	
				левый	правый
Лица с АтД и ПА	27	29,21*	1,43	26,27	32,16
Здоровые	17	5,12	0,54	3,97	6,27

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с группой здоровых лиц на уровне значимости  $p < 0,001$ .

Полученные результаты закономерно отражают патогенетические механизмы АтД. В настоящее время известно, что большинство случаев АтД связано с развитием, так называемого Т2-опосредованного воспаления. В основе данного иммунопатологического процесса лежит активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2). Основными цитокинами, продуцируемыми Th2 являются интерлейкины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-31, а ILC2 – IL-5, IL-9 и IL-13 [2].

Текущие исследования показывают ключевую роль IL-4 в патогенезе АтД, а также его ключевую роль в атопическом марше [11]. Различные полиморфизмы генов IL-4 и его рецепторов связаны с генетической предрасположенностью к возникновению и развитию АтД как у детей, так и у взрослых [11, 12]. IL-4 участвует в нескольких этапах патофизиологическо-

го каскада АТД. IL-4 способствует дифференцировке наивных CD4+ Т-клеток в клетки Th2. Клетки Th2, в свою очередь, стимулируют выработку нескольких воспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5 и IL-19), которые участвуют в привлечении эозинофилов, базофилов и тучных клеток, а также в высвобождении медиаторов аллергии [3]. Кроме того, IL-4 индуцирует синтез IgE В-клетками [10, 11]. Недавно было высказано предположение, что IL-4 способствует нейрогенному зуду, который является отличительным признаком АТД, двумя негистаминергическими путями: напрямую, путем стимуляции нейронов, чувствительных к зуду, и опосредованно, через взаимодействие с IL-31 [9, 14]. Также хорошо документировано, что IL-4 вносит значительный вклад в нарушение барьерной функции кожи при АТД [4, 11]. Ключевая роль IL-4 в патогенезе АТД подтверждается также и данными клинических исследований. В ряде работ показано, что больные АТД имеют более высокие концентрации IL-4 по сравнению со здоровыми лицами [1, 5, 6].

Таким образом, у лиц взрослого возраста, страдающих пищевой аллергией клинические проявления АТД носят преимущественно среднетяжелый характер. Высокие концентрации IL-4 свидетельствуют в пользу роли данного цитокина в патогенезе atopического дерматита у лиц с пищевой аллергией.

L.N. Provizion, A.N. Provizion

#### SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS AND INTERLEUKIN-4 LEVELS IN FOOD ALLERGY PATIENTS

**Abstract.** *The purpose of the study was to assess the severity of the clinical course of atopic dermatitis in adults with food allergy, as well as to determine the levels of interleukin-4 in these patients. We examined 27 patients diagnosed with atopic dermatitis aged from 18 to 25 years. All patients noted an exacerbation of the disease after eating various foods. In all patients, the SCORAD atopic dermatitis severity index was calculated, and interleukin-4 concentrations in the blood serum were determined. According to the severity of atopic dermatitis, patients were distributed as follows: mild atopic dermatitis – 29,6%, moderate atopic dermatitis – 51,9% and severe atopic dermatitis – 18,5%. The average interleukin-4 values were 29,21±1,43 pg/ml. Statistically significant differences were revealed in the levels of this cytokine compared to the control group of healthy individuals ( $p<0,001$ ). Adults suffering from food allergies are characterized primarily by clinical manifestations*

*of moderate atopic dermatitis. High concentrations of interleukin-4 indicate the role of this cytokine in the pathogenesis of atopic dermatitis in individuals with food allergies.*

**Key words:** *atopic dermatitis, food allergy, SCORAD, interleukin-4.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Е.Н., Морозов С.Г., Тарасова М.В. и др. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – Т.90(2). – С. 26-30.
2. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brügger M.C. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // Allergy. – 2020. – Vol.75(7). – P. 1582-1605.
3. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brügger M.-C., Busse W., Gadina M., Guttman-Yassky E., Kabashima K., Mitamura Y., Vian L., Wu J. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // Allergy. – 2020. – Vol.75. – P. 1582-1605.
4. Bao L., Mohan G.C., Alexander J.B., Doo C., Shen K., Bao J., Chan L.S. A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: Implication for atopic dermatitis pathogenesis // Innate Immun. – 2017. – Vol.23. – P. 641-647.
5. Barlianto W., Wulandari D., Sari T.L. et al. Vitamin D, cytokine profiles, and disease severity in infants with atopic dermatitis: a single centre, cross-sectional study // Postepy. Dermatol. Alergol. – 2022. – Vol.39(4). – P. 793-799.
6. Bodoor K., Al-Qarqaz F., Heis L.A. et al. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2020. – Vol.13. – P. 419-424.
7. David B.W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol.1027. – P. 21-37.
8. Graham E., Eigenmann P.A. Atopic dermatitis and its relation to food allergy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – Vol.20(3). – P. 305-310.
9. Oetjen L.K., Mack M.R., Feng J., Whelan T.M., Niu H., Guo C.J., Chen S., Trier A.M., Xu A.Z., Tripathi S.V. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch // Cell. – 2017. – Vol.171. – P. 217-228.
10. Otsuka A., Nomura T., Rerknimitr P., Seidel J., Honda T., Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic

- dermatitis // Immunol. Rev. – 2017. – Vol.278. – P. 246-262.
11. Pappa G., Sgouros D., Theodoropoulos K. et al. The IL-4/-13 Axis and Its Blocking in the Treatment of Atopic Dermatitis // J. Clin. Med. – 2022. – Vol.11(19). – P. 5633.
  12. Shang H., Cao X.-L., Wan Y.-J., Meng J., Guo L.-H. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children // Dis. Markers. – 2016. – Vol.2016. – P. 1021942.
  13. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2020. – Vol.34(12). – P. 2717-2744.
  14. Yosipovitch G., Berger T., Fassett M. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2020. – Vol.34. – P. 239-250.

## АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИЕМЕ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет  
имени Святителя Луки МЗ РФ

<sup>1</sup>Кафедра фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики

<sup>2</sup>Кафедра медицинской химии

<sup>3</sup>Кафедра физиологии

<sup>4</sup>Кафедра патологической анатомии и судебной медицины

**Реферат.** Целью работы было проанализировать характер изменений ткани печени у экспериментальных животных при длительном приеме рекомендуемых комбинаций противотуберкулезных препаратов как стандартной модели полипрагмазии, при отсутствии другого токсического действия на паренхиму печени какого-либо воспалительного или системного фактора повреждения.

Были сформированы экспериментальные группы: контрольная; опытная группа 1 – прием противотуберкулезных препаратов I ряда – стандарт лечения чувствительного туберкулеза; опытная группа 2 – стандарт лечения мультирезистентного туберкулеза. Материалом исследования послужила ткань печени крыс (контрольной) и экспериментальных групп получивших 60 доз химиотерапии противотуберкулезными препаратами I и II рядов.

В результате изучения было выявлено нарушение гистоархитектоники печени разной степени выраженности, расстройства кровообращения преимущественно в терминальных ветвях портальной вены при приеме противотуберкулезных препаратов I ряда и преимущественно в центральных венах при приеме противотуберкулезных препаратов II ряда, а также дистрофические изменения и некроз гепатоцитов в обеих экспериментальных группах, что свидетельствует о цитотоксическом повреждении печени. Кроме того, у животных, получавших препараты второго ряда некрозы определялись не только в первой зоне печеночного ацинуса, считающейся наиболее уязвимой при токсических воздействиях, но и во второй и третьей зонах ацинуса, что свидетельствует о более тотальном токсическом воздействии на ткань печени при комбинации противотуберкулезных препаратов.

**Ключевые слова:** печень, противотуберкулезные препараты, лекарственно-индуцированные повреждения печени, крысы.

В последние десятилетия внимание клиницистов привлекает проблема безо-

пасности комбинаций медикаментов при сочетанной патологии, с точки зрения риска развития лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП). Наличие современных стандартов в лечении различных групп заболеваний приводит к одномоментному назначению каждым специалистом в среднем 3-4 препаратов. При наличии даже трех нозологических форм пациент, порой, вынужден одновременно употреблять от 8 до 12-16, а иногда и более лекарственных средств (ЛС), что можно расценить как полипрагмазию – одновременное (нередко необоснованное) назначение множества медикаментов или лечебных процедур [3].

Под ЛИПП понимают разнородную группу клинико-морфологических вариантов повреждения печени, обусловленного негативным эффектом медикаментов или их метаболитов. Среди множества факторов, определяющих развитие гепатотоксического действия ЛС можно выделить 3 основные группы: свойства самих препаратов, особенности организма пациента, сопутствующие факторы внешнего и внутреннего происхождения [4]. В ряде случаев назначение заведомо токсичных препаратов обусловлено жизненной необходимостью при таких потенциально опасных состояниях как туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, полихимиотерапия при онкологических и прочих патологических процессах. В таких случаях полипрагмазия становится ведущим предрасполагающим фактором развития ЛИПП [7]. Этот факт требует определения дальнейшей тактики в виде необходимости отмены ЛС с последующей заменой, снижения дозы препарата или продолжения базисной терапии в полном объеме под контролем функции печени

© В.В. Баранова, Д.С. Вайленко, Ю.Г. Пустовой, Т.П. Тананакина, О.В. Телешова, Е.В. Бургело

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

[9, 10, 14]. В настоящее время существуют несколько вариантов оценивания ЛИПП, в том числе и модифицированные критерии оценки причинной связи ЛИПП по балльной системе согласно CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) [2, 8]. При характеристиках острого и хронического процесса временной интервал охватывает период от 5 дней до 3 месяцев. При острых ЛИПП повышение активности указанных ферментов не превышает данный период, а при хронизации процесса биохимические параметры не приходят в норму более представленного срока. Для доказательства наличия у пациента хронического ЛИПП целесообразно проведение гистологического исследования [11, 13].

Во всем мире лечение туберкулеза проводится по стандартам ВОЗ и подразумевает назначение не менее 4-х противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного (первого) ряда при лечении лекарственно-чувствительного и 5-6 ПТП резервного туберкулеза (второго) в случае регистрации лекарственно-устойчивого туберкулеза. В связи с этим данный подход может служить моделью вынужденной (по жизненным показанием) полипрагмазии [6, 15].

Целью работы было проанализировать характер изменений ткани печени у экспериментальных животных при длительном приеме рекомендуемых комбинаций противотуберкулезных препаратов как стандартной модели полипрагмазии, при отсутствии другого токсического действия на паренхиму печени какого-либо воспалительного или системного фактора повреждения.

### Методы исследования

Были сформированы экспериментальные группы по 10 крыс: контрольная (КГ); опытная группа 1 (1 ОГ I) – прием противотуберкулезных препаратов I ряда – стандарт лечения чувствительного туберкулеза; опытная группа 2 (2 ОГ II) – стандарт лечения мультирезистентного туберкулеза. Дозы рассчитывались в соответствии с руководством по проведению экспериментальных исследований (Хабриев Р.У., 2005): ПТП I ряда изониазид (И) – 14 мг, рифампицин (R) – 28 мг, этамбутол (E) – 56 мг, пиразинамид (Z) – 70 мг; ПТП II ряда левофлоксацин (Lfx) – 42 мг, линезолид (Lzd) – 24 мг, бедаквилин (Bdq) – по схеме: 2 недели ежедневно (16 мг), затем 3 раза в неделю (8 мг), циклосерин (Cs) – 42 мг, канамицин

(Km) – 48 мг, протионамид – (42 мг) [5].

Исследования проведены с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Животные содержались на стандартном рационе вивария, не более шести особей в клетке.

Материалом исследования послужили ткань печени крыс (контрольной) и экспериментальных групп получившие 60 доз химиотерапии ПТП I и II рядов. Печень один из важнейших органов метаболизма самых различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов. Это предопределяет частоту ее поражений при приеме целого ряда лекарственных препаратов, включая противотуберкулезные препараты. Патоморфологические проявления лекарственно индуцированных изменений печени известны и описаны в литературе. Это определило выбор объектов и структур органа для обзорной микроскопии и морфометрии. Изучались и оценивались морфологические маркеры повреждения печени: дистрофические и некротические изменения гепатоцитов; воспалительная инфильтрация и склеротические процессы, гиперплазия желчных протоков, расстройства кровообращения (просветы центральных вен и терминальных ветвей портальной вены).

После фиксации в 10% растворе формалина, проводки в спиртах с возрастающей концентрацией и заливки в парафин, с каждого блока ткани печени животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрия гистологических препаратов и стереометрическое исследование выполнялось при увеличении  $\times 100$ , с помощью микроскопа «PrimoStar (CarlZeiss, ФРГ)» с применением метода «точечного счета» по Автандилову Г.Г. [1]. На компьютерное изображение гистологического препарата накладывалась сетка из горизонтальных и вертикальных линий, пересечение которых образовывали 204 равноудаленные точки при увеличении  $\times 100$ . Количество точек, которые упали на структуру, отвечало удельному объему этой структуры в ткани. Методом «точечного счета» определялся удельный объем (в %) гепатоцитов с признаками дистрофических повреждений, некроза печеночных клеток, воспалительной инфильтрации, гиперплазии желчных протоков, фиброза в портальных трактах, гепатоцитов с признаками регенерации. Оценивались расстройства кровообраще-

ния – портальные и центральные вены [1]. Выраженность этих патологических процессов оценивалась в баллах: 1 балл – изменения занимают <25% поля зрения, 2 балла – изменения в 25-50% общей площади поля зрения, 3 балла – изменения выявлены в 50-75% от общей площади поля зрения. Сумма баллов по каждому критерию составила общее количество баллов в каждой исследуемой группе [12].

Данные обрабатывались с помощью модулей системы Microsoft Excel, Statistica 10,0. Для анализа типа распределения количественных данных использовали критерий Шапиро-Уилки. Количественные данные, не имеющие нормального распределения, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25/75 процентиль. Сравнение групп данных зависимых выборок осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Через 2 месяца эксперимента (60 доз) при макроскопической оценке и органомерии, печени животных экспериментальных групп исследования не имели статистически значимых отличий от животных контрольной группы.

При микроскопическом изучении в обеих экспериментальных группах были выявлены гепатоциты с признаками дистрофических изменений (зонами некроза печеночных клеток), что указывает на цитотоксические повреждения печени. Результатом нарушения гистоархитектоники дольки были разной степени выраженности расстройства кровообращения в терминальных ветвях портальной вены при приёме ПТП I ряда и центральных вен при приёме ПТП II ряда (табл.).

При обзорной микроскопии ткани печени у грызунов 1 ОГ I через 60 суток гистологическая картина выглядела мозаичной. Частично сохранялись структуры с характерным радиальным расположением печеночных клеток и хорошо просматриваемыми синусоидами. Печеночные пластинки и междольковая тонкая соединительная ткань достаточно четко очерчивали границы таких долек. Одновременно отмечались участки с нарушением гистоархитектоники печени. Из-за появления гепатоцитов и появления очагов некроза радиарный рисунок терялся. Набухание гепатоцитов приводило к сужению капиллярных синусоидов. В сочетании с очагами некроза визуально такие участки выглядели как поля дисконфлексии балок с

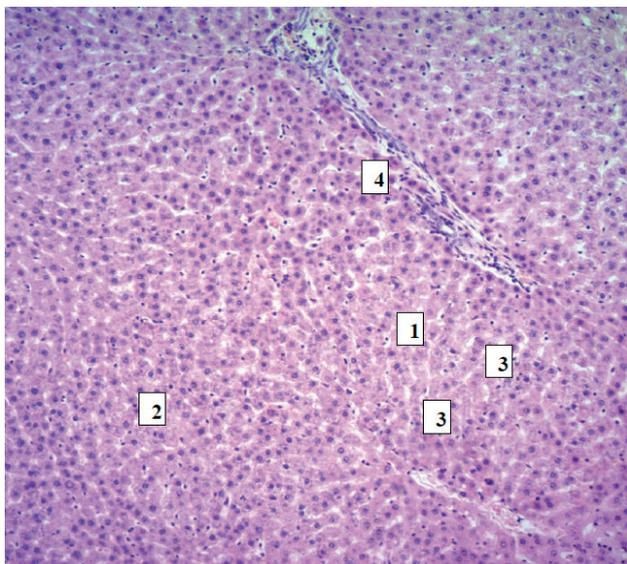
**Таблица.**

Результаты морфометрического исследования печени крыс, получавших противотуберкулезные препараты в течение 60 суток

Показатель	КГ, n=10 Me [25%-75%]		1 ОГ I, n=10 Me [25%-75%]		2 ОГ II, n=10 Me [25%-75%]	
	1	2	1	2	1	2
Гепатоциты с признаками дистрофических изменений	0,00 [0,00-0,00]	0,064 [0,06-0,07]	2,00* [2,00-2,00]	0,37* [0,37-0,38]	1,50# [1,00-2,00]	0,61# [0,61-0,62]
Гепатоциты с признаками регенерации	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,50* [0,50-1,00]	0,01* [0,00-0,01]	0,50 [0,00-1,00]	0,00# [0,00-0,01]
Некроз гепатоцитов	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	1,00* [1,00-1,00]	0,04* [0,04-0,04]	1,00# [1,00-1,00]	0,05# [0,05-0,05]
Терминальные ветви воротной вены (просвет)	0,00 [0,00-0,00]	0,02 [0,01-0,02]	0,50* [0,00-1,00]	0,01* [0,01-0,01]	0,00# [0,00-0,01]	0,00# [0,00-0,01]
Центральные вены (просвет)	0,00 [0,00-0,00]	0,01 [0,01-0,01]	0,00* [0,00-1,00]	0,01* [0,01-0,01]	0,50 [0,00-1,00]	0,01 [0,01-0,01]
Фиброз в портальных трактах	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-1,00]	0,00 [0,00-0,01]	0,50# [0,00-1,00]	0,00# [0,00-0,01]
Воспалительная инфильтрация в портальных трактах	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00* [0,00-0,00]	0,01* [0,01-0,01]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]
Гиперплазия желчных протоков	0,00 [0,00-0,00]	0,01 [0,01-0,01]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,01]

Примечание: 1 – метод балльного оценивания; 2 – метод точечного анализа по Автандилову; \* –  $p1 < 0,05$ , достоверное отличие между контрольной группой (КГ) и первой опытной (1 ОГ I); # –  $p2 < 0,05$ , достоверное отличие между КГ и второй опытной (2 ОГ II).

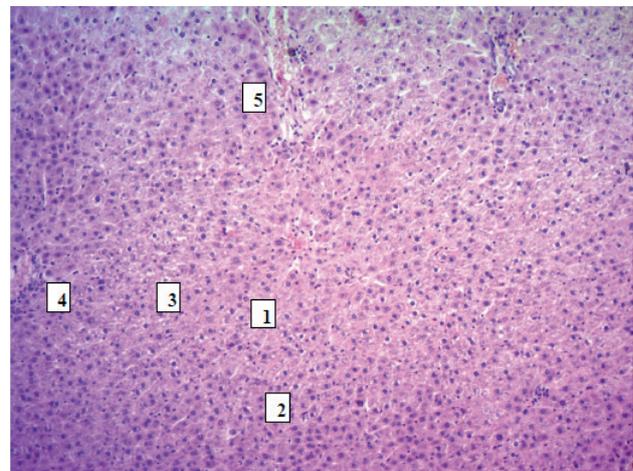
нарушением дольково-балочного строения. Выраженность дистрофических изменений в этой группе составила 2 балла ( $p < 0,05$ ). В набухших гепатоцитах определялись внутриклеточные дистрофические изменения: глыбчатость и вакуолизация цитоплазмы. В очагах некроза, преимущественно в первой и во второй зонах ацинусов рисунок ткани стирался полностью, паренхима была представлена фокусами розовых комковатых масс с единичными сохранившимися фрагментами ядер с признаками кариорексиса или явлениями кариолизиса (тени ядер). Степень выраженности некротических изменений в этой группе составила 1 балл ( $p < 0,05$ ). В зоне терминальной пластинки были отмечены единичные гепатоциты с признаками регенерации: крупные гиперхромные ядра, яркая базофильная цитоплазма. Их частота составила 0,5 балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Печень крысы, получавшей препараты I-го ряда в течение 60 суток. 1) Частично нарушено балочное строение. 2) Паренхиматозная дистрофия гепатоцитов 3) Фокусы некроза гепатоцитов. Погибшие гепатоциты с единичными пикнотичными ядрами. 4) В зоне пограничной пластинки отдельные клетки с регенераторными признаками. (Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 100$ ).

У подопытных животных, получавших в течение 2-х месяцев препараты II ряда (2 ОГ II), также отмечалось нарушение гистоархитектоники печени, связанное с дистрофическими изменениями и возникновением очагов некроза. Гепатоциты в состоянии дистрофии выглядели набухшими и увеличенными с вакуолизированной цитоплазмой, явлениями гидропической и вакуольной дистрофии. Эти изменения были сопоставимы с подобными проявлениями в печени животных, получавших препараты I ряда и степень их выраженности составляла 1,5 балла ( $p < 0,01$ ). Некро-

тические изменения как и в предыдущей группе были оценены в 1 балл, ( $p < 0,01$ ), однако, в отличие от предыдущей группы, очаги некроза определялись и во второй и в третьей зонах печеночного ацинуса. Некротизированные гепатоциты выглядели более светлыми с потерей очертаний и цитоплазматической гетерогенности, местами сплошным тканевым эозинофильным детритом. В массах детрита и тенях клеток точечно сохранялись фрагментированные (кариорексис) и пикнотичные ядра. Как и в предыдущей группе животных, получавших препараты первого ряда, регенераторная активность гепатоцитов у терминальной пластинки была оценена в 0,5 балла (рис. 2).



**Рис. 2.** Печень крысы, получавшей препараты 2-го ряда в течение 60 суток. 1) Нарушение балочного строения. 2) Паренхиматозная дистрофия гепатоцитов 3) Поля некроза гепатоцитов. 4) Полнокровные центральной вены. 5) В зоне терминальной пластинки гепатоциты с признаками регенерации. (Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение  $\times 100$ ).

Таким образом, в ходе изучения было выявлено, что у животных, получавших препараты второго ряда некрозы определялись не только в первой зоне печеночного ацинуса, считающейся наиболее уязвимой при токсических воздействиях. Некротические изменения фиксировались и во второй и третьей зонах ацинуса, что свидетельствует о тотальном токсическом воздействии на ткань печени при комбинации противотуберкулезных препаратов. Кроме этого в обеих опытных группах, в печени животных, получавших препараты и первого и второго ряда определяются признаки токсического повреждения печеночной паренхимы в виде дистрофических изменений и некроза печеночных клеток. Несмотря на известную способность печени к восстановлению печеночной паренхимы, в обеих группах фиксировались слабые признаки регенерации, что также является маркером токсического

воздействия препаратов.

V.V. Baranova, D.S. Vailenko, Y.G. Pustovoy, T.P. Tananakina,  
O.V. Teleshova, E.V. Burgelo

#### ANALYSIS OF CHANGES IN LIVER TISSUE IN EXPERIMENTAL ANIMALS WHILE TAKING VARIOUS COMBINATIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

**Abstract.** *The aim of the work was to analyze the nature of changes in liver tissue in experimental animals with prolonged use of recommended combinations of anti-tuberculosis drugs as a standard model of polypragmasia, in the absence of another toxic effect on the liver parenchyma of any inflammatory or systemic damage factor.*

*Experimental groups were formed: control group; experimental group 1 – taking anti-tuberculosis drugs of the I series – the standard of treatment for sensitive tuberculosis; experimental group 2 – the standard of treatment for multi-resistant tuberculosis. The study material was the liver tissue of rats (controled) and experimental groups who received 60 doses of chemotherapy with anti-tuberculosis drugs of the I and II series.*

*As a result of the study, a violation of the histoarchitectonics of the liver of varying severity was revealed: circulatory disorders mainly in the branches of the portal vein when taking anti-tuberculosis drugs I series and mainly in the central veins when taking anti-tuberculosis drugs II series, dystrophic changes and necrosis of hepatocytes in both experimental groups, indicating cytotoxic liver damage. In addition, in animals treated with second-line drugs, necrosis was determined not only in the first zone of hepatic acinus, which is considered the most vulnerable to toxic effects, but also in the second and third zones of acinus, which indicates a more total toxic effect on liver tissue with a combination of anti-tuberculosis drugs.*

**Key words:** liver, anti-tuberculosis drugs, drug-induced liver damage, rats.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 237 с.
2. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциированные с макролидами. Очевидна ли связь? // РМЖ. – 2011. – №18. – С. 1118-1122.
3. Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №118(6). – С. 71-77.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные

- поражения печени // Гастроэнтерология. – 2011. – №2. – С. 54.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Хабриева Р.У. 2. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
6. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза) // Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. – 146 с.
7. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Ковтун А.В. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени // Лечное дело. – 2017. – №2. – С. 34-40.
8. Andrade R, Lucena M, Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injures analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // Gastroenterology. – 2005. – Vol.129. – P. 512-521.
9. Asconape J.J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs // Semin. Neurol. – 2002. – №22. – P. 27-39.
10. Basile G, Villari D, Gangemi S. et al. Candesartan cilexetilinduced severe hepatotoxicity // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – №36. – P. 273-275.
11. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2005. – Vol.40, №9. – P. 1095-1101.
12. Gibson-Corley K.N., Olivier A.K., Meyerholz D.K. Principles for valid histopathologic scoring in research // NIH Public Access Author Manuscript. – 2013. – Vol.50(6). – 22 p.
13. Khazanov A.I. Ostryy lekarstvennyy gepatit. Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie Acutedruginduced hepatitis // Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment. – Moscow, 2007. – P. 416-420.
14. Su C.W., Wu J.C., Huang Y.H. et al. Zafirlukast-induced acute hepatitis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2002. – №65. – P. 553-556.
15. Treatment of tuberculosis in adults and children [Эл. ресурс] // WHO Guideline Version 3.0 March – 2021 – p. 17. <https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines>

**ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ

<sup>1</sup>Кафедра анестезиологии и реанимации

<sup>2</sup>Кафедра физиологии

<sup>2</sup>ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР РФ

**Реферат.** С каждым годом увеличивается число детей, рожденных преждевременно. С целью улучшения качества выхаживания недоношенных новорожденных ведутся активные поиски современных персонализированных методик, применение которых позволит улучшить исходы и сократить неблагоприятные неврологические осложнения, отставание в физическом и психоэмоциональном развитии данной группы детей.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, персонализированный подход, выхаживание, методики, интенсивная терапия.

Проблема рождения недоношенных детей остается актуальной во всем мире, общемировая частота рождения недоношенных детей колеблется от 4 до 16% [7, 8]. Благодаря развитию различных сфер медицины, разработке новых технологий и методик уровень выживаемости таких детей неуклонно растет с каждым годом [4].

В России в последнее десятилетие благодаря внедрению в практику новых высокоэффективных медицинских технологий удалось значительно увеличить выживаемость детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Повышение выживаемости достигнуто преимущественно у детей, родившихся после 27 недель гестации. Наибольшая летальность наблюдается у детей, родившихся на сроке гестации (СГ) менее 24 недель [3, 6].

На долю детей с ОНМТ и ЭНМТ приходится более 90% неонатальной и до 50% младенческой смертности [1]. Преждевременные роды подразделяются в соответствии с гестационным возрастом при рождении на крайне недоношенные (<28 недель), очень недоношенные (от 28 до <32 недель) и от умеренных до поздних недоношенных (от 32 до <37 недель) [21, 22].

В связи с тем, что глубоко недоношенные дети нуждаются в искусственной вентилизации легких (ИВЛ), у них повышается

риск развития госпитальных инфекций, например, таких как ИВЛ-ассоциированная пневмония [11], а развитие госпитальных инфекций значительно утяжеляет состояние и ухудшает прогноз для глубоко недоношенного ребенка. Уровень летальности при ИВЛ-ассоциированной пневмонии составляет 20-71% [18].

Исходы у данной категории пациентов определяются не только глубиной незрелостью, но и тем, насколько адекватно и своевременно осуществлялся необходимый менеджмент, оказывалась первичная реанимационная помощь, этапное выхаживание и реабилитация. Число публикаций, посвященных особенностям постнатальной адаптации глубоко недоношенных детей и становлению их здоровья, до настоящего времени недостаточно [10]. В современной медицине, серьезное внимание уделяется новым методикам ведения пациентов, улучшающим исход лечения и соответственно влияющим на выживаемость. Хорошо себя зарекомендовали две относительно новые концепции ведения пациентов: «быстрый путь в хирургии» (Fast-Track Surgery) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) – они предусматривают минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на организм больного, что включает в себя рациональную предоперационную подготовку, применение малоинвазивных и высокотехнологичных хирургических методов, использование анестетиков короткого действия и мультимодальной анальгезии с последующей ранней реабилитацией [20]. Данные методики нашли активное применение в анестезиологической практике, однако их внедрение в практику интенсивной терапии, особенно неонатального профиля,

является перспективным направлением и заслуживает дальнейшего изучения. Внедрение модифицированных методик ведения пациентов позволит повысить выживаемость и снизить инвалидизацию недоношенных новорожденных в будущем.

Существует огромная разница выживаемости недоношенных детей в зависимости от того, где они родились. В странах с высоким уровнем доходов половина детей, рожденных на 24 неделе жизни, выживает, тогда как в странах с низким уровнем доходов половина детей, рожденных на 32 неделе жизни, все еще умирает из-за отсутствия основного ухода за новорожденными. На данном этапе не существует технологии предотвращения преждевременных родов, значит сохраняется актуальность выявления беременности высокого риска на раннем этапе и стремление к эффективной профилактике невынашивания [5, 14, 16, 23]. Статистические данные показывают, что в Европе на долю младенцев, родившихся с чрезвычайно низкой массой тела (менее 1000 граммов) приходится в среднем 0,4% новорожденных [2, 12]. В США число детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (<1000 г) составляет в среднем 0,5% от всех живорожденных [13]. По данным российских авторов среди новорожденных примерно 1,0-1,2% детей рождаются глубоко недоношенными, в том числе с ЭНМТ – 0,1-0,3% невынашивания [9].

Жизнеспособность человека, определяемая как гестационный возраст, при котором шанс на выживание составляет 50%, в настоящее время в развитых странах составляет примерно 23-24 недели. Несмотря на технологические достижения и усилия экспертов по детскому здоровью последнего поколения, крайне недоношенный ребенок (менее 28 недель беременности) и младенец с крайне низкой массой тела при рождении (<1000 грамм) остаются в группе высокого риска смерти, которая составляет 30-50% [15, 17].

В настоящее время очень много внимания уделяется новым методикам ускоренного ведения взрослых пациентов. Однако для детского контингента, а особенно новорожденных детей, такие методики крайне мало освещены в современных научных публикациях. Поэтому, мы предлагаем модифицированную персонализированную методику Neo-Fast Track (неонатальный ускоренный путь), в которую мы собрали весь свой опыт за много лет кропотливой работы с недоношенными пациентами.

Neo-Fast Track включает в себя 20 принципов ведения новорожденных:

1. Короткое плечо доставки из родильного зала в отделение реанимации новорожденных с обязательным соблюдением теплового режима в зависимости от СГ.

2. Полное информирование родителей о состоянии недоношенного новорожденного и проводимой интенсивной терапии.

3. Персонализированный подход к проведению заместительной сурфактантной терапии.

4. Персонализированный подход к проведению респираторной терапии, использование малоинвазивных респираторных методик, максимально ранняя экстубация.

5. Преимущественное использование малоинвазивных манипуляций после рождения и строго по показаниям, далее в первые два часа полный покой для ребенка (для максимально комфортной адаптации к внеутробной среде).

6. Условия пребывания недоношенного новорожденного должны быть максимально приближены к внутриутробным: в условиях кувеза устанавливается необходимая персональная влажность и температурный режим, кувез обязательно сверху накрывается специальным чехлом (защита глаз от яркого света).

7. В отделении требуется строгое соблюдение максимальной тишины (исключены громкие сигналы на мобильных устройствах, работа с аппаратурой максимально тихо). Защита от шума и света: использование накидок на инкубаторы, максимальное ограничения шума от бытовых предметов и персонала. Соблюдение принципов «ночь» - «день».

8. В кувезе рекомендуем использовать укладку по типу «личное гнездо».

9. Желательно совместное пребывание в отделении с недоношенным ребенком его матери, с целью фонового обсеменения и формирования здоровой микробиоты новорожденного.

10. Ранний, длительный и непрерывный контакт «кожа к коже» между матерью и новорожденным методом «кенгуру».

11. Минимальный тактильный контакт с персоналом, строго по показаниям (недоношенные новорожденные не дифференцируют разницы между не материнским прикосновением и болью).

12. Максимальное соблюдение стерильности при работе с пациентами (стерильные халаты, шапочки, перчатки – как в лечебной работе с пациентом, так и при

кормлении).

13. Приоритет грудному вскармливанию с целью формирования полноценной энтеромамарной связи.

14. При необходимости кормление при помощи инфузомата, с персональными, ежедневными перерасчётами метаболических потребностей.

15. Отказ от профилактической механической очистки кишечника.

16. Малоинвазивные сосудистые доступы (доступ по типу «линия», через периферическую вену, в центральную).

17. Отказ от рутинной постановки назогастрального зонда.

18. Максимально раннее удаление мочевого катетера, назогастрального зонда.

19. Обезболивание всех инвазивных процедур.

20. Отказ от необоснованных гемотрансфузий.

В клинической практике на сегодняшний день наиболее распространенным методом анализа выживаемости для описания цензурированных наблюдений является метод Каплана-Майера (E. Kaplan и P. Meier). Этот метод позволяет оценить долю пациентов, у которых не произошло терминальное событие, и оценить вероятность отсутствия события (остаться в живых) к определенному моменту времени от начала наблюдения. Такую вероятность называют выживаемостью [19, 21].

Цель: изучение выживаемости недоношенных новорожденных детей, принципы интенсивной терапии которых основывались на модифицированной методике Neo-Fast Track.

### Методы исследования

Исследование было проведено в отделении интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганская республиканская клиническая больница» с 2016 г. по 2019 г. Всего в исследование включен 121 ребенок. Дети, участвовавшие в исследовании, были рождены раньше положенного СГ. В тактике ведения недоношенных новорожденных применялись принципы модифицированной методике интенсивной терапии Neo-Fast Track.

Критерии включения в исследование следующие: недоношенные новорожденные (СГ от 28 недель до 34 недель), находящиеся на лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных, которым по показаниям был введен экзогенный

сурфактант.

Критерии исключения со стороны ребенка: доношенные новорожденные; недоношенные новорожденные, которым не вводился сурфактант (СГ с 35 по 37 неделю); недоношенные новорожденные с ЭНМТ, наличие врожденных пороков развития; гемолитическая болезнь или угроза ее развития по группе крови или резус-фактору; наличие генетической патологии при рождении (синдром Дауна и др.); инфекционные заболевания при рождении (пневмония, сепсис и др.); диабетическая фетопатия; родовая черепно-спинальная травма.

Критерии исключения со стороны матери: наличие отягощенного акушерского анамнеза (эндокринные заболевания, ВИЧ/СПИД, гепатиты, венерические заболевания, наркотическая/никотиновая/алкогольная зависимость, экстракорпоральное оплодотворение, патология сердечно-сосудистой системы, психиатрические заболевания, риск развития конфликта по системе АВО и резус-фактору, наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы).

В зависимости от исхода выживаемости дети делились на выживших и умерших, мальчики и девочки отдельно; также деление на группы учитывало вид респираторной поддержки – неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) и инвазивной искусственной вентиляции

**Таблица 1.**

Распределение обследуемых на группы согласно проведения респираторной терапии: СРАР и ИВЛ

Группа включения всего: 121					
	СРАР		ИВЛ		
	Живые (n=10)	Живые (n=15)	Умершие (n=10)		Итого
2016 (всего 35)	4 (м)	(м)	5 (м)	4	13
	6 (д)	(д)	10 (д)	6	22
2017 (всего 23)	СРАР		ИВЛ		
	Живые (n=8)	Живые (n=11)	Умершие (n=4)		Итого
	(м) 3	(м) 5	(м) 1		9
	(д) 5	(д) 6	(д) 3		14
2018 (всего 33)	СРАР		ИВЛ		
	Живые (n=19)	Живые (n=10)	Умершие (n=4)		Итого
	(м) 11	(м) 6	(м) 3		20
	(д) 8	(д) 4	(д) 1		13
2019 (всего 30)	СРАР		ИВЛ		
	Живые (n=15)	Живые (n=13)	Умершие (n=4)		Итого
	(м) 5	(м) 7	(м) 1		13
	(д) 10	(д) 6	(д) 1		17

легких (ИВЛ) (табл. 1). Количество участников первой группы составило 52 ребенка (девочек n=29 и мальчиков n=23), количество участников второй группы – 69 детей (девочек n=37 и мальчиков n=32).

Учитывая, то что в группе детей, получавших СРАР-терапию (continuous positive airway pressure) не было умерших, сравнение оценки выживаемости проводилось в группе детей, находившихся на ИВЛ.

Оценка функции выживания, рассчитывалась по формуле Каплана и Мейера (Kaplan-Meier, 1958):

$$\hat{S}(t) = \prod_{r=0}^t (R_t - d_t) / (R_t)$$

где  $R_t$  – число объектов, доживающих до момента времени, исключая выбывших,  $d_t$  – число объектов, для которых произошёл исход в момент времени,  $\hat{S}(t)$  – вероятность исхода.

Важно, что можно перемножать значения только для тех моментов времени, когда произошёл хотя бы один исход, потому что, если  $d_t=0$ , то  $\hat{S}(t)=1$ , а умножение на единицу никак результат не меняет.

Также преимуществом метода Каплана-Мейера, является то, что этот метод справляется с цензурированными данными, т.е. учитывается, что особи могут выбывать в ходе исследования.

### Результаты и обсуждение

В результате оценки показателя выживаемости в группе детей с 2016 года составил 0,6 (с 2016 года начали постепенно внедрять принципы персонализированного подхода в интенсивной терапии), в то время как в 2019 году данный показатель вырос до 0,85 (в это время сформированы и внедрены в клиническую практику описанные выше принципы ведения пациентов).

Исходя из полученных данных видно, что с каждым годом постепенно вероятность выживания увеличивается. Так в 2016 году, согласно методу Каплана-Мейера она составила 0,6; в 2017 году – 0,78; в 2018 году – 0,86 и в 2019 году – 0,85 соот-

**Таблица 2.**

Оценка выживаемости по годам детей, находившихся на ИВЛ

Показатели формулы Каплана и Мейера	Годы исследования			
	2016	2017	2018	2019
$R_t$	25	19	29	28
$d_t$	10	4	4	4
$\hat{S}(t)$	0,60	0,78	0,86	0,85

**Таблица 3.**

Сравнение вероятности выживания в группах среди мальчиков и девочек, находившихся на ИВЛ

Показатели формулы Каплана и Мейера	Годы исследования							
	2016		2017		2018		2019	
	м	д	м	д	м	д	м	д
$R_t$	5	10	5	6	6	4	7	6
$d_t$	4	6	1	3	3	1	1	1
$\hat{S}(t)$	0,2	0,4	0,8	0,5	0,5	0,75	0,85	0,83

ветственно (табл. 2).

Анализ по годам групп, разделенных на мальчиков и девочек, которые находились на ИВЛ, дал следующие результаты: в 2016 году вероятность выживания была выше у лиц женского пола (0,4/0,2); в 2017 году выживаемость выше у лиц мужского пола (0,8/0,5); в 2018 году выживаемость выше у лиц женского пола (0,75/0,5); в 2019 году выживаемость была практически одинаковой у лиц мужского и женского пола (0,85/0,83) (табл. 3).

Внедрение в практику модифицированной методики лечения пациентов Neo-Fast Track дает положительные результаты и требует дальнейшего более детального изучения.

*N.V. Reshetilo, T.P. Tananakina, V.V. Makaruk, A.V. Chumakova*

### SURVIVAL RATE OF PREMATURE NEWBORNS TREATED IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

**Abstract.** The number of children born prematurely is increasing every year. In order to improve the quality of nursing of premature newborns, an active search is underway for modern personalized techniques, the use of which will improve outcomes and reduce adverse neurological complications, lag in the physical and psycho-emotional development of this group of children.

**Key words:** premature babies, personalized approach, nursing, techniques, intensive care.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аборин С.В.* Комплексная характеристика глубоко недоношенных детей на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных по данным сплошной выборки // Практическая медицина. – №7(108). – 2017. – С. 119-125.
2. *Бахитова Р.Х., Лакман И.А., Максименко З.В., Брюханова О.А., Шангареева Р.Х.* Оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнатальном и детском периодах // Здравоохранение Российской Федера-

- ции. – 2020. – №64(1). – С. 29-35.
3. *Виноградова И.В.* Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – №6(1). – С. 20-25.
  4. *Клестова Е.О.* Выживаемость и нарушение неврологического развития у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела // Молодой ученый. – 2016. – №4. – С. 283-285.
  5. *Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Андреев А.В., Шилова Н.А., Харламова Н.В.* Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.7, №3. – С. 46-58.
  6. *Милованов А.Г.* Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей). – М.: Студия МДВ, 2011. – 214 с.
  7. Неонатология: в 2 т. Т. 1 / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама и Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 708 с.
  8. *Руденко Н.В.* Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Тихоокеанский мед. журн. – 2012. – №3. – С. 36-38.
  9. *Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Караганова Е.Я., Плеханова Е.Р., Лебедев Е.В., Спиридонов Д.С.* Здоровье детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Лечебное дело. – 2016. – №2. – С. 14-21.
  10. *Шевцова К.Г.* Некоторые результаты оценки работы отделений патологии новорожденных в Северо-Западном федеральном округе // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т.4, №12. – С. 153-160.
  11. *Atashi V., Yousefi H., Mahjobipoor H., Yazdannik A.* The barriers to the prevention of ventilator-associated pneumonia from the perspective of critical care nurses: A qualitative descriptive study // Journal of clinical nursing. – 2018. – №27. – P. 1161-1170.
  12. *Bonamy A., Zeitlin J., Piedvache A., Maier R., van Heijst A., Varendi H. et al.* Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions // Arch. Dis. Child Fetal Neonat. al Ed. – 2019. – Vol.104(1). – F36-F45.
  13. *Brumbaugh J.E. et al.* Outcomes of Extremely Preterm Infants With Birth Weight Less Than 400 g // JAMA Pediatrics. – 2019. – E2-E12.
  14. *Davies E.L., Bell J.S., Bhattacharya S.J.C. et al.* Preeclampsia and preterm delivery: a population-based case-control study // Hypertens. Pregnancy. – 2016. – Vol.35. – P. 510-519.
  15. *Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C., Cladis F., Davis P.J.* Outcomes for Extremely Premature Infants // Anesth. Analg. – 2015. – Vol.120(6). – P. 1337-1351.
  16. *Huang J., Qian Y., Gao M. et al.* Analysis of factors related to preterm birth: a retrospective study at Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital in China // Medicine. – 2020. – Vol.99, Issue 28. – P. 21172.
  17. *Hui-Jia Lin, Li-Zhong Du, Xiao-Lu Ma, Li-Ping Shi et al.* Mortality and Morbidity of Extremely Low Birth Weight Infants in the Mainland of China: A Multi-center // Study Chin. Med. J. (Engl). – 2015. – Vol.128(20). – P. 2743-2750.
  18. *Jiang K., Wang Ch., Sun Ch., Zhong H., Yan S., Zhou S.* Ventilator-associated pneumonia in premature newborns admitted to the intensive care unit // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2018. – Vol.11, №5. – P. 4695-4701.
  19. *Kehlet H.* Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // Ann. Surg. – 2008. – Vol.248(2). – P. 189-198.
  20. *Kehlet H.* Multimodal approach control postoperative pathophysiology and rehabilitation // Br. J. Anaesth. – 1997. – Vol.78(5). – P. 606-617.
  21. *Pinto F., Fernandes E., Virella D., Abrantes A., Neto M.T.* Born Preterm: A Public Health Issue // Port. J. Public Health. – 2019. – Vol.37. – P. 38-49.
  22. *Shulman H., Angelo D., Harrison L., Smith R., Warner L.* The pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS): overview of design and methodology // Am. J. Public Health. – 2018. – Vol.108(10). – P. 1305-1313.
  23. *Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome // Neonatology. – 2019. – Vol.115. – P. 432-450.

О.В. Елизарова

**АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ВОДЫ ИЗ ИСТОЧНИКОВ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ ДНР В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»  
МЗ РФ

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

**Реферат.** Цель работы состояла в исследовании качества воды из источников централизованного водоснабжения Донецкой Народной Республики и поиске основных индикаторов загрязнения. Было выявлено, что в период активных боевых действий значимо чаще, по сравнению с довоенным, отбирались пробы воды, не соответствующие санитарным правилам и нормам. Тенденция к ухудшению качества воды в данный период наблюдалась во всех точках отбора. Основными индикаторами загрязнения централизованного водоснабжения Донецкой Народной Республики следует рассматривать фенол, хлор остаточный связанный и свободный, так как на протяжении всего анализируемого периода отмечается несоответствие санитарным правилам и нормам по данным физико-химическим показателям. В качестве индикатора органического загрязнения следует рассматривать фенол.

**Ключевые слова:** питьевая вода, централизованное водоснабжение, локальный военный конфликт.

В Российской Федерации с 2019 года реализуется федеральный проект «Чистая вода» (утв. постановлением Правительства РФ от 22 декабря 2010 г. №1092), который направлен на улучшение качества питьевой воды путем внедрения новых технологий в системы водоснабжения [9]. Целью проекта является обеспечение доступа к чистой воде для всех граждан России, включая тех, кто проживает в отдаленных и труднодоступных районах. За период с 2019 по 2021 год, благодаря реализации федерального проекта «Чистая вода», доля населения России, обеспеченного качественной питьевой водой из централизованных систем водоснабжения, увеличилась с 85,5% до 87,35% (в том числе, городского населения с 92,7% до 94%). К 2024 году планируется улучшить качество питьевого водоснабжения для еще 5 миллионов человек за счет строительства и модернизации 1624 объектов водоснабжения. Однако водоснабжение Донбасса было включено в данный проект только

с 2022 года, до этого времени основным источником водоснабжения являлся гидротехнический комплекс реки Северский Донец – канал «Северский Донец-Донбасс». Данный комплекс во время локального военного конфликта на Донбассе перебивал в зоне разграничения, что не позволяло полноценно осуществлять надлежащее обслуживание комплекса. Следствием явилось значительное ухудшение качества воды в водопроводной сети по санитарно-химическим показателям ( $p < 0,05$ ); по микробиологическим показателям ( $p < 0,05$ ), а также по содержанию нитратов и коли-форм [7]. Гигиенические характеристики водоснабжения Донецкой области в довоенный период были рассмотрены достаточно подробно. Однако многочисленные исследования были проведены до локального военного конфликта в Донбассе. Население экокризисного региона, как правило, употребляло недоброкачественную питьевую воду [1, 6]. Прогноз последующей динамики негативный. При оценке водоснабжения Донбасса следует учитывать промышленную характеристику региона, что может оказывать значительное влияние на качество питьевой воды. В частности, серьезной проблемой является потенциальный сброс неочищенных шахтных вод из прудов-отстойников 60 шахт Донбасса, находящихся в стадии ликвидации, что может неблагоприятно повлиять на качество воды питьевых водохранилищ. Отсутствие очистки шахтных вод от тяжелых металлов (ТМ) при их сбросе в природные водоемы представляет серьезную проблему экологического загрязнения. В данном случае загрязнение водоемов ТМ происходит из-за особенностей металлогенической специализации углевмещающих пород и углей Донбасса. Загрязнение характеризуется наличием ТМ (до 19,8% анализов с превышением нормативов) в первую очередь выделяют

© О.В. Елизарова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

свинец, никель и марганец, и пестицидов (до 17,4% проб воды, не отвечающих гигиеническим регламентам) [4, 5]. Однако, существующие очистные сооружения не предусматривают удаление ТМ из шахтных вод перед их сбросом. Это означает, что попадание данных металлов в поверхностные и подземные воды не контролируется и может привести к загрязнению водохранилищ и водоемов, которые служат источником питьевой воды для населения.

Особую опасность для здоровья населения Донбасса представляет фенол и его соединения, так как в угольных регионах наблюдается повышенное содержание этих соединений в шахтовых водах за счет вымывания из угольных пластов. По российским данным Фенол относится ко 2-му классу опасности (ГОСТ 30333-2007) отходов (предельно допустимая концентрация (ПДК) в водоемах составляет 0,001 мг/дм<sup>3</sup>) производства и потребления (степень вредного воздействия опасных отходов на окружающую природную среду считается высокоопасной). Данный класс опасности характеризует о том, что экологическая система сильно нарушена, период восстановления не менее 30 лет после полного устранения источника вредного воздействия [3]. Двухатомные фенолы (резорцин, пирокатехин, гидрохинон) менее ядовиты, чем одноатомные. Резорцин относится к IV классу опасности, ПДК в воде составляет 0,1 мг/дм<sup>3</sup> [8]. Фенол и его производные являются наиболее опасными загрязнителями водных ресурсов. Попадание в водоем даже незначительного количества фенольных соединений приводит к уменьшению способности водного объекта к саморегенерации. Так, минимальные токсические дозы, уменьшающие на 50% количество микроорганизмов, обеспечивающих обезвреживание опасных соединений в воде, для фенола, гидрохинона и катехина составляют 22,1; 0,08; 31,8 мг/л соответственно [10].

Как следствие, на протяжении десятка лет наблюдается несоответствие санитарным правилам и нормам (СанПиН) качества хозяйственно-питьевого водоснабжения и водных объектов Донбасса [7].

Одним из интегральных критериев, которые определяют качество жизни населения, являются безопасные условия окружающей среды, включая доброкачественность питьевой воды. Основным показателем достижения этой цели является отсутствие в воде токсичных и опасных для здоровья примесей антропогенного и техногенного происхождения [2].

Цель исследования состояла в оценке качества воды из источников централизованного водоснабжения Донецкой Народной Республики (ДНР), и поиске основных индикаторов загрязнения.

## Методы исследования

Для анализа использовались официальные статистические данные Государственного унитарного предприятия ДНР «Вода Донбасса» за 2011-2021 гг. В статистическую обработку включали пробы, не соответствующие СанПиН (украинские ГСанПиН 2.2.4-171-10 и российские СанПиН 2.1.4.1074-01). Анализ проводился по 3-м временным периодам: I – довоенный (2011-2013 гг.), II – активных боевых действий (2014-2017 гг.) и III – военный стабильный (2018-2021 гг.), по основным санитарно-химическим и микробиологическим показателям.

Статистическая обработка проведена общепринятыми параметрическими методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между показателями довоенного, и военных периодов определялись методом множественных сравнений Шеффе.

## Результаты и обсуждение

Анализ проводился по 7 точкам отбора: Петровский водонапорный узел (далее – ВУ), ВУ 6 Красная Звезда, Куйбышевский ВУ, Северный ВУ, Моспинский ВУ, Мушкетовский ВУ, Кировский ВУ. Однако в довоенном периоде из анализируемых 7 точек, отбор производился только в 3-х точках (Петровский ВУ, ВУ 6 Красная Звезда, Куйбышевский ВУ), где стабильно наблюдается несоответствие СанПиН по физико-химическим показателям.

Как следует из данных таблицы, в период активных боевых действий достоверно чаще отбирались пробы воды, не соответствующие СанПиН. Тенденция к ухудшению качества воды в данный период наблюдалась во всех точках отбора, предполагаемая причина – невозможность обслуживания гидротехнического комплекса реки Северский Донец - канал «Северский Донец-Донбасс» во время боевых действий.

На протяжении всех исследуемых периодов отмечается несоответствие СанПиН по 3-м физико-химическим показателям: фенолу, хлору остаточному связанному и свободному. Фенолы – одни из опаснейших токсикантов, попадающих в воды в

Таблица.

## Показатели качества воды в пробах, не соответствующих СанПиН\*

Показатель, единица измерения	СанПиН Украина 2.2.4-171-10 (не более)	СанПиН РФ 2.1.4.1074-01	Период	N проб	M±m	% проб не соответствующие СанПиН
Фенол, мг/дм <sup>3</sup>	10×10 <sup>-4</sup>	10×10 <sup>-4</sup>	I	10	(12,67±0,56)×10 <sup>-4</sup>	60
			II	16	(13,33±0,68)×10 <sup>-4</sup>	75
			III	14	(12,67±0,33)×10 <sup>-4</sup>	21,4
Хлор остаточный связанный, мг/дм <sup>3</sup>	1,2	0,8-1,2	I	10	1,296±0,170	20
			II	16	1,247±0,15	6
			III	14	1,634±0,220	21,4
Хлор остаточный свободный, мг/дм <sup>3</sup>	0,3-0,5	0,3-0,5	I	10	0,1000±0,0049	100
			II	16	0,0810±0,0032	100
			III	14	0,0830±0,0060	100

Примечание: \* – по остальным санитарно-химическим и микробиологическим показателям отклонений от СанПиН не выявлено.

результате деятельности человека, фенол следует рассматривать как основной индикатор органического загрязнения воды в Донбассе. Данная картина характерна для угольных регионов, за счет повышенного содержания фенола и его соединений в шахтных водах при вымывании из угольных пластов. Следует отметить высокую токсичность большинства фенольных соединений для человека, а также отсутствие способов определения фенольных соединений в природных водах без предварительного разделения и концентрирования, что значительно усложняет и удорожает анализ, а также ведет к увеличению временных затрат и снижению точности определения.

Прогноз о возможном загрязнении водоемов ТМ из-за особенностей металлургической специализации углевещающих пород и углей при консервации шахт Донбасса подтвердился 2020 году. Так, в январе 2020 года в пробах из Петровского ВУ и Моспинского ВУ отмечается значительный рост концентрации фенолов с превышением ПДК в 13-20 раз, аммония (в 3 раза), алюминия (в 16 раз), молибдена (в 2,5 раза), кадмия (в 100 раз), кремния (в 11 раз), кобальта (в 300 раз), нитратов (в 14 раз), свинца (в 2,7 раза) и было зафиксировано значительное превышения никеля в 4000 раз.

Также в 100% отобранных проб отмечается снижение ПДК хлора остаточного свободного, что может свидетельствовать о неэффективном процессе обеззараживания, и, как следствие, привести к росту микробной флоры.

Прогноз последующей динамики негативный. Населению Донбасса для питьевого водоснабжения рекомендуется фасован-

ная (бутилированная) вода, что позволит минимизировать риски для здоровья населения, пока качество централизованной воды не будет стабилизировано и соответствовать нормам безопасности.

Следует учитывать, что население ДНР на безальтернативной основе с февраля 2022 года в питьевом режиме перешло на фасованную воду. Централизованное водоснабжение подавалось 1 раз в три дня на несколько часов, вода предназначалась для технических нужд. До февраля 2022 года в сети города Донецка поступало 280-320 тысяч кубов воды, но уже к концу года подача упала до 42-55 тысяч кубов. С мая 2023 года для центрального водоснабжения ДНР вода используется из реки Дон по каналу Северский Донец – Донбасс, проектный объем подаваемой воды 288 тысяч кубов.

Таким образом, основными индикаторами загрязнения централизованного водоснабжения ДНР следует рассматривать фенол, хлор остаточный связанный и свободный, так как на протяжении всего анализируемого периода отмечается несоответствие санитарным правилам и нормам по данным физико-химическим показателям. В качестве индикатора органического загрязнения следует рассматривать фенол.

*O.V. Elizarova*

#### ANALYSIS OF WATER QUALITY FROM THE DPR CENTRAL WATER SUPPLY SOURCES IN MODERN CONDITIONS

**Abstract.** The purpose of the work was to research the quality of water from the Donetsk People's Republic centralized water supply sources and to search

for the main indicators of contamination. It was revealed that during the period of active hostilities, water samples that do not comply with Sanitary Regulations and Norms were taken significantly more often than before the war. There is a tendency towards decline in water quality during this period at all sampling points. The main indicators of the Donetsk People's Republic centralized water supply contamination should be considered phenol, free residual and fixed chlorine, since throughout the analyzed period it has been a discrepancy with Sanitary Regulations and Norms according to these physical and chemical indicators. Phenol should be considered as an indicator of organic contamination.

**Key words:** drinking water, centralized water supply, local military conflict.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков В.И., Грищенко С.В., Грищенко В.П. Атлас гигиенических характеристик экологической среды Донецкой области. – Донецк: ДонГМУ, 2001. – 140 с.
2. Ветров С.Ф., Ермаченко А.Б., Грищенко С.В. Гигиеническая оценка питьевого водоснабжения населения отдельных районов Донецкой Народной Республики // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №3. – С. 236-244.
3. ГОСТ 30333-2007. Паспорт безопасности химической продукции. Общие требования.
4. Коломенский Г.Ю., Гипич Л.В., Коломенская В.Г. и др. Экологические последствия ликвидации шахт Восточного Донбасса и необходимость совершенствования системы экомониторинга // Естественные науки. – 2006. – №2. – С. 79-82.
5. Ластков Д.О., Козаков А.Г., Говта Л.А., Говта Н.В. Оценка водоснабжения индустриального региона и улучшения качества питьевой воды // Вода: гигиена и экология. – 2013. – №1(1). – С. 129-140.
6. Ластков Д.О., Козаков А.Г., Пармас О.В., Зинченко К.В. Гигиеническая оценка водоснабжения старопромышленных городов Донбасса и контроль качества питьевой воды по органическим веществам / IV Міжнародний Водний форум «Аква – Україна 2006»: Матеріали науково-практичної конференції 19-21 вересня 2006 р. – К., 2006. – С. 315-317.
7. Романченко М.П., Ластков Д.О., Соколова О.В. Изменения хозяйственно-питьевого водоснабжения и водных объектов в период локального военного конфликта // Архив клинической и экспериментальной медицины – 2021. – Т.30, №3. – С. 258-264.
8. Рассказова П.В. Анализ фенолов в природных водах / Сборник материалов VIII всероссийской, научно-практической конференции молодых ученых с международным участием "Россия молодая" Кузбасский государственный технический университет им. Т.Ф. Горбачева; Ответственный редактор О.В. Тайлаков. – 2016 Издательство: Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева (Кемерово). – С. 280-282.
9. Рахманин Ю.А., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка питьевого водообеспечения населения Российской Федерации: проблемы и пути рационального их решения // Гигиена и санитария. – 2022. – №101(10). – С. 1158-1166.
10. Скворцова Л.Н., Чухломина Л.Н., Гормакова Н.А., Козубец М.С. Оценка возможности очистки воды от фенольных соединений в условиях каталитического озонирования и УФ излучения с применением композиций b-n-fe и si-n-fe // Вестник Томского государственного университета. – 2013. – №370. – С. 190-193.

Ю.А. Лыгина, А.С. Прилуцкий, Б.А. Волобуев

**СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ЛИМОНУ И ДРУГИМ ЦИТРУСОВЫМ У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»  
МЗ РФ

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

**Реферат.** Цель исследования – оценить частоту и уровни сенсibilизации к различным видам цитрусовых у больных пищевой аллергией и атопическим дерматитом. Нами обследовано 80 пациентов, страдающих пищевой аллергией, сочетающейся с атопическим дерматитом. У всех пациентов в сыворотке крови определены специфические IgE-антитела к лимону, апельсину, грейпфруту и мандарину. Установлено, что средние уровни (медианы) специфических IgE к лимону ( $0,19 \pm 0,01$  МЕ/мл) были статистически значимо ( $p < 0,01$ ) ниже, чем к апельсину ( $0,26 \pm 0,02$  МЕ/мл), грейпфруту ( $0,23 \pm 0,01$  МЕ/мл) и мандарину ( $0,26 \pm 0,01$  МЕ/мл). Зарегистрированы сильные прямые корреляционные связи между уровнями сенсibilизации к этим цитрусовым. Выявлена достоверно более низкая частота сенсibilизации к лимону в сравнении с другими цитрусовыми. Все лица, сенсibilизированные к лимону (31,3%), имели повышенный уровень специфических IgE-антител ко всем исследуемым цитрусовым (апельсин, грейпфрут, мандарин). Полученные данные свидетельствуют в пользу наличия перекрестной сенсibilизации между аллергенами лимона и другими видами цитрусовых у больных, страдающих пищевой аллергией и атопическим дерматитом.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, пищевая аллергия, перекрестная сенсibilизация, лимон, цитрусовые, специфические IgE.

На современном этапе пищевая аллергия (ПА) представляет собой значимую проблему для мирового здравоохранения. Заболевание ПА нередко сочетается с проявлениями атопического дерматита (АтД). Частой причиной развития ПА и АтД являются цитрусовые [4]. Род *Citrus* включает в себя такие широко употребляемые фрукты, как лимон, апельсин, грейпфрут и мандарин. Согласно отечественным и зарубежным научным исследованиям, сенсibilизация к цитрусовым среди пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, достаточно высока [1, 2, 7]. Однако данные об их перекрестной реактивности очень ограничены и представляют собой

описания клинических случаев [11, 16, 18, 20], либо результаты исследования сенсibilизации к отдельным аллергенам цитрусовых [8, 11, 15].

Цель исследования – оценить частоту и уровни специфической IgE-сенсibilизации к различным видам цитрусовых (лимон, апельсин, грейпфрут, мандарин) у больных пищевой аллергией и атопическим дерматитом.

**Методы исследования**

Обследовано 80 пациентов с пищевой аллергией, страдающих атопическим дерматитом (АтД). У многих обследованных АтД сочетался с немедленными аллергическими реакциями и другой аллергопатологией. В исследование были включены дети, подростки и взрослые старше 20 лет (медиана возраста  $3,45 \pm 1,29$  года). У всех обследованных лиц определены уровни специфических IgE-антител (sIgE) к антигенам лимона, апельсина, грейпфрута и мандарина. Лабораторное исследование уровней sIgE выполнялось с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа отечественного производства (г. Донецк), с высокой аналитической чувствительностью ( $0,050$ - $0,075$  МЕ/мл) [5]. Диагностически значимым считался уровень sIgE в сыворотке крови лиц в возрасте 0-2 лет  $>0,25$  МЕ/мл, 2-5 лет –  $>0,20$  МЕ/мл, 5-10 лет –  $>0,15$  МЕ/мл, старше 10 лет и у взрослых –  $>0,35$  МЕ/мл [6].

Статистический анализ полученных данных был проведен с помощью лицензионной программы «MedStat» (г. Донецк) [3]. Учитывая отличие характера распределений выборок во всех случаях от нормального, в расчетах были использованы методы непараметрической статистики. Описательный анализ исследуемых показателей включал расчет медианы (Me), ошибки медианы ( $\pm m$ ), левого и правого

© Ю.А. Лыгина, А.С. Прилуцкий, Б.А. Волобуев

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

95% доверительного интервала (левый 95%ДИ, правый 95%ДИ). Для множественного сравнения показателей использовались ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна. Для множественного сравнения частоты сенсибилизации к различным цитрусовым использован критерий  $\chi^2$  с проведением процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова [3]. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла (tau) попарно для всех исследуемых показателей. Сила корреляционных связей оценивалась согласно критериям шкалы Чеддока. Учитывались корреляционные связи, значение tau которых равнялось или превышало 0,3. Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования были определены средние уровни (медианы) sIgE-антител к лимону, апельсину, грейпфруту, мандарину (табл. 1). При этом значения специфической сенсибилизации к лимону у обследованных пациентов были достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем к другим цитрусовым.

**Таблица 1.**

Уровни сенсибилизации к различным видам цитрусовых у больных с ПА и АтД

Вид цитрусовых	N	Уровень специфических IgE-антител (МЕ/мл)		
		Me±m	95% ДИ:	
			левый	правый
лимон	80	0,19±0,01	0,18	0,21
апельсин	80	0,26±0,02*	0,24	0,27
грейпфрут	80	0,23±0,01*	0,19	0,25
мандарин	80	0,26±0,01*	0,23	0,28

Примечание: N – количество обследованных, \* –  $p < 0,01$  при сравнении с уровнем sIgE к лимону.

Проведен корреляционный анализ уровней сенсибилизации к лимону, апельсину, грейпфруту, мандарину у обследованных пациентов с ПА и АтД (табл. 2). Установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) сильные прямые корреляционные связи этих показателей между всеми исследованными видами цитрусовых.

В результате исследования частоты специфической сенсибилизации к различным видам цитрусовых у обследованных пациентов (табл. 3) установлено, что повышенные уровни sIgE-антител к лимону выявлялись статистически значимо реже, чем сенсибилизация к апельсину, манда-

**Таблица 2.**

Корреляционные связи (tau) показателей сенсибилизации (sIgE) между различными видами цитрусовых у пациентов с ПА и АтД

	Сила корреляционных связей (tau)*			
	лимон	апельсин	грейпфрут	мандарин
лимон	-	0,726	0,752	0,721
апельсин	0,726	-	0,727	0,837
грейпфрут	0,752	0,727	-	0,710
мандарин	0,721	0,837	0,710	-

Примечание: \* – все значения tau статистически значимы при  $p < 0,05$ .

лину ( $p < 0,001$ ) и грейпфруту ( $p = 0,025$ ).

Более низкие уровни sIgE и частота сенсибилизации к лимону в данном исследовании предположительно объясняются тем, что лимон менее часто употребляется в пищу, особенно в детском возрасте. Проведенное нами ранее исследование влияния употребления в пищу лимона на развитие сенсибилизации показало достоверно ( $p = 0,038$ ) более низкие уровни sIgE к этому виду цитрусовых у лиц с ПА, не включавших лимон в свой рацион питания [6].

Все обследованные нами больные с ПА и АтД, сенсибилизированные к антигенам лимона (25 человек), имели значимую сенсибилизацию и к другим цитрусовым. Вместе с тем, важно отметить, что пациенты, сенсибилизированные к одному из цитрусовых, не обязательно имеют сенсибилизацию ко всем представителям рода *Citrus*. Так, 19 обследованных нами пациентов (23,8%) имели сенсибилизацию к апельсину, мандарину и грейпфруту, но не к лимону. Также у 15 больных (18,8%) зарегистрирована сенсибилизация только к апельсину и мандарину. Кроме того, в нашем исследовании выявлены 2 пациента (2,5%), имеющие повышенный уровень

**Таблица 3.**

Частота сенсибилизации к различным видам цитрусовых у пациентов, страдающих ПА и АтД

Вид цитрусовых	N	Частота сенсибилизации	
		количество	удельный вес (%)
лимон	80	25	31,3±10,1
апельсин	80	61*	76,3±9,3*
грейпфрут	80	45**	56,3±10,8**
мандарин	80	58*	72,5±9,8*

Примечание: N – количество обследованных; \* –  $p < 0,001$  в сравнении с частотой сенсибилизации к лимону; \*\* –  $p = 0,025$  в сравнении с частотой сенсибилизации к лимону.

sIgE только к апельсину, 1 (1,3%) – к мандарину, 1 (1,3%) – к грейпфруту. У 17 больных (21,3%) не выявлено диагностически значимых концентраций sIgE ни к одному из исследуемых видов цитрусовых.

Полученные нами результаты о наличии перекрестной сенсибилизации среди исследованных нами видов цитрусовых подтверждаются данными ряда зарубежных ученых. Так, в работе M.D. Ibanez et al. (2004) среди 6 пациентов с аллергическими реакциями на апельсин у 2 была выявлена также аллергия к мандарину (реакций к лимону и грейпфруту ими не отмечалось), при этом повышенные уровни sIgE к лимону и апельсину зарегистрированы у всех 6 обследованных, к мандарину и грейпфруту – у 5 человек [14].

Согласно мировым научным исследованиям, существование перекрестной аллергии объясняется сходством молекулярной структуры аллергенных белков среди различных видов цитрусовых. Наиболее широко изучены данные о перекрестной реактивности аллергенов лимона и апельсина. В исследовании O. Ahrazem et al. (2005) показано, что липид-транспортирующие белки апельсина Cit s 3 и лимона Cit l 3 демонстрируют значительную гомологичность структуры (до 93%) [8]. При этом, среди 27 пациентов с клиническими реакциями на употребление апельсина исследователи выявили наличие sIgE к Cit l 3 у 54,0%, к Cit s 3 – у 48,0% и к рекомбинантной форме Cit s 3 – у 46,0% обследованных. V. Pignataro et al. (2010) и L. Bruno et al. (2014) сообщают о наличии в коже лимона аллергена Cit l 1, по молекулярной структуре сходного с герминоподобным белком апельсина Cit s 1 [10, 19].

Установлено, что мандарин также содержит липид-транспортирующий белок Cit r 3, который потенциально способен иметь перекрестную реактивность с Cit l 3 и Cit s 3, однако исследований в этом направлении не проводилось [11]. Кроме того, у описанной в данной работе пациентки с системной реакцией на употребление в пищу мандарина, были выявлены sIgE-антитела не только к этому цитрусу (5,18 МЕ/мл), но и к лимону (5,26 МЕ/мл), апельсину (3,07 МЕ/мл) и грейпфруту (2,21 МЕ/мл) [11].

Необходимо отметить, что в настоящее время не установлены конкретные аллергенные белки, вызывающие аллергию к грейпфруту. Согласно данным доступных нам литературных источников, перекрестная сенсибилизация грейпфрута с другими видами цитрусовых также не

изучалась. Имеется работа, описывающая выявление повышенных sIgE к грейпфруту и апельсину у пациента с анафилаксией на один из подвидов мандарина (*Citrus reticulata unshiu*) [20]. Также в последние годы приобретают все более высокую значимость в качестве аллергенов гиббереллин-регулируемые белки. В исследовании N. Inomata et al. (2018) среди 14 пациентов с аллергией на апельсин была установлена сенсибилизация к sIgE-антителам к гиббереллин-регулируемым белкам апельсина (57,1% обследованных) и грейпфрута (71,4%), что свидетельствует об их роли в развитии аллергических реакций [15].

Запасной белок семян цитрин также может обуславливать перекрестную реактивность семян лимона и других представителей рода *Citrus* (апельсина, мандарина, грейпфрута и др.) [9, 17]. Однако, исследований, характеризующих распространенность сенсибилизации к этому аллергену, не проводилось. Имеются только описания отдельных случаев, характеризующие различные виды реакций на семена цитрусовых [13, 16]. В одной из работ описано выявление сенсибилизации к экстрактам семян лимона, апельсина и мандарина у пациента с анафилаксией после применения лимонного мыла [13]. Кроме того, имеются свидетельства, что цитрин присутствует в пектине апельсина и грейпфрута, что также может обуславливать перекрестную реактивность между этими фруктами [12, 18].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии перекрестной реактивности между аллергенами лимона и другими видами цитрусовых (апельсин, грейпфрут, мандарин), что необходимо учитывать при составлении схем лечения и профилактики пищевой аллергии, в том числе, на употребление в пищу лимона.

1. Установлено, что уровень sIgE к лимону существенно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем аналогичные показатели sIgE к апельсину, грейпфруту и мандарину.

2. Выявлена достоверная ( $p < 0,05$ ) сильная корреляционная связь между концентрациями sIgE к различным видам цитрусовых среди 80 обследованных пациентов.

3. Частота сенсибилизации к лимону была существенно ниже, чем к грейпфруту ( $p = 0,025$ ) и к апельсину и мандарину ( $p < 0,01$ ). Определено, что у многих пациентов регистрировались диагностически значимые уровни sIgE к апельсину, мандарину и грейпфруту при отсутствии сенсибилизации к лимону.

4. Полученные данные рекомендовано учитывать при назначении индивидуальной диеты у лиц с пищевой аллергией, в том числе, сочетающейся с атопическим дерматитом.

Yu.A. Lygina, A.S. Prilutskiy, B.A. Volobuev

#### SENSITIZATION TO LEMON AND OTHER CITRUS FRUITS IN PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES AND ATOPIC DERMATITIS

**Abstract.** *The aim of the study was to assess the frequency and levels of sensitization to various types of citrus fruits in patients with food allergies and atopic dermatitis. We examined 80 patients suffering from food allergies combined with atopic dermatitis. In all patients, specific IgE antibodies to lemon, orange, grapefruit and tangerine were detected in the blood serum. It was found that the average levels (median) of specific IgE for lemon ( $0,19\pm 0,01$  IU/ml) were statistically significantly ( $p<0,01$ ) lower than for orange ( $0,26\pm 0,02$  IU/ml), grapefruit ( $0,23\pm 0,01$  IU/ml) and tangerine ( $0,26\pm 0,01$  IU/ml). Strong direct correlations were recorded between the levels of sensitization to these citrus fruits. A significantly lower frequency of sensitization to lemon was revealed compared to other citrus fruits. All individuals sensitized to lemon (31.3%) had an increased level of specific IgE antibodies to all citrus fruits studied (orange, grapefruit, tangerine). The data obtained indicate the presence of cross-sensitization between lemon allergens and other citrus species in patients suffering from food allergies and atopic dermatitis.*

**Key words:** atopic dermatitis, food allergy, cross-sensitization, lemon, citrus fruits, specific IgE.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Д.Г., Кдырбаева Ф.Р. Региональные особенности скрытой сенсибилизации к пищевым аллергенам у больных аллергическими заболеваниями в условиях жаркого климата // Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 59-62.
2. Дубровина Л.Н., Казначеева Л.Ф., Герасценко Н.В., Массерова В.В. Атопический дерматит у подростков: факторы риска, триггерные факторы и спектр сенсибилизации // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т.7(2). – С. 108-114.
3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

4. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Аллергия к лимону: обзор литературы // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – Т.59(4). – С. 4-14.
5. Прилуцкий А.С. Разработка и использование инновационных методов диагностики и лечения иммунной патологии // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Т.25(2). – С. 127-132.
6. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Влияние потребления лимона на выработку специфических IgE-антител у лиц с пищевой аллергией // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т.32(1). – С. 48-51.
7. Agarkhedkar S.R., Vapat H.B., Vapat B.N. Avoidance of food allergens in childhood asthma // Indian Pediatr. – 2005. – Vol.42(4) – P. 362-366.
8. Ahrazem O., Ibáñez M.D., López-Torrejón G. et al. Lipid transfer proteins and allergy to oranges // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2005. – Vol.137(3). – P. 201-210.
9. Brandström J., Lilja G., Nilsson C. et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children // Pediatr. Allergy Immunol. – 2016. – Vol.27(5). – P. 550-553.
10. Bruno L., Spadafora N.D., Iaria D. et al. Developmental stimuli and stress factors affect expression of C1GLP1, an emerging allergen-related gene in Citrus limon // Plant Physiol. Biochem. – 2014. – Vol.79. – P. 31-40.
11. Ebo D.G., Ahrazem O., Lopez-Torrejón G. et al. Anaphylaxis from mandarin (*Citrus reticulata*): Identification of potential responsible allergens. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2007. – Vol.144(1). – P. 39-43.
12. Ferdman R.M., Ong P.Y., Church J.A. Pectin anaphylaxis and possible association with cashew allergy // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol.97(6). – P. 759-760.
13. Glaspole I.N., de Leon M.P., Rolland J.M., O'Hehir R.E. Anaphylaxis to lemon soap: citrus seed and peanut allergen cross-reactivity // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – Vol.98(3). – P. 286-289.
14. Ibanez M.D., Sastre J., San Ireneo M.M. et al. Different patterns of allergen recognition in children allergic to orange // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol.113(1). – P. 175-177.
15. Inomata N., Miyakawa M., Ikeda N. et al. Identification of gibberellin-regulated protein as a new allergen in orange allergy // Clin. Exp. Allergy. – 2018. – Vol.48(11). – P. 1509-1520.
16. Kayode O.S., Prado N., Thursfield D.J. et al.

- Lemon seed allergy: a case presentation  
// Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2020.  
– Vol.16. – P. 32.
17. *Koltunow A.M., Hidaka T., Robinson S.P.*  
Polyembryony in Citrus. Accumulation  
of seed storage proteins in seeds and in  
embryos cultured in vitro // *Plant Physiol.*  
– 1996. – Vol.110(2). – P. 599-609.
18. *Konstantinou G.N., Baker M.G., Yu J. et al.*  
Citrin: a novel food allergen in citrus seeds  
and citrus-derived pectin that shows  
cross-reactivity with cashew and pistachio  
// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2023.  
– Vol.S1081-1206(23). – P. 01211-01215.
19. *Pignataro V., Canton C., Spadafora A.,  
Mazzuca S.* Proteome from lemon fruit  
flavedo reveals that this tissue produces  
high amounts of the Cit s1 germin-like  
isoforms. // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. –  
Vol.58(12). – P. 7239-7244.
20. *Tanaka Y., Sugihara M., Tsumagari S. et  
al.* Food-dependent exercise-induced  
anaphylaxis due to ingestion of mikan  
(Citrus unshiu) // *Arerugi.* – 2017. –  
Vol.66(8). – P. 1011-1015.

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВ РОГОВИЦЫ

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

**Реферат.** Воспалительные заболевания глаз остаются серьезной проблемой практической офтальмологии, как причина инвалидности (80%) и как причина слепоты (10-20%). Проблема лечения и реабилитации больных с язвами роговицы остается весьма актуальной и далеко не решенной в современной офтальмологии.

Целью работы было повысить эффективность лечения язв роговицы путем использования комбинированного метода лечения.

В исследование включено 129 пациентов (129 глаз) с язвами роговицы. Первая группа пациентов (по 43 пациента в каждой группе) получала традиционное лечение. Во второй группе к традиционному лечению добавили интрастромальное введение антибиотика в роговицу. Третья группа больных получала комплексное лечение с добавлением инстилляций обогащенной тромбоцитами плазмы.

Результаты исследования показали, что применение обогащенной тромбоцитами плазмы в сочетании с интрастромальным введением антибиотика позволяет повысить эффективность лечения язв роговицы за счет снижения риска образования грубых и умеренно интенсивных помутнений, увеличивает числа больных с прозрачной роговицей при выписке на  $48,8 \pm 7,6\%$  случаев ( $p < 0,05$ ), а в отдаленном периоде – на  $76,7 \pm 6,4\%$  случаев ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма, интрастромальное введение антибиотика, язва роговицы, помутнение роговицы.

Воспалительные заболевания глаз остаются серьезной проблемой практической офтальмологии, как причина нетрудоспособности (80%) и как причина слепоты (10-20%) [20]. По данным M.D. Green, частота неблагоприятных исходов достигает 54,2% [17], а в 23,7% заболевание заканчивается энуклеацией, что существенно снижает качество жизни пациентов и затрудняет их социальную адаптацию [7, 12, 15]. Ежегодно в мире 1,5-2 млн человек получают слепоту в связи с язвой и травмой роговицы [20].

Проблема лечения и реабилитации пациентов с язвами роговой оболочки глаза остается весьма актуальной и далеко не решенной в современной офтальмологии.

Повышение устойчивости микрофлоры к антибактериальным препаратам за последние десятилетия приводят к недостаточной эффективности консервативного лечения этого заболевания.

Роговица, благодаря своему регулярному строению, характеризуется прозрачностью и высокой преломляющей способностью. Прозрачность роговицы обусловлена целым рядом сочетающихся факторов – гладкостью ее внешней поверхности, аваскулярностью и регулярностью взаимного расположения экстрацеллюлярных и клеточных компонентов [3].

При поверхностных поражениях роговицы процесс регенерации происходит за счет кератоцитов с формированием нежного, почти прозрачного рубца. При тяжелых повреждениях, когда гибнет большое число кератоцитов, оставшихся клеток недостаточно для полноценной регенерации. Бурная воспалительная реакция, наблюдаемая в таких случаях, приводит к миграции в зону повреждения соединительнотканых клеток из склеры, эписклеры и других источников. Преимущественное участие чужеродных клеток в синтезе коллагена приводит к формированию плотного, грубого рубца [3]. Степень помутнения роговицы и его расположение непосредственно влияет на остроту зрения пациентов.

Кроме того, морфологические особенности строения роговицы, ее иннервации и питания, определяют репаративные свойства роговой оболочки.

В последние годы внимание офтальмологов привлекает технология, связанная с введением лекарственных веществ в строу роговицы [8, 16, 19], а также с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) для лечения больных с заболеваниями роговицы [1, 2, 9, 10, 13, 14, 18]. Тромбоциты способны секретировать различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (platelet derivate growth

factor (PDGF) PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), трансформирующие факторы роста (Transforming growth factor beta, TGF-beta (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factors (ILGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (vessels endothelium growth factor (VEGF), эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor (EGF) и фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF) [1]. Активация рецепторов факторов роста может стимулировать рост и дифференцировку клеток, ангиогенез, апоптоз или продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, ОТП содержит лейкоциты, которые могут способствовать заживлению ран, профилактике инфекции [11]. Известно, что PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца, отвечает за клеточный рост, дифференцировку, секрецию цитокинов [5].

Однако, по данным литературы, не существует единой методики интрастромального введения лекарственных веществ и единого протокола приготовления ОТП.

Таким образом, генеральным направлением научно-практических разработок должен стать поиск новых методов лечения заболеваний роговой оболочки, что, в свою очередь, позволит сократить сроки лечения, снизить степень инвалидизации.

Цель настоящей работы – повысить эффективность лечения язв роговицы путем использования комбинированного метода лечения.

### Методы исследования

Под наблюдением в отделении микрохирургии глаза Донецкого Клинического Территориального Медицинского Объединения находилось 129 человек (129 глаз, 72 мужчины, 57 женщин) в возрасте от 18-ти до 55-ти лет с язвой роговой оболочки. При отборе пациентов для нашего исследования учитывались следующие критерии:

- критерии включения: пациенты с язвами роговицы без угрозы перфорации;
- критерии исключения: тяжелые или нестабильные соматические заболевания (сахарный диабет, рефрактерная сердечно-сосудистая и почечная недостаточность и т.д.), применение пациентом тромболитиков, иммунодефицитные состояния, анемия, онкологические заболевания, язвы роговицы с угрозой перфорации, перфорация роговицы.

Всем пациентам проводилось бактериальное исследование соскобов роговицы. Соскоб брался непосредственно при осмотре за щелевой лампой с края язвенного дефекта с помощью лезвия №15. Предварительно проводилась инстилляционная 0,5-процентного проксиметакаина гидрохлорида (алкаин).

Оценку тяжести язвы определяли, используя шкалу оценки степени тяжести язв роговицы по классификации Ситника Г.В. [6]. При поступлении группы по степени тяжести статистически сравнимы.

Визуальный осмотр больных проводили с применением биомикроскопии (ЩЛ-2Б), офтальмоскопии глазного дна (прямой налобный офтальмоскоп «SIGMA 100»).

Все больные были разделены на 3 группы (по 43 пациента) методом простой (случайной) рандомизации. Всем пациентам был проведен подробный информационный инструктаж относительно характера лечения, потенциальных осложнений и альтернативных вариантов лечения. У всех пациентов было получено информированное согласие на лечение.

Пациентов распределили на три группы. 1-я группа – 43 (33,3%) пациента, получавших традиционное лечение по стандартным схемам (цефуросим внутривенно (в/в), субконъюнктивально (с/к), метрогил в/в, солкосерил с/к, диклоберл внутримышечно (в/м); местно: левофлоксацин, диклофенак, корнерегель, масло облепихи, глазная мазь флоксал). 2-я группа – 43 (33,3%) пациента, которым наряду с традиционным лечением вводили антибиотик в строму роговицы [4].

3-я группа – 43 (33,3%) пациента, которые на фоне традиционного лечения получали сочетание интрастромального введения антибиотика в строму роговицы с инстилляцией ОТП, полученной была получена по методике Geerling G. и соавт. [14].

Инстилляционная плазма производилась со 2-го дня после интрастромального введения антибиотика. Определяя день, на который присоединяли к лечению ОТП, мы ориентировались на уменьшение клинических признаков воспаления [13]. Полученную плазму инстиллировали непосредственно на язвенный дефект роговицы и выдерживали 30 секунд по 1 капле 6 р/день.

Эффективность лечения в данной статье оценивалась степенью помутнения роговицы.

Сроки наблюдения пациентов – 6 месяцев.

При статистической обработке материала, учитывая нормальное распределение показателей, использовали параметрические статистические методы. Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m), коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента. При множественных сравнениях применяли метод Шеффе. При анализе частоты признака рассчитывали процент и ошибку репрезентативности. Статистически значимыми отличия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Во всех группах в результате лечения были получены помутнения роговой оболочки различной степени интенсивности (табл. 1).

**Таблица 1.**

Степень помутнения роговицы при выписке

Группа	Степень помутнения роговицы				Всего
	Грубые помутнения	Помутнение средней интенсивности	Нежные помутнения	Отсутствие помутнений	
1 группа	11	21	9	0	41
%	26,83	51,22	21,95	0,00	-
2 группа	0*	31	12	0	43
%	0,00	72,09	27,91	0,00	-
3 группа	0*	13**	9	21**	43
%	0,00	30,23	20,93	48,84	-
Всего	11	65	30	21	127

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с 1 и 2 группой.

Формирование грубых помутнений было выявлено только у пациентов первой группы: при выписке – в  $26,8 \pm 6,9\%$  случаев (11 глаз), через 1 месяц после лечения – в  $22,0 \pm 6,5\%$  случаев (9 глаз), через 6 месяцев – в  $19,5 \pm 6,2\%$  случаев (8 глаз). Помутнения средней степени при выписке встречаются чаще у пациентов второй группы ( $69,8 \pm 7,0\%$  случаев (30 глаз)), а через 1 и 6 месяцев данные помутнения встречаются у пациентов 1-й и 2-й групп практически в равном процентном соотношении.

У пациентов 3-й группы помутнения роговицы средней степени интенсивности при выписке и в отдаленные сроки (1 и 6 месяцев) встречаются довольно реже, чем у пациентов первых двух групп (в

$30,2 \pm 7,0\%$  случаев (13 глаз); в  $23,3 \pm 6,4\%$  случаев (10 глаз) и в  $11,6 \pm 4,9\%$  случаев (5 глаз) соответственно), что говорит о положительной динамике проведенного нами лечения.

Нежные облаковидные помутнения при выписке и в отдаленные сроки наблюдения встречаются меньше всего у пациентов первой группы ( $22,0 \pm 6,5\%$  случаев (9 глаз) на протяжении всего времени), а у пациентов второй группы при выписке, через 1 и 6 месяцев после лечения – в  $30,2 \pm 7,0\%$  случаев (13 глаз);  $41,9 \pm 7,5\%$  случаев (18 глаз) и  $41,9 \pm 7,5\%$  случаев (18 глаз) соответственно, то есть, выявляется положительная динамика в восстановлении прозрачности роговицы (табл. 2).

Существенно важным является то, что

**Таблица 2.**

Степень помутнения роговицы через 6 месяцев после лечения

Группа	Степень помутнения роговицы				Всего
	Грубые помутнения	Помутнение средней интенсивности	Нежные помутнения	Отсутствие помутнений	
1 группа	8	23	9	0	40
%	20,00	56,10	22,50	0,00	-
2 группа	0*	24	19*	0	43
%	0,00	55,81	44,19	0,00	-
3 группа	0	5**	5**	33**	43
%	0,00	11,63	11,63	76,74	-
Всего	8	52	33	33	126

Примечание: то же, что в таблице 1.

только у пациентов 3-й группы при выписке биомикроскопически наблюдалась прозрачная роговица без каких-либо помутнений (в  $48,8 \pm 7,6\%$  случаев (21 глаз)). А в отдаленный период (1 и 6 месяцев) наблюдения такие показатели выросли до  $58,1 \pm 7,5\%$  случаев (25 глаз) и  $76,7 \pm 6,4\%$  случаев (33 глаза) соответственно.

Следует отметить, что в первой группе в процессе лечения у двух пациентов возникли такие осложнения, как паноптальмит и перфорация роговицы на 20-е сутки лечения в связи с чем была выполнена в ургентном порядке энуклеация. Эти больные (2 человека – 2 глаза) были исключены из дальнейшей разработки.

Таким образом, применение плазмы, обогащенной тромбоцитами в сочетании с интрастромальным введением антибиотика позволяет повысить эффективность лечения язв роговой оболочки путем снижения риска формирования грубых помутнений и помутнений средней интенсивности, увеличивает количество пациентов

с прозрачной роговицей при выписке в  $48,8 \pm 7,6\%$  случаев ( $p < 0,05$ ), а в отдаленный период – в  $76,7 \pm 6,4\%$  случаев ( $p < 0,05$ ).

*T.V. Oleinik, E.A. Mikhalchenko, K.P. Pavlyuchenko,  
E.V. Mukhina*

#### COMBINED TREATMENT OF CORNEAL ULCERS

**Abstract.** *Inflammatory eye diseases remain a serious problem in practical ophthalmology, as a cause of disability (80%) and as a cause of blindness (10-20%). The problem of treatment and rehabilitation of patients with corneal ulcers remains very relevant and far from being resolved in modern ophthalmology.*

*The aim of article to assess the degree of corneal opacity using a combined method for the treatment of corneal ulcers.*

*The study included 129 patients (129 eyes) with corneal ulcers. The first group of patients (43 patients in each group) received traditional treatment. In the second group of patients, intrastromal administration of an antibiotic into the cornea was added to the traditional treatment. The third group of patients received complex treatment with the addition of platelet-rich plasma instillations.*

*The results of the study showed that the use of platelet-rich plasma in combination with intrastromal administration of an antibiotic makes it possible to increase the effectiveness of the treatment of corneal ulcers by reducing the risk of formation of coarse and moderately intense opacities, increases the number of patients with transparent cornea at discharge by  $48.8 \pm 7.6\%$  of cases ( $p < 0.05$ ), and in the long-term period - in  $76.7 \pm 6.4\%$  of cases ( $p < 0.05$ ).*

**Key words:** *platelet-rich plasma, intrastromal administration of an antibiotic, corneal ulcer, corneal opacity.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. и соавт. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике // Биомедицина. – 2013. – №4. – С. 46-59.
2. Конторщикова К.Н., Шахова К.А., Янченко О.С., Тихомирова Ю.Р., Булат В.В., Булат А.В. Определение тромбоцитарных факторов роста в небогащенной тромбоцитами плазме // Медицинский Альманах. – 2018. – №2 (53). – С. 41-44.
3. Костюкович Н.Н. Первооткрыватель факторов роста и Нобелевский лауреат Стэнли Коэн // Вестник фонда фундаментальных исследований. – 2011 – №4. – С. 112-144.
4. Патент на корисну модель № 91206.

- МПК (2014.01) А61F 9/00. Спосіб лікування запальних захворювань рогівки: № 8755/ЗУ/14: заявлен 24.01.014: опублікован 25.06.2014 / Павлюченко К. П., Олейник Т. В., Михальченко Е. А.
5. Рибак В.А., Натрус Л.В., Кончак А.В., Павличук Т.О., Черновол П.А. Чинники, що впливають на вміст та функціональні властивості тромбоцитів у плазмі, збагаченій факторами росту (PRGF Endoret) // Медицина невідкладних станів. – 2017. – С. 159-167.
  6. Ситник Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы // Медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 100-104.
  7. Шаимова В.А. Бактериальный кератит. Клинико-иммунологические особенности течения, прогноза, лечения ранних форм заболевания: автореф. дисс... док. мед. наук: 14.00.36; 14.00.08. – Челябинск, 2007. – 42 с.
  8. Acar B.T., Halili E., Acar S. The effect of different doses of subconjunctival bevacizumab injection on corneal neovascularization // Int. Ophthalmol. – 2013. – Vol.33. – P. 507-513.
  9. Akhmerov R., Zarudiy R., Rychkova I. et al. Plasmolifting. – Treatment of age-related skin atrophy with platelet-rich autoplasm // Aesthetic medicine. – 2011. – №2. – P. 181-187.
  10. Arshdeep K., Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2014. – Vol.80. – P. 5-14.
  11. Bielecki T., Ehrenfest D., Everts P.A. et al. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2012. – Vol.13. – P. 1153-1162.
  12. Butler T.K.H. et al. Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998-2002 // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol.89. – P. 591-596.
  13. Dragonas P., Katsaros T., Avila-Ortiz G. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (LPRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review // Int. J. Oral Maxillofac. Surgery. – 2019. – Vol.48, №2. – P. 250-262.
  14. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol.88. – P. 1467-1474.
  15. Green M.D. et al. Clinical outcomes of keratitis // Clin. and Exper. Ophthalmol. – 2007. – Vol.35. – P. 421-426.
  16. Kim Y.C., Grossniklaus H.E., Edelhauser H.F., Prausnitz M.R. Intrastromal Delivery of Bevacizumab Using Microneedles to Treat

- Corneal Neovascularization // IOVS. – 2014. – Vol.55, №11. – P. 7376-7386.
17. Livingstone I., Stefanowicz F., Moggach S., Connolly J., Ramamurthi S., Mantry S. *et al.* New insight into non-healing corneal ulcers: iatrogenic crystals // Eye (Lond). – 2013. – Vol.27(6). – P. 755-762.
18. Soldatova L., Campbell R.G., Elkhatib A.H. *et al.* Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction // J. Neurol. Surgery Skull Base. – 2017. – Vol.78, №1. – P. 59-62.
19. Stangogiannis-Druya E., Stangogiannis-Druya C., Naranjo-Tackman R., Vanzzini V., Villar-Kuri J. Bacterial corneal ulcer treated with intrastromal antibiotic. Experimental model in vivo // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2009. – Vol.84. – P. 123-132.
20. Wong T. *et al.* Severe infective keratitis leading to hospital admission in New Zealand // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol.87. – P. 1103-1108.

## МИОПИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА: ЭФФЕКТЫ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ, ВОЕННОГО И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ДИСТРЕССА

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

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

**Реферат.** Цель работы состояла в оценке влияния тяжелых металлов на заболеваемость и распространенность миопии у населения экотриггерного региона, в т.ч. в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. С началом локального военного конфликта у детей и подростков наблюдается достоверный рост миопии, у взрослых – снижение. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов на уровни миопии всех групп населения.

**Ключевые слова:** заболеваемость, распространенность миопии у населения; тяжелые металлы; локальный военный конфликт.

В научной литературе освещены различные факторы риска развития миопии: неправильная организация рабочего места, включая недостаточное освещение, наследственность, вредные и тяжелые условия труда, возрастные изменения органа зрения, нерациональное питание и др. [8]. Однако недостаточно внимания в развитии миопии уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний.

Цель работы состояла в оценке влияния тяжелых металлов на заболеваемость и распространенность миопии у населения Донбасса, в т.ч. в условиях последствий военного и эпидемического дистресса [1].

### Методы исследования

В качестве объекта окружающей среды нами была выбрана почва г. Донецка, а в качестве модели загрязнения – концентрация 12 тяжелых металлов и металлоидов (далее – ТМ: свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, таллий, барий, ртуть, алюминий, стронций), период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет. При улучшении в ДНР качества атмосферного воздуха и ухудшении показателей питьевой воды почва является наименее мигрирующим объектом. По данным Всемирной организации здравоохранения до 95% ТМ поступают в организм по трофическим це-

почкам из почвы с растительной пищей и продуктами животного происхождения.

Выполнены расчет и анализ уровней заболеваемости и распространенности миопии среди основных групп населения (дети, подростки и взрослое население, в т.ч. лица пенсионного возраста) с учетом возрастных и гендерных различий по самым «загрязненному» (Б.) и «чистому» (В.) районам (не пострадавшим от боевых действий до 2022 г.) в сравнении с районами К. и П., находившимися в зоне военного конфликта, и среднегородскими показателями в течение 4-х временных периодов: довоенного (I – 2012-2013 гг.), переходного военного – начала боевых действий (II – 2014-2016 гг.), стабильного военного (III – 2017-2019 гг.) и пандемии (IV – 2020-2021 гг.). Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы (форма №12), данные о среднегодовой численности различных групп населения, которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам [3].

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между показателями довоенного и военных периодов, возрастными и гендерными группами, городскими районами оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ) между максимальной кратностью превышения концентрации тяжелых металлов в почве каждого района и показателями состояния здоровья населения.

### Результаты и обсуждение

В течение всего анализируемого периода достоверно наибольшие показатели распространенности во всех районах были у подростков, второе ранговое место занимали дети (табл. 1). В число групп с мак-

© Д.О. Ластков, В.В. Попович, Д.Р. Садеков  
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Таблица 1.

## Распространенность миопии среди населения районов г. Донецка, о/ооо

Период	Район	Дети (0-14 лет) – 1	Подростки (15-17 лет) – 2	Взрослое население – 3	В т.ч. лица пенсионного возраста – 4
I	Г.	225,7±2,6**3*4	758,1±10,1*1,3,4**Б,П	149,2±1,4*4,К,П**II,IV	80,3±14,3
	Б.	253,5±22,9**3	517,9±17,3*1,3**П	113,7±27,2	186,6±152,9
	В.	321,2±13,4*Г**3,К	787,3±151,8**3,4	175,2±5,9*К,П,IV	219,4±32,1**Г,К
	К.	256,5±5,7*3,4**Г	1014,1±28,1*1,3,4,Г,Б**II	90,0±10,0	75,5±1,4**IV
	П.	261,5±109,9	396,7±6,1*3,4	77,1±3,5*II,IV**III	112,0±25,2
II	Г.	260,9±9,0*3,4	759,7±78,7*1,3,4,П	116,0±7,0*К,П	105,1±11,2**IV
	Б.	389,0±23,8*П**3,1	957,1±94,8*1,3,4,1**П	127,4±7,5*К,П	278,3±8,0*3,Г,К,П,IV
	В.	306,4±16,6*4**П	981,9±41,4*1,3,4**П	227,5±47,6*К,П	207,4±2,4*Г,К,П,IV
	К.	306,1±61,7*3**4	904,1±94,7*1,3,4**П	70,8±5,5	97,0±26,6
	П.	131,3±14,5*3**4	368,6±17,0*1,3,4	39,3±5,3	58,1±8,7
III	Г.	308,9±12,8*3,4,П,1	1001,2±100,0*1,3,4	119,3±6,7*К,П	90,2±8,9
	Б.	441,4±18,3**4,Г*3,П,1	1202,7±70,5*1,3,4,П,IV	127,0±2,9*К,П	214,1±53,3**К,П
	В.	411,5±38,9*3,4,П	1013,4±71,0*1,3,4	141,6±21,6**К*П	162,7±14,3*Г,К,П
	К.	397,6±22,9*3,4,П	1545,6±157,0*1,3,4,П **П	76,9±1,9*П	61,9±8,0
	П.	137,1±8,9*3,4	615,7±97,9*1,3,4	52,3±0,7	59,3±6,3
IV	Г.	340,5±14,9**3,4,1**П	876,9±10,3*1,3,4**П,1	106,2±1,7*4,К,П	62,8±5,9
	Б.	443,4±5,1*3,4,П,1	688,9±68,0*1,3,4,П	146,8±1,2*4,Г,К,П,III	114,5±4,0**Г*К,П
	В.	437,5±17,6*3,4,П,1,II	1101,7±42,1*1,3,4**Б,П	128,0±2,2*К,П	135,1±11,2*Г,К,П
	К.	563,8±61,4*3,4,П**Г,1,II	1536,6±26,9*1,3,4,1,II**Г,Б,В,П	47,9±9,3	35,1±8,9
	П.	144,4±18,8*3,4	428,7±4,8*1,3,4	50,2±0,6	48,1±0,1

Примечание: различия достоверны: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,05$ .

симальными показателями заболеваемости миопией (табл. 2), как правило, также входили подростки и дети, причем уровни у детей были максимальными в контрольном районе В. на протяжении I-III периодов и в районе П. в довоенный период. Следует отметить исключения в районах П. и Б., обусловленные влиянием межрайонных миграционных процессов. Обращает на себя внимание общая тенденция динамики структуры населения г. Донецка, которая состоит в увеличении доли взрослого населения, в первую очередь, за счет лиц пенсионного возраста и мужчин, при снижении численности подростков (в основном девушек) и детей (преимущественно девочек дошкольного возраста). При этом достоверных отличий между районами не установлено [2].

Удельный вес распространенности миопии среди всей патологии органа зрения детей г. Донецка колебался от 26,8% до 32,1% с минимумом в довоенный период, заболеваемости – от 13,6% до 16,2% с максимумом в I период. Для межрайонных различий в довоенных уровнях как заболеваемости, так и распространенности миопии (см. табл. 1-2) у детей характерны следующие закономерности: достоверно максимальные показатели отмечались в контрольном районе В., а минимальные – в районе Б. – во всех группах детей за ис-

ключением дошкольников (0-6 лет), где наблюдалась противоположная тенденция. Во II-III периодах во всех возрастных и гендерных группах значительно наибольшие уровни распространенности и заболеваемости миопией определялись в наиболее загрязненном районе Б. (усиление неспецифического действия тяжелых металлов под влиянием военного дистресса), наименьшие – в районе П. В период пандемии во всех группах детей достоверно максимальные показатели были характерны для района К., минимальные – для района П. Гендерные различия характеризуются превалированием показателей девочек над мальчиками как по распространенности (достоверно в I по городу, в III-IV – в районе Б.), так и по заболеваемости (достоверно во II периоде в районах Б. и П., в IV – в районах Б. и В.). Уровни распространенности в течение анализируемых периодов во всех районах и по городу в целом у школьников (7-14 лет) были значимо выше, чем у дошкольников, т.е. данная возрастная группа является приоритетной. Такая же зависимость сохраняется и в отношении заболеваемости: достоверно по городу (I-IV), району В. (II-IV), району К. (I-III), району Б. (II, IV). Учитывая дистанционный режим занятий в период пандемии, можно утверждать, что использование компьютеров и гаджетов не менее вредно для

Таблица 2.

## Заболеваемость миопией населения районов г. Донецка, о/ооо

Период	Район	Дети (0-14 лет) – 1	Подростки (15-17 лет) – 2	Взрослое население – 3	В т.ч. лица пенсионного возраста – 4
I	Г.	60,2±3,1* <sup>3,4</sup>	187,4±20,2* <sup>1,3,4,К**Б,П</sup>	31,4±2,4** <sup>4*Б</sup>	10,6±0,8
	Б.	45,6±8,2	52,9±16,9	26,4±7,0	10,4±9,1
	В.	65,8±16,7** <sup>4</sup>	64,8±58,5	16,4±0,2*** <sup>IV</sup>	8,9±2,0
	К.	52,6±4,8** <sup>3*4</sup>	75,3±1,3* <sup>3,4</sup>	16,8±8,0	7,9±3,4
	П.	92,7±28,7* <sup>II,III**IV</sup>	19,9±12,1	40,6±15,3	17,9±9,5
II	Г.	54,1±4,8* <sup>П</sup>	240,5±61,1** <sup>1,Б,П*3,4,К</sup>	39,2±2,5** <sup>К,П</sup>	26,0±6,2
	Б.	81,0±5,5** <sup>3,Г,П*4,Б,П,IV</sup>	234,4±30,3* <sup>1,3,4,К,IV**Б,П,И</sup>	43,8±5,8* <sup>К,П</sup>	23,0±12,5
	В.	31,4±3,1* <sup>4</sup>	22,7±11,8	36,4±16,4	9,4±1,6
	К.	61,4±8,4* <sup>3,П**Б</sup>	62,3±20,4	21,1±0,8	21,7±14,7
	П.	6,3±0,2	0,0±0,0	18,7±3,2* <sup>1,2</sup>	18,6±5,0* <sup>2</sup>
III	Г.	51,3±5,1* <sup>4**П</sup>	159,9±12,1* <sup>1,3,4,Б</sup>	42,9±0,3* <sup>4,Б,К,П**I,IV</sup>	24,8±2,4* <sup>Б,И**К,IV</sup>
	Б.	66,6±16,1* <sup>П</sup>	135,5±22,7* <sup>3,4,Б,IV</sup>	44,9±0,2* <sup>Б,К,П</sup>	30,4±8,2
	В.	79,4±20,8** <sup>3,П*4</sup>	42,7±15,9	16,1±5,6	9,0±0,5** <sup>IV</sup>
	К.	79,5±6,3* <sup>3,4**П</sup>	131,7±20,3* <sup>3,4,Б</sup>	22,0±1,1	9,5±5,1
	П.	6,1±1,1	56,9±56,9	22,6±0,4* <sup>1</sup>	20,8±2,2* <sup>1,Б</sup>
IV	Г.	55,5±6,5* <sup>4,П**3</sup>	129,3±1,8* <sup>1,3,4**Б</sup>	30,9±0,9* <sup>4,Б</sup>	14,5±1,2** <sup>Б,К</sup>
	Б.	41,0±1,4* <sup>П**2</sup>	7,1±7,1	54,4±0,4* <sup>1,2,Г,Б,К,П,III**I</sup>	43,0±4,9* <sup>Г,Б,К,П**2</sup>
	В.	55,8±0,8* <sup>3,4,П,II</sup>	286,0±27,1* <sup>1,3,4,Г**Б,II,III</sup>	5,0±0,4	3,0±1,9
	К.	153,5±34,4* <sup>3,4,Б,II*П</sup>	228,4±41,1* <sup>3,4,Б,II</sup>	28,2±4,3** <sup>4*Б</sup>	6,0±1,9
	П.	13,3±3,1	81,0±81,0	21,9±0,7** <sup>Б</sup>	18,0±0,9* <sup>Б,К</sup>

Примечание: различия достоверны: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

зрения школьников, чем традиционная форма обучения. Динамика уровней распространенности миопии характеризуется постоянным ростом по городу в целом (показатели III-IV периодов достоверно превышают таковые в I-II периодах во всех группах детей кроме дошкольников) и по районам Б., К., В. Значимых различий в уровнях заболеваемости между анализируемыми периодами в связи с выраженной вариабельностью по годам не выявлено ни в одной группе города, кроме школьников (значимо  $I \geq IV$ ). Показатели же района К. характеризуются постоянным ростом (достоверно  $IV \geq I-II$  при тенденции в группах мальчиков и дошкольников), района Б. – ростом в период активных боевых действий во всех возрастных и гендерных группах (значимо  $II \geq I, IV$ ). Уровни миопии у детей районов П. и В. непрерывно снижаются по сравнению с довоенными, что, по-видимому, связано с более выраженными миграционными процессами. Результаты анализа подтверждают воздействие последствий стресс-индуцированных состояний на развитие миопии у детей из загрязненных районов Б. и К. Нестандартная динамика показателей характерна для группы дошкольников.

Четкие корреляции показателей миопии с содержанием тяжелых металлов определялись только в группе дошколь-

ников (0-6 лет). В довоенный период отмечалась слабая связь распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации бария в почве и заболеваемости с максимальной кратностью превышения концентрации меди. В период активных боевых действий определялись сильные связи уронеи заболеваемости с содержанием в почве меди ( $R=0,800$ ,  $p < 0,001$ ) и фосфора ( $R=0,790$ ,  $p < 0,009$ ). В военный стабильный период выявлялись сильные связи показателей распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации в почве цинка ( $R=0,795$ ,  $p < 0,004$ ), фосфора ( $R=0,771$ ,  $p < 0,028$ ) и стронция ( $R=0,769$ ,  $p < 0,030$ ), а также слабая связь уровней заболеваемости со стронцием. В период пандемии наблюдалась слабая связь заболеваемости миопией всех детей (0-14 лет) и мальчиков с таллием, что указывает на ведущее значение окраинных районов.

Максимальный удельный вес заболеваемости и распространенности миопии среди всей патологии органа зрения подростков г. Донецка отмечался в первый военный период (соответственно, 40,9% и 51,6%) с последующим снижением. Гендерные различия характеризуются, как правило, превалированием показателей девушек над юношами как по распространенности (достоверно в I периоде по горо-

ду и району Б., во II – в не пострадавших районах, в III – в районе Б., в IV – по городу и трем загрязненным районам), так и по заболеваемости (достоверно в I по району К., во II – в районе Б., в IV – по городу). Динамика уровней распространенности миопии (см. табл. 1) характеризуется постоянным ростом по городу в целом (показатели III-IV периодов превышают таковые в I-II периодах, достоверно – в период пандемии по сравнению с довоенным уровнем среди подростков и девушек), с началом военного конфликта отмечается рост показателей в не пострадавших районах (значимо в районе Б. у подростков и юношей), в III периоде повышение уровней наблюдается во всех районах (достоверно в районе Б.  $III \geq I, IV$  во всех группах, в районе К.  $III \geq II$  – среди подростков и девушек), показатели по району К. IV периода достоверно превышают таковые в I-II периодах во всех группах, в районе В. – довоенные показатели у юношей, а в районе П. – у девушек. Похожее изменения характерны и для уровней заболеваемости (см. табл. 2). Т.о., дистанционный режим занятий не менее вреден для зрения подростков, чем очная учеба [4].

Четкие корреляции показателей миопии с содержанием ТМ определялись только по уровням заболеваемости в период активных боевых действий (при максимальном удельном весе миопии среди болезней глаз): выявлялись сильные связи с максимальной кратностью превышения концентрации в почве цинка у всех подростков, юношей и девушек (соответственно,  $R=0,795, p<0,004$ ;  $R=0,784, p<0,02$ ;  $R=0,791, p<0,01$ ), у подростков и юношей – с содержанием свинца ( $R=0,756, p<0,05$ ;  $R=0,790, p<0,01$ ) и стронция ( $R=0,751, p<0,05$ ;  $R=0,787, p<0,02$ ), у подростков и девушек – с содержанием меди ( $R=0,770, p<0,03$ ;  $R=0,781, p<0,02$ ). Военный дистресс усугубил токсическое действие ТМ на показатели миопии у подростков [5].

Удельный вес распространенности миопии среди всей патологии органа зрения взрослого населения г. Донецка колебался от 13,8% до 14,5% с максимумом в довоенный период и минимумом в период пандемии, заболеваемости – от 7,1% до 11,3% с максимумом в III период и минимумом в I. Среди лиц пенсионного возраста удельный вес нозологии составил 4,2-6,9% по распространенности и 1,6-4,5% по заболеваемости, причем в обоих случаях наименьшие показатели наблюдались в довоенный, а наибольшие – в III период. Для межрайонных различий в уровнях как за-

болеваемости, так и распространенности миопии у взрослого населения характерны общие закономерности и особенности (см. табл. 1-2). В I-II периодах максимальные показатели отмечаются в контрольном районе В. за исключением группы мужчин: по заболеваемости – в районе Б. (I) и П. (II), по распространенности – в районах В. и Б. оба периода. В III-IV периодах наибольшие уровни наблюдаются по заболеваемости в районе Б. (у мужчин – в районе П. в III-IV периодах, у пенсионеров – районе П. в последнем периоде), по распространенности – в районах В. и Б., но у мужчин – в районах В., К. (III). Минимальные показатели заболеваемости и распространенности в I-II периодах – в районах К. и П. (заболеваемость у пенсионеров – в не пострадавших районах). В III-IV периодах наименьшие уровни наблюдаются по заболеваемости в районе К. (в районах К. и В. в последнем периоде), по распространенности – в районах П. и К. Различия с минимальными районными уровнями достоверны в течение всего анализируемого периода [6]. Гендерные различия характеризуются противоположными тенденциями. В не пострадавших районах отмечается превалирование среди женщин как по заболеваемости (достоверно по контрольному району В. все периоды, по району Б. – в IV), так и по распространенности (достоверно по району В. в I, III-IV периодах, по району Б. – в III-IV). По городу в целом и пострадавших от боевых действий районах, напротив, показатели мужчин превышают таковые у женщин (по заболеваемости значимо по городу в III периоде, району П. – в III-IV, району К. – все периоды; по распространенности – по району П. в I, III-IV периодах). Как по заболеваемости, так и по распространенности возрастно-групповые различия оставались неизменными все периоды в районах и городе в целом: показатели лиц пенсионного возраста были значимо минимальными по сравнению с остальными группами: по заболеваемости – по городу (I, III-IV) и району К. (IV), по распространенности – по городу (I, IV), что связано с развитием старческой дальнозоркости. Общая тенденция динамики распространенности миопии состояла в снижении показателей от довоенного периода к военным, единственное исключение составили группы всего взрослого населения и мужчин в районе Б., где показатели IV периода были достоверно выше, чем в III периоде. По динамике заболеваемости миопией отмечались две противоположные тенденции: по городу (значимо во всех группах –  $III > I, IV$ ) и контрольному

району (III>IV у пенсионеров, I>IV в остальных группах), а также пенсионерам района К. – рост во II-III периодах с последующим снижением; в районах Б. (достоверно IV>I, III во всех группах кроме пенсионеров) и К. значимые отличия определялись у женщин (II+IV>I).

Корреляции уровней заболеваемости миопией среди взрослого населения с максимальной кратностью превышения концентрации ТМ отмечались во все анализируемые периоды. В довоенный период сильная связь с содержанием в почве бария наблюдалась во всех возрастных и гендерных группах: у всего взрослого населения ( $R=0,799$ ,  $p<0,001$ ), мужчин ( $R=0,782$ ,  $p<0,02$ ), женщин ( $R=0,773$ ,  $p<0,03$ ) и лиц пенсионного возраста ( $R=0,783$ ,  $p<0,02$ ). Такую связь определяли мужчины пенсионного возраста. С началом боевых действий проявились корреляции с концентрацией марганца у взрослого населения и женщин (соответственно,  $R=0,765$ ,  $p<0,04$ ;  $R=0,766$ ,  $p<0,04$ ), а также алюминия у лиц пенсионного возраста ( $R=0,770$ ,  $p<0,03$ ). В III-IV периодах определялась сильная связь с содержанием в почве фосфора (все население –  $R=0,794$ ,  $p<0,01$  в III периоде при слабой связи в IV; женщины –  $R=0,752$ ,  $p<0,05$  в IV периоде), алюминия (мужчины –  $R=0,789$ ,  $p<0,02$  в IV периоде при слабой связи в III), стронция (женщины –  $R=0,772$ ,  $p<0,03$  в IV периоде при слабой связи в III), меди и цинка (женщины в III периоде, – соответственно,  $R=0,791$ ,  $p<0,01$ ;  $R=0,797$ ,  $p<0,005$ ), фосфора и свинца (женщины в IV периоде, – соответственно,  $R=0,752$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,780$ ,  $p<0,02$ ), кадмия (лица пенсионного возраста в IV периоде –  $R=0,750$ ,  $p<0,05$ ). Уровни распространенности коррелировали только с концентрацией марганца. У лиц пенсионного возраста такая связь отмечалась во все периоды: в I –  $R=0,753$ ,  $p<0,05$ , во II – слабая, в III –  $R=0,762$ ,  $p<0,04$ , в IV –  $R=0,779$ ,  $p<0,02$ . Помимо пенсионеров связь распространенности с содержанием в почве марганца наблюдалась в III периоде (все население –  $R=0,760$ ,  $p<0,04$ ; женщины –  $R=0,769$ ,  $p<0,03$ ) и IV периоде (все население –  $R=0,789$ ,  $p<0,02$ ; мужчины – слабая связь; женщины –  $R=0,788$ ,  $p<0,02$ ). Проведенный анализ свидетельствует, что указанные корреляции, как правило определяло женское население. Выявленные зависимости подтверждаются исследованиями содержания ТМ в биомаркерах (волосы) населения.

Таким образом, в условиях экокризисного региона последствия стресс-индуцированных состояний усугубили небла-

гоприятное действие тяжелых металлов на уровни заболеваемости миопией подростков (Pb, Zn, Cu, Sr + военный дистресс), заболеваемости и распространенности у детей-дошкольников (P, Cu, Zn, Sr, Ba, Tl) и взрослого населения (Ba, Mn, Al, P, Cu, Zn, Pb, Sr, Cd + военный+эпидемический дистресс).

Максимальные показатели заболеваемости и распространенности миопии, как правило, отмечаются в не пострадавших от боевых действий районах, что обусловлено внутригородской миграцией, причем данная закономерность сильнее выражена в старших возрастных группах. Исключения представляют лица пенсионного возраста в первые два анализируемых периода.

Показатели заболеваемости и распространенности миопии все периоды во всех районах и городе значимо больше в группе детей школьного возраста, чем у дошкольников: очевидно, использование компьютеров и гаджетов при дистанционном режиме занятий не менее вредно для зрения школьников, чем традиционная форма обучения. У лиц пенсионного возраста уровни заболеваемости и распространенности достоверно ниже показателей остальных групп взрослого населения (за исключением наиболее загрязненного района в период активных боевых действий) [6, 7].

Гендерные различия характеризуются превалированием уровней миопии девочек у детей и девушек у подростков по городу в целом, а также женщин у взрослого населения районов, не пострадавших от военного конфликта. У взрослого населения пострадавших районов отличия носят противоположный характер, что объясняется влиянием вредных условий труда у мужского населения.

С началом локального военного конфликта у детей и подростков, как правило, наблюдается достоверный рост показателей миопии, у взрослого населения – снижение (при повышении уровней заболеваемости в самом загрязненном районе).

*D.O. Lastkov, V.V. Popovich, D.R. Sadekov*

#### **MYOPIA IN THE POPULATION OF DONBASS: EFFECTS OF HEAVY METALS, MILITARY AND EPIDEMIC DISTRESS**

**Abstract.** *The aim of research was consisted in assessment of heavy metals' influence on morbidity and prevalence of myopia in population of the ecocrisis region, including in conditions of military and epidemic distress' consequences. A significant increase of myopia in children and adolescents, and*

decrease in adults has been since the beginning of the local military conflict. The consequences of stress-induced states were aggravated the adverse effect of heavy metals on myopia levels of all population groups.

**Key words:** population's morbidity, prevalence of myopia; heavy metals; local military conflict.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гузик Е.О. Здоровье учащихся Республики Беларусь и пути минимизации факторов риска, его формирующих: монография / Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск: БелМАПО, 2020. – 334 с.
2. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Медико-экологические аспекты здоровья человека // Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография / под редакцией С.Т. Кохана, Г.А. Игнатенко, А.В. Дубовой; Забайкальский государственный университет. – Чита: ЗабГУ, 2021. – С. 47-60.
3. Иомдина Е.М., Тарутта Е.П. Современный взгляд на проблему миопии / Рефракция – 2014, сборник докладов конференции. – Самара, 2014. <https://sabar.eye-portal.ru/iomdina-en-tarutta-modern-approach-problem-of-myopia>
4. Ластков Д.О., Гапонова О.В., Госман Д.А., Остренко В.В. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т.28, №2. – С. 180-183.
5. Попович В.В., Ластков Д.О. Факторы риска патологии органа зрения у детей Донбасса в современных условиях // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т.32, №2. – С. 84-91.
6. Попович В.В., Ластков Д.О. Закономерности и особенности патологии зрения у подростков техногенного региона в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2023. – Т.27, №1. – С. 18-23
7. Сборник материалов XIV Республиканской конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» с международным участием: сб. науч. тр. / под общ. ред. Т.А. Имшенецкой – Минск, 2021. – 209 с.
8. Vitale S. et al. Increased Prevalence of Myopia in the United States Between 1971-1972 and 1999-2004 // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol.127(12). – P. 1632-1639.

<sup>1</sup>С.В. Грищенко, <sup>2</sup>В.С. Костенко, <sup>1</sup>С.С. Праводелов, <sup>3</sup>И.Н. Басенко, <sup>4</sup>Д.В. Зяблицев, Д.Р. Садеков

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАТОГЕННОЙ ЗНАЧИМОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У НАСЕЛЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

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

<sup>1</sup>Кафедра общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

<sup>2</sup>Кафедра анестезиологии ФНМФО

<sup>4</sup>Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ

Кафедра онкологии

**Реферат.** Изучена степень значимости ксенобиотиков химической природы, находящихся в экологической среде, в формировании онкологической заболеваемости населения, проживающего в Донецкой Народной Республике. Установлена специфичная связь пораженности новообразованиями отдельных органов с конкретными видами ксенобиотиков.

**Ключевые слова:** окружающая среда, ксенобиотики, онкологическая патология.

Природно-экологическая среда достаточно активно участвует в формировании болезней современного человека [1, 2, 4, 8, 11-15]. Особой патогенной агрессивностью обладает экологическая среда, загрязненная различными ксенобиотиками. Онкологические заболевания входят в группу «болезней цивилизации» и являются одной из ведущих причин смертности населения всех экономически развитых стран [3-7]. На современном этапе развития общества данная патология имеет тенденцию к более широкому распространению, особенно в Российской Федерации и, в частности, в Донбассе. Борьба с этими болезнями предполагает познание механизмов их детерминации за счет, прежде всего, экологических факторов [5, 9-12, 14].

Поэтому цель данной работы состояла в изучении степени значимости ксенобиотиков химической природы, находящихся в экологической среде, в формировании онкологической заболеваемости населения, проживающего в Донецкой Народной Республике (ДНР).

### Методы исследования

Онкологическая заболеваемость населения ДНР изучалась по данным ме-

дицинских осмотров, статистическим материалам МЗ ДНР, Донецкого Республиканского онкологического центра и учетно-отчетной документации медицинских учреждений ДНР. Состав, концентрации и динамика содержания химических веществ, загрязняющих природную среду, изучались по многолетним данным органов санэпидслужбы и специальных собственных наблюдений. Зависимость онкологической заболеваемости населения от наличия и концентрации в экологической среде ксенобиотиков устанавливалась путем рангового корреляционного анализа (по величине и знаку коэффициента R).

### Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, наиболее существенное значение в формировании онкологических болезней среди населения имеют 8 ксенобиотиков, которые постоянно находятся в воздушной среде в количествах, превышающих их предельно допустимые концентрации (ПДК). Особо высокую степень значимости в детерминации онкопатологии имеют сернистые соединения (соединения серной кислоты  $R=+0,9$ , сероводород и сернистый ангидрид  $R=+0,7$ ), сажа и оксиды азота  $R=+0,8$ ), химически активная пыль, фенол и оксид углерода ( $R=+0,6$ ). Здесь и далее по тексту, а также в таблицах представлены лишь достоверные ( $p<0,05$ ) значения коэффициента R.

Однако значимость химических ксенобиотиков в возникновении отдельных нозологических форм новообразований

© С.В. Грищенко, В.С. Костенко, С.С. Праводелов, И.Н. Басенко, Д.В. Зяблицев, Д.Р. Садеков

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

**Таблица 1.**

Ранговая степень значимости химических ксенобиотиков в формировании онкологических болезней среди населения ДНР

Наименование ксенобиотиков	Степень патогенной значимости (величина коэффициента корреляции)	Ранговое место ксенобиотиков по степени патогенной значимости
Пары серной кислоты	+0,9	1
Сажа и оксиды азота	+0,8	2
Сероводород и сернистый ангидрид	+0,7	3
Химически активная многокомпонентная пыль, фенол и оксид углерода	+0,6	4

(по локализации) не идентична и заметно отличается от их общепатогенетической роли.

Как свидетельствуют показатели таблицы 2, сильная корреляционная связь отмечается между пораженностью населения новообразованиями полости рта, глотки и пищевода и содержанием во внешней среде соединений (и паров) серной кислоты, где коэффициент корреляции приближается к абсолютной величине, составляя  $R=+0,8$  и  $R=+0,98$ .

Несколько меньшая, хотя и выражен-

**Таблица 2.**

Степень патогенной значимости ксенобиотиков в формировании злокачественных новообразований полости рта, глотки и пищевода

Наименование ксенобиотиков	Степень патогенной значимости (величина коэффициента корреляции)	
	новообразования полости рта и глотки	новообразования пищевода
Соединения серной кислоты	+0,8	+0,98
Оксиды азота	+0,6	+0,67
Фенол	+0,6	+0,57
Оксид углерода	+0,61	+0,57
Сернистый ангидрид	+0,53	+0,55
Сероводород и многокомпонентная химически активная пыль	+0,54	-

Примечание: в данной и всех остальных таблицах «-» обозначает отсутствие достоверной корреляционной зависимости ( $p>0,05$ ).

ная, степень значимости в формировании этого вида новообразований принадлежит оксидам азота ( $R=+0,6$  и  $R=+0,67$ ), фенолу ( $R=+0,6$  и  $R=+0,57$ ), оксиду углерода ( $R=+0,62$  и  $R=+0,52$ ), сернистому ангидриду ( $R=+0,55$  и  $R=+0,55$ ), а также сероводороду и химически активной пыли ( $R=+0,53$ ). Все эти ксенобиотики причинно сочетаются с новообразованиями полости рта, глотки и пищевода на уровне средней и близко к высокой (сильной) корреляционной связи.

Существенное значение имеют ксенобиотики и в формировании онкологических болезней желудочно-кишечного тракта. Так, в появлении новообразований желудка большое значение имеют соединения серной кислоты и сероводород (сильная связь,  $R=+0,9$ ). Несколько меньшая, хотя и выраженная роль в возникновении онкозаболеваний желудка принадлежит химически активной пыли (средняя связь,  $R=+0,6$ ), оксидам азота, фенолу, сернистому ангидриду и оксиду углерода (средняя связь,  $R=+0,51$ - $+0,55$ ).

В формировании онкозаболеваний ободочной кишки очень высокое значение имеют такие сернистые соединения, как сероводород (высокий уровень, сильная связь  $R=+0,9$ ), а также оксиды азота, фенол, сернистый ангидрид и химически активная пыль (нижний уровень сильной связи  $R=+0,7$ ).

Распространенность новообразований прямой кишки во многом предопределяется действием на организм сернистых соединений (сильная и средняя связь  $R=+0,6$  и  $R=+0,8$ ), оксидов азота и фенола ( $R=+0,7$ ), оксида углерода и химически активной пыли (средняя связь,  $R=+0,6$ - $+0,62$ ).

Активно участвуют ксенобиотики и в детерминации онкологических заболеваний органов дыхания, особенно таких, как трахея и легкие (табл. 3). В появлении новообразований трахеи и легких почти абсолютное значение имеет аммиак (верхний уровень сильной связи,  $R=+0,93$ ). Кроме этого, высокую роль в возникновении онкопатологии этих органов играют фенол ( $R=+0,7$ ), оксиды азота ( $R=+0,66$ ), сероводород ( $R=+0,6$ ) и сернистый ангидрид ( $R=+0,54$ ). В формировании онкопатологии гортани подобную степень значимости (средняя сила связи) имеют только фенол ( $R=+0,65$ ), оксид углерода ( $R=+0,53$ ) и химически активная пыль ( $R=+0,6$ ), тогда как другие ксенобиотики в этом патогенезе практически нейтральны ( $R=0$ ).

Как видно из таблицы 4, существует достаточно выраженная зависимость онкологической пораженности детородных органов женского населения от наличия

**Таблица 3.**

Степень патогенной значимости ксенобиотиков в формировании злокачественных новообразований органов дыхания

Наименования ксенобиотиков	Степень патогенной значимости (величина коэффициента корреляции)	
	новообразования трахеи и легких	новообразования гортани
Аммиак	+0,93	-
Фенол	+0,70	+0,65
Оксиды азота	+0,66	-
Сероводород	+0,60	-
Сернистый ангидрид	+0,54	-
Оксид углерода	-	+0,53
Пыль многокомпонентная	-	+0,60

во внешней среде ксенобиотиков. Особенно широкий спектр ксенобиотиков выступает причиной возникновения новообразований молочной железы. Так, семь из девяти наиболее распространенных во внешней среде ксенобиотиков имеют среднюю и сильную связь с онкопораженностью молочной железы женщин. При этом наибольшая роль принадлежит в этом патологическом процессе фтористому водороду ( $R=+0,8$ ), оксиду углерода ( $R=+0,7$ ), оксидам азота, фенолу, сероводо-

**Таблица 4.**

Степень патогенной значимости ксенобиотиков в формировании злокачественных новообразований молочной железы и детородных органов женщин

Наименование ксенобиотиков	Степень патогенной значимости (величина коэффициента корреляции)		
	Новообразования молочной железы	Новообразования яичников	Новообразования тела матки
Фтористый водород	+0,8	-	-
Оксид углерода	+0,7	-	-
Оксиды азота	+0,6	+0,7	+0,6
Фенол	+0,6	-	-
Сероводород	+0,6	-	-
Пыль многокомпонентная	+0,6	-	+0,7
Сернистый ангидрид	+0,5	+0,7	-
Пары и соединения соляной кислоты	-	+0,9	-
Пары и соединения серной кислоты	-	+0,8	+1,0

роду и пыли ( $R=+0,6$ ), а также сернистому ангидриду ( $R=+0,5$ ).

Полную связь с возникновением новообразований тела матки имеют соединения серной кислоты ( $R=+1,0$ ), а среднюю – оксиды азота ( $R=+0,6$ ) и химически активная пыль ( $R=+0,7$ ).

Большое значение в возникновении онкологических болезней яичников у женщин имеют соединения серной кислоты и хлора, особенно это относится к производным таких веществ, как соляная кислота ( $R=+0,9$ ), серная кислота ( $R=+0,8$ ) и сернистый ангидрид ( $R=+0,7$ ). Кроме этого, подобную силу связи с онкопораженностью яичников имеют также оксиды азота ( $R=+0,7$ ).

Таким образом, ряд химических ксенобиотиков, постоянно находящихся в окружающей среде, обладает достаточно выраженной канцерогенной активностью. Особенно это относится к сернистым соединениям, оксидам азота, саже, фенолу, многокомпонентной химически активной пыли, оксиду углерода, фтористому водороду, аммиаку и соединениям хлора.

Пораженность новообразованиями отдельных органов имеет специфичную связь с конкретными видами ксенобиотиков. Новообразования желудочно-кишечного тракта, органов полости рта, глотки и пищевода преимущественно детерминированы сернистыми соединениями, оксидами азота, фенолом и оксидом углерода; органов дыхания – действием аммиака, фенола и оксидов азота; молочной железы – влиянием фтористого водорода, оксидов углерода и азота, фенола, сероводорода, химически активной пыли и сернистого ангидрида, тела матки – попаданием в организм серной кислоты, оксидов азота и многокомпонентной химически активной пыли, а яичников – соединений соляной и серной кислот, оксидов азота и сернистого ангидрида.

*S.V. Grishchenko, V.S. Kostenko, S.S. Pravodelov,  
I.N. Basenko, D.V. Zyablitshev, D.R. Sadekov*

#### HYGIENIC ASSESSMENT OF THE PATHOGENIC SIGNIFICANCE OF ENVIRONMENTAL XENOBIOTICS IN THE FORMATION OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY IN THE POPULATION OF THE DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC

**Abstract.** The degree of significance of xenobiotics of a chemical nature found in the ecological environment in the formation of cancer incidence among the population living in the Donetsk People's Republic has been studied. A specific connection between the incidence of neoplasms in individual organs and specific types of xenobiotics has been established.

**Key words:** *environment, xenobiotics, oncological pathology.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айдинов Г.Т. и др. Химическое загрязнение почв города Таганрога как фактор риска для здоровья населения // Анализ риска здоровью. – 2017. – №1. – С. 13-20.
2. Ахмедханова А.Б. Влияние загрязнения воды и воздуха на здоровье человека / Инновационные процессы в науке и технике XXI века: материалы XIX Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов, ученых, педагогических работников и специалистов-практиков, посвященной 40-летию юбилею Нижневартковского филиала ТИУ. – Тюмень, 2021. – С. 287-289.
3. Ашурбекова Т.Н., Мусинова Э.М. Изучение загрязнения почвы тяжелыми металлами и оценка связи этого загрязнения с онкологическими заболеваниями // Самарский научный вестник. – 2018. – Т.7, №4(25). – С. 10-14.
4. Бериев О.Г. Загрязнение почв городских территорий тяжелыми металлами, как фактор влияющий на здоровье горожан / Образование, охрана труда и здоровье: материалы V Международной заочной научно-практической конференции / под ред. О.Г. Бериева, Т.М. Тебиева. – Москва, 2015. – С. 168-175.
5. Бериев О.Г., Закс Т.В., Кануков А.С. Распределение различных химических элементов и физических полей в пределах урбанизированных территорий и установление корреляционной зависимости с состоянием здоровья населения // Труды Института геологии Дагестанского научного центра РАН. – 2017. – №71. – С. 90-99.
6. Боев В.М. и др. Гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения, ассоциированного с загрязнением депонирующих сред тяжелыми металлами // Анализ риска здоровью. – 2022. – №1. – С. 17-26.
7. Дерябкина Л.А., Марченко Б.И., Тарасенко К.С. Оценка канцерогенного риска, связанного с повышенным содержанием 3,4-бенз(а)пирена в почве г. Таганрога / Анализ риска здоровью - 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2021. – С. 369-378.
8. Дьячкова О.Н. Влияние состояния природных компонентов городской среды на здоровье населения / Актуальные проблемы строительной отрасли и образования: сборник докладов Первой Национальной конференции. – Москва, 2020. – С. 449-454.
9. Козыренко М.И., Кухарчик Т.И. Подходы к оценке рисков в связи с загрязнением почв на урбанизированных территориях (на основе зарубежного опыта) // Природопользование. – 2022. – №1. – С. 22-35.
10. Луковникова Л.В. и др. Система биомониторинга химических загрязнений и оценка влияний токсикантов на здоровье человека: проблемы и пути их решения // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2020. – №4. – С. 111-124.
11. Мячина О.В., Клепиков О.В. Комплексная оценка состояния окружающей среды и риска для здоровья населения промышленного города // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: География. Геоэкология. – 2017. – №1. – С. 100-107.
12. Романенко Т.А. и др. Гигиеническая оценка факторов среды обитания и показателей здоровья населения в условиях последствий стресс-индуцированных состояний и эпидемического неблагополучия по COVID-19 // Университетская клиника. – 2021. – №3(40). – С. 103-111.
13. Сивухин А.Н., Марков Д.С., Борисова Е.А. Влияние загрязнения почв тяжелыми металлами на здоровье населения Ивановской и Костромской областей // Проблемы региональной экологии. – 2019. – №3. – С. 81-87.
14. Степанова Н.В., Фомина С.В. Оценка загрязнения почв на территории города Казани: подход на основе вероятностной оценки риска здоровью детского населения / Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2019. – С. 215-224.
15. Студеникина Е.М. и др. Риск здоровью городского населения при воздействии техногенных факторов окружающей среды // Санитарный врач. – 2019. – №11. – С. 71-76.

Э.А. Майлян, П.А. Бескровный, Н.В. Устинов, А.С. Клибер, Н.С. Епифанов, И.В. Попов

## ЭСТРОГЕНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМОМ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

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

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

**Реферат.** Целью исследования явилось изучение у женщин постменопаузального возраста с переломом шейки бедренной кости полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена эстрогенового рецептора ESR1, а также уровней эстрадиола в сыворотке крови. Обследовано 88 женщин (средний возраст 59,7±1,4 лет), у которых в постменопаузальном периоде, но не менее чем 12 мес. назад, случился перелом шейки бедра. Контрольную группу составили 216 женщин аналогичного возраста с отсутствием в анамнезе переломов. Установлено отсутствие изменений у женщин с переломом шейки бедренной кости уровней эстрадиола (17,3 [11,9; 26,2] пг/мл против 18,0 [11,5; 27,0] пг/мл в контроле;  $p=0,835$ ). Наряду с этим, у женщин обнаружена ассоциация переломов с генотипом TT (OR=1,80; 95% CI: 1,07-3,03;  $p=0,038$ ) и аллелем T (OR=1,74; 95% CI: 1,21-2,49;  $p=0,003$ ) полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Генотип же CC вышеуказанного полиморфизма показал протективную роль в отношении перелома шейки бедра (OR=0,41; 95% CI: 0,21-0,81;  $p=0,013$ ). Связь полиморфизма rs9340799 гена ESR1 с возникновением перелома установлена не была. Полученные результаты целесообразно использовать как при разработке прогностических критериев для выявления групп риска по перелому шейки бедра среди женщин постменопаузального возраста, так и для индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, перелом шейки бедра, эстрадиол, полиморфизмы.

Физиологические изменения гормонального статуса у женщин, обусловленные менопаузой, могут быть причиной развития различных патологических состояний и заболеваний. У подавляющего большинства женщин возникают такие ранние признаки климактерического синдрома, как вегетативно-сосудистые и эмоционально-психические нарушения (приливы жара, головные боли, озноб, головокружение, тахикардия, депрессия и т.д.). У женщин могут развиваться урогенитальные расстройства, изменения кожи и ее придатков, метаболические наруше-

ния, сердечно-сосудистые заболевания [5]. Переход от репродуктивной фазы к пожилому возрасту у женщин в трети случаев приводит к скелетно-мышечным нарушениям, среди которых наиболее актуальным является остеопороз.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость остеопоротических нарушений костной ткани не вызывает сомнений. Результаты последних эпидемиологических исследований демонстрируют, что около 30% женщин старше 50 лет в различных регионах мира (США, Китай, Россия, Великобритания, Франция, Германия и т.д.) имеют остеопоротические изменения, а каждая третья женщина к возрасту 65 лет уже имеет как минимум один остеопоротический перелом [6, 8].

Остеопоротические переломы приводят к колоссальным социально-экономическим потерям и, конечно же, существенно снижают качество жизни пациентов, могут приводить к летальным исходам [1, 3, 7]. Особенно опасны переломы шейки бедренной кости, которые характеризуются высокими показателями инвалидизации и смертности. По данным масштабного исследования, в 2000 г. в мире было установлено 9 млн остеопоротических переломов, из которых 1 млн 600 тыс. переломов (17,8%) пришлось на бедренную кость [7]. Женщины с переломом шейки бедренной кости на месяцы прикованы к постели, страдают от боли, теряют уверенность в себе и в своем здоровье. При этом длительная обездвиженность приводит к обострению и более тяжелому течению уже имеющейся различной сопутствующей хронической патологии. В итоге это может вызвать обвальная «синдром декомпенсации» систем и органов и привести к летальному исходу.

Риск развития перелома шейки бедра прямо зависит от снижения минеральной

© Э.А. Майлян, П.А. Бескровный, Н.В. Устинов, А.С. Клибер, Н.С. Епифанов, И.В. Попов  
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

плотности кости и нарушения ее архитектуры. Две вышеуказанные характеристики костной ткани определяются спектром внутренних и внешних факторов. Не вызывает сомнений фундаментальная роль в развитии остеопороза у женщин гормональных изменений, особенно гипострогенемии. Несомненно и то, что состояние костной ткани на 60-80% обуславливается генетическими факторами.

Цель работы – исследовать у женщин постменопаузального возраста с переломом шейки бедренной кости полиморфизмы rs2234693 и rs9340799 гена эстрогенового рецептора ESR1 и уровни эстрадиола в сыворотке крови.

### Методы исследования

Всего в исследование было отобрано 88 женщин (средний возраст  $59,7 \pm 1,4$  лет), у которых в постменопаузальном периоде, но не менее чем 12 мес. назад, случился перелом шейки бедра (основная группа). В исследование не включали женщин, принимающих заместительную гормональную или антиостеопоротическую терапию, имеющих овариоэктомию, эндокринные расстройства, гематологическую и психическую патологию, онкологические заболевания, хронические воспалительные заболевания. Контрольную группу составили 216 женщин аналогичного возраста с отсутствием в анамнезе переломов.

В сыворотке крови, забранной натощак в утренние часы, определяли значения эстрадиола. Концентрацию гормона исследовали при помощи иммуноферментного анализа и соответствующих наборов производства «Хема» (РФ). Тестирование полиморфизмов rs2234693 (-397 T>C, PvuII) и rs9340799 (-351 G>A, XbaI) гена ESR1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени», для чего использовали реактивы и оборудование производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Оценку сывороточных уровней эстрадиола производили путем определения медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]), для сравнения применяли U-тест Манна-Уитни. Сравнительный анализ частоты признака в группах выполняли с помощью критерия Хи-квадрат. Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Выполненные исследования позволи-

ли установить, что уровень эстрадиола у женщин с наличием в анамнезе перелома шейки бедренной кости составил  $17,3 [11,9; 26,2]$  пг/мл. В контрольной группе аналогичный показатель был равен  $18,0 [11,5; 27,0]$  пг/мл. Различия между группами по показателю гормона установлено не было ( $p=0,835$ ).

В таблице 1 представлена частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2234693 гена ESR1 в основной и контрольной группах. Молекулярно-генетические исследования показали неравномерность распределения в двух сравниваемых группах женщин как генотипов ( $p=0,013$ ), так и аллелей ( $p=0,003$ ) вышеуказанного полиморфизма. В отличие от представителей контрольной группы у женщин с переломами бедренной кости была установлена повышенная частота регистрации генотипа ТТ (OR=1,80; 95% CI: 1,07-3,03;  $p=0,038$ ) и аллеля Т (OR=1,74; 95% CI: 1,21-2,49;  $p=0,003$ ). При этом частота выявления генотипа СС полиморфизма rs2234693 гена ESR1 в основной группе была снижена (OR=0,41; 95% CI: 0,21-0,81;  $p=0,013$ ).

**Таблица 1.**

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2234693 гена ESR1 у женщин, имевших переломом шейки бедра в постменопаузальном возрасте

Генотипы и аллели	Контрольная группа, n=216		Основная группа, n=88		P
	абс.	%	абс.	%	
ТТ	58	26,8	35	39,8	0,013
ТС	98	45,4	41	46,6	
СС	60	27,8	12	13,6	
Т	214	49,5	111	63,1	0,003
С	218	50,5	65	36,9	

Результаты тестирования женщин постменопаузального возраста на полиморфизм rs9340799 гена ESR1 представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что частоты распределения генотипов GG, GA и AA, а также аллелей G и A изученного полиморфизма среди пациентов, имеющих в анамнезе перелом шейки бедренной кости, существенно не отличались от показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенными исследованиями установлено отсутствие изменений в продукции эстрадиола у женщин постменопаузального возраста, имевших перелом шейки бедра. Между тем, при помощи молекулярно-генетического исследования была выявлена ассоциацию генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма

**Таблица 2.**

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9340799 гена ESR1 у женщин, имевших перелом шейки бедра в постменопаузальном возрасте

Генотипы и аллели	Контрольная группа, n=216		Основная группа, n=88		P
	абс.	%	абс.	%	
GG	34	15,7	12	13,7	0,397
GA	92	42,6	45	51,1	
AA	90	41,7	31	35,2	
G	160	37,0	69	39,2	0,684
A	272	63,0	107	60,8	

rs2234693 гена ESR1 с увеличенным риском возникновения перелома шейки бедра. Генотип же CC вышеуказанного полиморфизма показал протективную роль в отношении перелома. Для второго изученного полиморфизма (rs9340799) ассоциация с возникновением перелома установлена не была.

Эстрогены имеют одно из ключевых значений в ремоделировании костной ткани [4]. Поэтому патогенетически обосновано влияние нарушений эстрогенового статуса на здоровье кости. По всей видимости, мы не обнаружили изменения концентрации гормона в основной группе на момент обследования из-за возможных физиологических колебаний гормона. Вместе с тем, роль эстрогенов и их рецепторов в регуляции процессов ремоделирования костной ткани мы подтвердили молекулярно-генетическими исследованиями. Предполагается, что изменения в гене ESR1, обусловленные полиморфизмом rs2234693, могут влиять на структурно-функциональные характеристики эстрогеновых рецепторов альфа (ER- $\alpha$ ) и тем самым снижать их чувствительность к воздействию эстрогенов. Как следствие, нарушенная функции ER- $\alpha$  может сопровождаться снижением регулирующих эффектов эстрогенов на костную ткань и способствовать развитию остеопороза. Подтверждением данному суждению являются данные, свидетельствующие об ассоциации генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена ESR1 с повышенным риском развития остеопороза у женщин постменопаузального возраста [2].

Кроме того, на значимость полиморфизма rs2234693 гена ESR1 в развитии остеопороза и возникновении переломов указали результаты двух мета-анализов [9, 10]. Авторы мета-анализов подтвердили ассоциацию генотипа TT полиморфизма rs2234693 с повышенным риском остеопоротических переломов различной

локализации, причем как у мужчин, так и у женщин.

Обследование 88 женщин, имевших в постменопаузальном возрасте перелом шейки бедренной кости, позволило установить отсутствие изменений у них уровня основного эстрогена – эстрадиола ( $p=0,835$ ). Наряду с этим, у женщин обнаружена ассоциация переломов с генотипом TT ( $p=0,038$ ) и аллелем T ( $p=0,003$ ) полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Генотип же CC вышеуказанного полиморфизма показал протективную роль в отношении перелома шейки бедра ( $p=0,013$ ). Связь другого изученного полиморфизма гена ESR1 (rs9340799) с возникновением перелома установлена не была. Полученные результаты целесообразно использовать как при разработке прогностических критериев для выявления групп риска по перелому шейки бедра среди женщин постменопаузального возраста, так и для индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

E.A. Maylyan, P.A. Beskrovny, N.V. Ustinov, A.S. Klieber, N.S. Epifanov, I.V. Popov

#### ESTROGEN STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH FEMORAL NECK FRACTURE

**Abstract.** The aim of the study was to study polymorphisms rs2234693 and rs9340799 of the estrogen receptor gene ESR1, as well as serum estradiol levels, in postmenopausal women with a femoral neck fracture. We examined 88 women (average age  $59.7 \pm 1.4$  years) who were in the postmenopausal period, but not less than 12 months ago, there was a fracture of the femoral neck. The control group consisted of 216 women of similar age with no history of fractures. There were no changes in estradiol levels in women with a femoral neck fracture ( $17.3 [11.9; 26.2]$  pg/ml versus  $18.0 [11.5; 27.0]$  pg/ml in controls;  $p=0.835$ ). Along with this, an association of fractures with the TT genotype (OR=1.80; 95% CI: 1.07-3.03;  $p=0.038$ ) and the T allele (OR=1.74; 95% CI: 1.21-2.49;  $p=0.003$ ) of the ESR1 gene polymorphism rs2234693 was found in women. The CC genotype of the above polymorphism showed a protective role against hip fracture (OR=0.41; 95% CI: 0.21-0.81;  $p=0.013$ ). The relationship between the rs9340799 polymorphism of the ESR1 gene and the occurrence of a fracture has not been established. It is advisable to use the results obtained both in the development of prognostic criteria for identifying risk groups for hip fracture among postmenopausal women, and for individualizing treatment and preventive measures.

**Key words:** women, postmenopause, femoral neck fracture, estradiol, polymorphisms.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др.* Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 155-168.
2. *Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А.* Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1 // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №1. – С. 45-51.
3. *Поворознюк В.В., Орлик Т.В.* Качество жизни и вертебральный болевой синдром у женщин старших возрастных групп с низкими показателями минеральной плотности костной ткани // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – №1. – С. 89-93.
4. *Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А.* Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №1. – С. 14-18.
5. *Прилепская В.Н.* Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // РМЖ. – 2017. – №2. – С. 105-108.
6. *Barlow D.H., Bouchard P., Brandi M.L.* ESHRE Capri Workshop Group. Bone fractures after menopause // Hum. Reprod. Update. – 2010. – №6. – P. 761-773.
7. *Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. – 2019. – Vol.30, №1. – P. 3-44.
8. *Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C.* Osteoporosis: now and the future // Lancet. – 2011. – №9. – P. 1276-1287.
9. *Tang L., Cheng G.L., Xu Z.H.* Association between estrogen receptor  $\alpha$  gene (ESR1) PvuII (C/T) and XbaI (A/G) polymorphisms and hip fracture risk: evidence from a meta-analysis // PLoS One. – 2013. – Vol.8, №12. – e82806.
10. *Wang J., Feng G., Li H. et al.* Estrogen receptor  $\alpha$  (ESR1) IVS1-397T>C polymorphism lowers risk of fracture // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol.8, №8. – P. 12696-12705.

УДК 616.24-002.5-002.41[-07-8

*Е.В. Корж, С.М. Лепшина, Е.Г. Гуренко, М.А. Миндрул, Л.В. Лебедь, В.И. Мозговой*

**КАЗЕОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ,  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

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

*Кафедра фтизиатрии и пульмонологии*

**Реферат.** В статье приведены основные принципы дифференциальной диагностики казеозной и внебольничной пневмонии, приведен клинический случай, демонстрирующий этапы уточнения диагноза и лечения казеозной пневмонии. Сделан вывод, что решающими критериями диагностики казеозной пневмонии является наличие кислотоустойчивых бактерий в мокроте, а в случае отсутствия бактериовыделения – неэффективность применения антибиотиков широкого спектра действия. Наличие множественных деструкций легочной ткани является поводом для консультации больного у фтизиатра даже при отрицательных результатах микроскопии мазка мокроты.

**Ключевые слова:** казеозная пневмония, диагностика.

Казеозная пневмония (КП) является наиболее тяжелой формой туберкулеза легких, отличаясь неблагоприятным течением и высокой летальностью [2, 3]. Яркая клиническая картина, обширность поражения легочной ткани, возможное отсутствие бактериовыделения в начале заболевания, неэффективность антибиотиков широкого спектра действия обуславливают схожесть КП с тяжелой внебольничной пневмонией, способствуя диагностическим ошибкам и ухудшая прогноз. Казеозная пневмония развивается, преимущественно, у лиц с асоциальным поведением, без определенного места жительства, мигрантов, беженцев. К группе риска относят больных сахарным диабетом, иммунодефицитами, алиментарным истощением. Морфологически КП характеризуется развитием массивного казеозного некроза легочной ткани, поэтому закономерным патогенетическим этапом динамики процесса является расплавление и отхождение некротических масс через бронхи с образованием полостей распада, фиброзных изменений, множественных очагов бронхогенного отсева, как на стороне поражения, так и в соседнем легком [5, 6].

В отличие от пациентов с пневмониями, у которых прослеживается связь с эпидемиологическим окружением, острыми респираторными заболеваниями, переохлаждением, а ведущий клинический синдром представлен нарастающей дыхательной недостаточностью [1], у больных КП наблюдается длительный продромальный период (несколько недель и даже месяцев) с ухудшением аппетита, снижением массы тела, нарастающей слабостью, субфебрилитетом, малопродуктивным кашлем, кровохарканьем. В развернутой стадии заболевания температура тела достигает высоких цифр (до 39°C), однако ознобы встречаются редко. Практически все больные КП заметно истощены, ослаблены, многие из-за слабости не могут передвигаться. Периферические лимфоузлы не увеличиваются, хрипы в легких не выслушиваются. Для КП не характерно большое количество мокроты, гнойный ее характер и неприятный запах. Возможно кровохарканье. По сравнению с неспецифическими воспалительными процессами при одинаковых объемах поражения легочной ткани больные КП чувствуют себя немного лучше: сознание ясное и остается таким вплоть до терминальной стадии болезни, одышка выражена умеренно, физическая активность ограничена из-за слабости, однако пациенты могут передвигаться по палате, посещать столовую, туалет, продолжают курить [3, 5].

В отличие от других форм туберкулеза, для которых характерна лимфопения, при КП в крови ВИЧ-негативных пациентов часто наблюдается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (иногда до  $20-22 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево и высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), часто развивается гипохромная анемия [5].

© Е.В. Корж, С.М. Лепшина, Е.Г. Гуренко, М.А. Миндрул, Л.В. Лебедь, В.И. Мозговой  
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Рентгенологически при КП процесс чаще односторонний, обширный (доля, две доли, целое легкое), в отличие от пневмонической инфильтрации, тень более высокой интенсивности, неомогенная за счет большого количества деструкций различных размеров. Ярким признаком туберкулезной этиологии процесса является появление на стороне поражения и в соседнем легком многочисленных очагов бронхогенного отсева, которые часто сливаются в различные по величине инфильтраты с последующим образованием новых полостей распада. Для КП не характерно наличие горизонтальных уровней жидкости внутри свежих деструкций, не прослеживаются просветы бронхов, не встречается феномен «матового стекла», не увеличиваются регионарные внутригрудные лимфатические узлы [1, 4, 5].

Течение КП практически всегда сопровождается бактериовыделением, особенно на стадии отхождения некротических масс и образования полостей распада. Для избегания диагностических ошибок при наличии в легких изменений любого вида и любой локализации, особенно с деструкцией, следует при первом же обращении проводить микроскопическое исследование мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) [2, 5]. К сожалению, мы нередко сталкиваемся с ситуацией, когда микроскопия мокроты выполняется после неэффективного лечения антибиотиками с сохранением изменений на контрольной рентгенограмме. Более сложная ситуация возникает, если КУБ в мокроте не находят. В случае КП это бывает только в начале заболевания, когда еще не началось расплавление и отторжение казеозных масс. В остальных случаях заболевание отличается массивным бактериовыделением, отрицательные результаты микроскопии у таких больных можно объяснить погрешностью при изготовлении и оценке результатов микроскопии мазка мокроты.

Таким образом, выраженные деструктивные явления в легких являются патогенетической особенностью КП, поэтому их наличие само по себе является поводом консультации больного у фтизиатра даже при отрицательных результатах микроскопии мокроты.

Следующим важным дифференциальным моментом является отсутствие клинко-рентгенологического эффекта на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, перед повторным назначением неспецифического лечения следует, как минимум, консультировать

пациента у фтизиатра. Для демонстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 58 лет, разнорабочий, поступил с жалобами на резкую слабость, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, повышение температуры тела до 38,5-39,2°C по вечерам, снижение массы тела на 10 кг за последние 6 месяцев. Туберкулезом ранее не болел, последнее флюорографическое обследование проходил 10 месяцев назад, со слов, патологии в легких не было (рентген-архив не предоставил). Больной курит, алкоголь и наркотики не употребляет. Заболевание началось около шести месяцев назад с потери массы тела при обычном режиме питания, затем через два месяца присоединилась нарастающая слабость, субфебрильная температура тела с эпизодами подъема до 40,0°C один-два раза в месяц по вечерам. Лечился самостоятельно, принимал парацетамол и витамины, продолжал работать. В последующие три-четыре месяца отмечал ухудшение аппетита и дальнейшее исхудание, эпизоды фебрильной лихорадки участились, возникая с периодичностью до 4-5 раз в месяц, нарастала слабость. За две недели до госпитализации состояние резко ухудшилось: температура достигла 40,0-40,5°C и стала постоянной в течение всего дня, полностью пропал аппетит, усилилась слабость, из-за которой пациент ограничивал физическую активность. Вызвал на дом участкового врача, амбулаторно был обследован на Covid-19 и наличие КУБ в мокроте, результаты были отрицательными. При рентгенографии в верхних долях легких определялись участки массивной инфильтрации с полостями распада, что было расценено как пневмония. В течение 10 дней получал лечение цефтриаксоном и азитромицином, однако состояние не улучшилось, рентгенологически выявлено прогрессирование процесса с увеличением количества очагов и размеров деструкций в легких. Направлен на консультацию к пульмонологу, затем к фтизиатру, после чего госпитализирован в противотуберкулезное отделение.

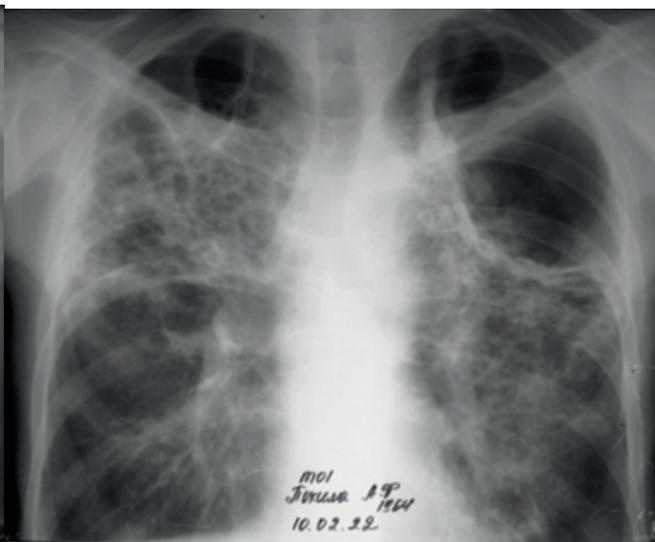
При поступлении состояние средней тяжести, правильного телосложения, резко пониженного питания. Кожа сухая, бледная, на конечностях – кожные складки. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела – 38,5°C. Над легкими – небольшое притупление слева в межлопаточной области, дыхание жестковатое, хрипов нет. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС – 102 уд/мин, ЧД – 16, АД – 120/75 мм рт.ст.

Органы брюшной полости без особенностей. Периферических отеков нет.

В отделении обследован. Рентгенологически верхней доле левого легкого определялась массивная инфильтрация легочной ткани, неоднородная за счет наличия множественных деструкций, в верхних долях, преимущественно субплеврально – множественные полости распада различных размеров, очаговые тени, интерстициальные изменения (рис. А).



содержание белка – 0,42 г/л, глюкозы – 2,8 ммоль/л, хлоридов – 104,4 ммоль/л, цитоз – 2 клетки (лимфоциты), реакция Панди – слабоположительная, реакция Нонне-Аппельта – отрицательная. При микроскопии в ликворе КУБ не обнаружены. Туберкулезный менингит исключен, выставлен диагноз энцефалополлиневропатии смешанного генеза. Подозревалося наличие химиорезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ).



**Рис.** Рентгенограммы органы грудной клетки больного П.: А – при поступлении в отделение, Б – через 150 дней противотуберкулезной химиотерапии.

В крови:  $3,45 \times 10^{12}$ /л; Нв – 116 г/л, лейкоц. –  $11,8 \times 10^9$ /л; э – 0%; п – 1%; с – 90%; л – 5%; м – 3%; СОЭ – 52 мм/ч. Показатели биохимического состава крови (содержание общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, активность трансаминаз) в пределах нормы.

В моче: белок – 0,10 г/л, лейкоц. – 10-15 в п/зр., гиалиновые цилиндры – 0-1 в п/зр. Сонография органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологии не выявила. В крови антитела к ВИЧ не обнаружены.

При микроскопии мокроты в первом же мазке обнаружены КУБ 3+, исследование GeneXpert не выполнено по техническим причинам.

Вынесен диагноз казеозной пневмонии, начало лечение четырьмя препаратами 1-й линии (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол). На фоне лечения состояние оставалось тяжелым, сохранялась фебрильная лихорадка, нарастала интоксикация. Через месяц лечения возникла головная боль, развился приступ эпилепсии с тонико-клоническими судорогами и потерей сознания. Для исключения менингита выполнена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, бесцветный, вытекает с частотой 45 кап/мин, со-

Через 38 дней от начала лечения получены результаты теста лекарственной чувствительности на жидкой питательной среде Миддлбрук, выявлена устойчивость МБТ к рифампицину, изониазиду, этамбутолу и протионамиду. Лечение продолжено противотуберкулезными препаратами 2-й линии (бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, клофазимин, циклосерин). На этом фоне уменьшились явления интоксикации, однако состояние оставалось стабильно тяжелым: сохранялись астенизация, стойкая анемия, гипопропротеинемия, гипотония. Лечение потребовало длительного применения препаратов железа, эритропозтина, растворов аминокислот, альбумина, переливания эритроцитарной массы. Рентгенологически наблюдалось постепенное отторжение казеозных масс с формированием обширных полостей распада, больше слева (рис. Б). Всего в стационарном отделении больной принимал противотуберкулезные препараты в течение 456 дней, за это время удалось добиться значительного улучшения общего состояния, стойкого прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом микроскопии и посева. Рентгенологически в легких сохранялись большие полости распада и явления обширного пневмосклеро-

за, динамики которых за период лечения в стационаре практически не происходило. Пациент был выписан для завершения лечения в амбулаторных условиях.

Таким образом, помимо клинико-анамнестических особенностей решающее значение в дифференциальной диагностике казеозной пневмонии и неспецифических воспалительных процессов в легких играет исследование мокроты на КУБ, а в случае отсутствия бактериовыделения – неэффективность применения антибиотиков широкого спектра действия. Наличие множественных деструкций легочной ткани является поводом для консультации больного у фтизиатра даже при отрицательных результатах микроскопии мазка мокроты.

*E.V. Korzh, S.M. Lepshina, E.G. Gurenko, M.A. Mindrol,  
L.V. Lebed', V.I. Mozgovoy*

#### **CASEOUS PNEUMONIA: DIAGNOSTIC FEATURES, CLINICAL OBSERVATION**

**Abstract.** *The article presents the basic principles of differential diagnosis of caseous and community-acquired pneumonia, provides a clinical case demonstrating the stages of clarifying the diagnosis and treatment of caseous pneumonia. It is concluded that the decisive criteria for the diagnosis of caseous pneumonia is the presence of acid-resistant bacteria in sputum, and in the absence of bacterial excretion, the ineffectiveness of the use of broad-spectrum antibiotics. The presence of multiple destructions of lung tissue is a reason to consult a phthisiologist even with negative results of sputum smear microscopy.*

**Key words:** *caseous pneumonia, diagnostic.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Ахмудинова А.Н., Кудобаева Ш.Н., Касымбекова Г.Д., Надыр А., Аманкулов Ж.М. Лучевая семиотика и клиническое течение внебольничных пневмоний // Вестник КазНМУ. – 2016. – №4. – С. 228-234.
2. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Проблемы диагностики и лечения казеозной пневмонии // Пульмонология. – 2003. – №4. – С. 41-44.
3. Парпулова О.А., Копылова И.Ф., Байбородова Т.И. Особенности течения и эффективность консервативного лечения казеозной пневмонии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2(78). – С. 84-86.
4. Троян В.Н. Лучевая диагностика органов грудной клетки / гл. ред. тома В.Н. Троян, А.И. Шехтер – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 584 с.
5. Туберкулез: основы дифференциального диагноза, клинические наблюдения / под ред. проф. Е.В. Корж. ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». – Донецк, 2019. – 182 с.
6. Целищева П.В. Особенности патогенеза и клинико-морфологическая характеристика туберкулезной (казеозной) пневмонии в аспекте учения о патоморфозе туберкулеза // Клиническая морфология. – 2009. – №4(58). – С. 66-70.

УДК 616.831.1

<sup>1</sup>А.Р. Старова, <sup>2</sup>А.А. Миронов, <sup>3</sup>В.В. Скворцов, <sup>3</sup>В.И. Панченко, <sup>3</sup>А.А. Фастова

## ДЕЙСТВИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

<sup>1</sup>ГУЗ «Поликлиника №2» г. Волгоград

<sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ №3 г. Волжский

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Кафедра внутренних болезней

**Реферат.** Данная статья является обзором литературных данных, сведений об имеющихся формах поражения периферической и центральной нервной систем, их клинических проявлениях при COVID-19 и его последствиях. Патогенез неврологических нарушений при коронавирусной инфекции зачастую обусловлен «цитокиновым штормом», гипоксемией и нарушениями гомеостаза, а также совокупностью перечисленных данных. Течение инфекции характеризуется развитием отдаленных последствий, так называемого «постковидного синдрома», который порой может протекать тяжелее, чем острый период заболевания и ухудшать в дальнейшем качество жизни пациентов. Данный синдром не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы.

**Ключевые слова:** COVID-19, головной мозг, центральная нервная система, SARS-CoV-2.

В конце 2019 года в китайской провинции Ухань произошла вспышка новой инфекции, которая приобрела масштаб всемирной пандемии. Всемирная организация здравоохранения определила официальное название инфекции – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), она была включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [2].

Семейство коронавирусов было открыто давно, и до 2002 г. рассматривалось в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с достаточно редким летальным исходом [2]. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает тысячу различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеют функционального значения. В настоящее время инфекция характеризуется выраженной степенью неблагоприятных осложнений, причиной которых является не только поражение легочного аппарата,

но и структурное поражение головного мозга [21].

### Этиология

Первые штаммы коронавируса человека были выявлены в шестидесятых годах. До появления атипичной пневмонии было известно только несколько штаммов альфа(229E) и бета-коронавируса (OC43).

SARS-CoV был обнаружен в провинции Гуандун на юго-востоке Китая и вызвал пандемию в период с 2002 по 2003 год, когда было зарегистрировано более 8000 подтвержденных случаев заболевания и 774 случая смерти в 37 странах. Летучая мышь *Rhinolophus* была резервуаром, в котором были обнаружены положительные антитела против SARS-CoV. Промежуточным резервуаром была циветта, из которой вирус проник в человека. Исходной картиной был вирусный синдром, за которым следовали респираторные симптомы (кашель и одышка), которые на 20% осложнялись ОРВИ. У некоторых пациентов наблюдалась полиорганная недостаточность. Смертность составила 10% [22].

SARS-CoV-2 передается через дыхательные пути небольшими каплями, которые разлетаются на один-два метра при разговоре или кашле. В больницах и закрытых помещениях могут образовываться аэрозоли большего размера с большей заразной способностью, в которых вирус сохраняется в течение нескольких часов. Возможна передача через фомит, поскольку он остается жизнеспособным на гладких поверхностях в течение неопределенного периода времени. Экспериментальные исследования показали, что SARS-CoV-2 сохраняется 24 часа в картонных коробках и

© А.Р. Старова, А.А. Миронов, В.В. Скворцов,

В.И. Панченко, А.А. Фастова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

72 часа на поверхностях из нержавеющей стали и пластика [25]. SARS-CoV-2 был обнаружен в легочных выделениях, крови, кале, слюне и моче инфицированных людей.

### *Патогенез*

Некоторые врачи предполагают, что SARS-CoV-2 не только воздействует на респираторный тракт, но также проникает в центральную нервную систему (ЦНС), вызывая неврологические расстройства. Возможным механизмом проникновения инфекции в ЦНС является диссеминация SARS-CoV-2 через решетчатую кость и обонятельные луковицы. Имеется предположение, что вирус проникает в ЦНС через окончание обонятельных нервов и благодаря ретроградному аксональному току попадает в тела нейронов [6].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает прямое повреждение нервных клеток. Вирусный геном встраивается в митохондриальный матрикс нейронов, после чего активизируется репликация возбудителя. В инфицированных клетках развивается окислительный стресс, активизируется приток ионов кальция и нарастает дисфункция митохондрий. Из нейронов гипоталамических ядер секретруется стресс-зависимый кортикотропин-релизинг фактор, активирующий гипоталамо-гипофизаро-адреналовую ось за счет связывания с рецепторами нейронов адеиногипофиза, что стимулирует выделение адренкортикотропного гормона. Накопление последнего в крови приводит к подъему концентрации кортизола, который связывается с глюкокортикоидными рецепторами, экспрессирующимися в различных органах, в том числе и в мозге [6].

Кроме того, уровни иммунной активации напрямую коррелируют с когнитивно-поведенческими изменениями. Хроническое вялотекущее воспаление головного мозга наряду со сниженной способностью реагировать на новые антигены и накоплением Т-клеток памяти может играть роль в развитии стойких симптомов COVID-19 [5].

Анализ публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции с использованием различных баз данных свидетельствует о том, что в патологический процесс вовлекаются все оболочки, сосуды и паренхима мозга [1]. Есть предположения о наличии двух наиболее вероятных патогенных механизмов, приводящих к развитию таких разнообразных неврологических осложнений: прямая инвазия ви-

руса в нервную ткань или неадаптивная воспалительная реакция. Возникающие под воздействием проникшего через гематоэнцефалический барьер в ЦНС вируса изменения в зависимости от состояния Т- и В-клеточного звена иммунитета человека могут или не вызывать никаких симптомов, или протекать с картиной острого менингита и энцефалита. Поражение черепных, периферических нервов, скелетных мышц проявляется моно- и полиневропатиями, мышечной утомляемостью, миалгиями [7]. Также поражение нервной системы происходит за счет гипоксии, мультиорганного поражения и гипервоспалительного иммунного ответа, получившего название «цитокиновый шторм» [4].

Гиперактивация эффекторных глюкокортикоидов оси и глюкокортикоидных рецепторов ведет к экспрессии генов, связанных со стрессом, и вызывает различные варианты девиантного поведения [3]. Помимо нарушения экспрессии стресс-зависимых генов, это увеличивает чувствительность к экзогенному стрессу. Экзогенный стресс может изменять экспрессию генов CRHR, BDNF, SERT, GR, FKBP5 посредством различных механизмов, таких как метилирование ДНК, модификация хроматина, деацетилирование гистонов. Такие изменения приводят к транскрипционным нарушениям экспрессии этих генов и к развитию зависимых от стресса расстройств [21].

Важный фактор риска возникновения позднего нейроковида – это длительное и массивное медикаментозное лечение. Так как высокие дозы системных кортикостероидов, моноклональных антител и сосудистых препаратов негативно влияют на церебральный кровоток. Ситуация ухудшается при полипрагмазии и у пациентов с коморбидными состояниями, которые требуют поддерживающей терапии.

### *Клиника*

Средний инкубационный период составляет пять дней (средний диапазон: 3-7, максимум 14 дней). Во время фазы репликации вируса, которая длится несколько дней, у пациентов могут проявляться легкие симптомы, вызванные действием вируса и врожденным иммунным ответом. Поражение нижних дыхательных путей возникает, когда иммунной системе не удастся остановить распространение и репликацию вируса, и респираторные симптомы возникают в результате цитопатического воздействия на клетки легких [16].

На 7 октября 2020 года, по данным ВОЗ, число подтвержденных случаев и соответствующих смертей составило 35537491 и 1042798 соответственно [26]. Общими симптомами COVID-19 являются одышка, кашель, лихорадка, усталость, аносмия, гипогевзия, боль в горле, стеснение в груди, анорексия, миалгии, одышка, выделение мокроты, кровохарканье, диарея, рвота, тошнота и боли в животе [9]. Хотя наиболее распространенным и важным проявлением COVID-19 является респираторное заболевание, сообщений о проявлениях со стороны центральной нервной системы (ЦНС) становится все больше.

Помимо основных симптомов, проявляемых в разгар болезни, важное значение имеют отдаленные изменения, происходящие уже в постковидном периоде. Согласно определению, постковидный синдром включает в себя симптомы, длящиеся более 12 недель с момента развития, и которые не могут быть объяснены другой причиной [11]. Его значимость определяется существенным влиянием на благополучие жизни человека. Поскольку местом приложения инфекции выступает ЦНС, то больные отмечают жалобы на головные боли, миалгии, головокружение, длительную потерю обоняния и вкуса, восстановление которого у некоторых длится несколько месяцев и зачастую через искажение (паросмия, дисгевзия) [13].

Так как среди инфицированных большую часть составляют лица пожилого и старческого возраста, у которых снижена сопротивляемость организма инфекциям за счет наличия сопутствующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, у таких пациентов нарушения в большей степени представлены когнитивными, соматизированными расстройствами тревожно-фобического и депрессивного спектра [3]. Наблюдаются проявления стойкой утомляемости и слабости, причиной которых является не только дистресс, связанный с пребыванием в больнице и страхом ухода из жизни, но и непосредственным проникновением вируса в ЦНС [14].

Анализ баз данных позволил выявить закономерность в сочетании высокого уровня Д-димера с большей частотой жалоб на учащенное сердцебиение в периоде выздоровления. Поскольку COVID-19 – это не только инфекционное заболевание, поражающее респираторную систему, но и системное воспалительное заболевание с вовлечением сердечно-сосудистой системы, а многие люди и до заражения уже

имели в анамнезе кардиальную патологию, то данный факт увеличивает тяжесть течения и риск летального исхода у таких пациентов [8].

Так же опасения могут вызвать психические аспекты нейроковида. Психоэмоциональное состояние пациентов может ухудшаться на фоне карантина, самоизоляции, большого количества пугающих новостей. Для коронавирусной пандемии характерен особый синдром «headline stress disorder» – сильный стресс и постоянная тревожность, которая дополняется соматическими проявлениями в виде учащенного сердцебиения, бессонницы, дискомфорта в области сердца и желудка.

При COVID-19 можно выявить развитие острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии. У таких больных на фоне инфекции верхних дыхательных путей развиваются поведенческие нарушения, такие как дезориентация, двигательное беспокойство, непонимание или игнорирование речи, потеря сознания, гиперкинезы и судороги.

Выявленные на КТ изменения объясняют это тем, что происходит поражение белого вещества височной доли мозга, тимуса, базальных ганглиев с признаками кровоизлияний в них. Все эти изменения чаще происходят у больных с низкими показателями сатурации (менее 80%), с нестабильной гемодинамикой и нарушениями свертывания крови. При морфологической оценке видны не только геморрагические изменения, но и очаги некроза, аксональные повреждения и потеря миелина.

Патоморфологическая картина заболевания характеризуется отеком, симметричным поражением белого вещества, воспалительными инфильтратами в периваскулярных пространствах, в нервной ткани, лимфоцитарными, сливными фокусами кровоизлияния в подкорковых узлах, экссудативными изменениями в стенках сосудов и нервной ткани [5].

### *Осложнения*

Риск развития специфических неврологических нарушений зависит от тяжести и клинического варианта коронавирусной инфекции. Острые осложнения со стороны ЦНС в 2-3 раза чаще возникают у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые проходят лечение в отделениях интенсивной терапии. Вероятность развития неврологических осложнений намного выше у лиц с ослабленным иммунитетом,

пожилых людей, пациентов, страдающих хроническими сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями, и пациентов, уже имеющих в анамнезе неврологические патологии. Особое значение имеет сочетание COVID-19 и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), таких как ишемический инсульт, тромбоз венозного синуса, кровоизлияния в ткани головного мозга. Риск развития инсульта в остром периоде коронавирусной инфекции варьирует от 3% до 9%. Кроме этого, тяжелое течение инфекции самостоятельно способствует сдвигу гемостаза в прокоагулянтную сторону и микроциркуляторным расстройствам. Смертность при ОНМК в группе пациентов с COVID-19 в 6-7 раз выше, чем в среднем в популяции.

В периоде нейроковида возможен дебют аутоиммунных полирадикулоневропатий (синдромов Гийена-Барре и Миллера-Фишера), лейкоэнцефалопатии, рассеянного склероза (РС). К тяжелым осложнениям относят менингоэнцефалит, острую некротизирующую энцефалопатию. Около 45% людей с гипертермией и снижением сатурации имеют признаки энцефалопатии: атаксию, спутанность сознания, психические симптомы.

Применение высоких доз системных кортикостероидов, моноклональных антител и сосудистых препаратов будет вызывать негативное влияние на церебральный кровоток.

Аносмия и, во-вторых, нарушения вкуса, по-видимому, очень распространены у людей с COVID-19 даже при отсутствии назальных симптомов и могут возникать внезапно [14]. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции была проанализирована в реестре случаев из 12 европейских больниц. В общей сложности 417 пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести завершили исследование. Пациенты ответили на вопросники об изменении вкуса и запаха, основанные на обследовании состояния здоровья и питания, а также на краткой версии вопросника о расстройствах обоняния. Наиболее частыми зарегистрированными симптомами были кашель, миалгия и потеря аппетита. 85,6% и 88% пациентов описали нарушения обоняния и вкуса соответственно, а обонятельная дисфункция была начальным симптомом у 12%. У 18% пациентов не было ринореи или заложенности носа, но в этой подгруппе у 80% была аносмия или гипосмия [17].

Энцефалопатия – это синдром переходящей дисфункции головного мозга, ко-

торый проявляется в виде острого или подострого нарушения уровня сознания. Риск нарушения психического состояния, связанного с COVID-19, выше у людей пожилого возраста или с предшествующими когнитивными нарушениями, а также у людей с сосудистыми факторами риска (гипертония) и сопутствующими заболеваниями в прошлом [18]. Пациенты с предшествующими неврологическими повреждениями и острыми респираторными симптомами подвергаются повышенному риску развития энцефалопатии как начального симптома COVID-19. Пациенты с COVID-19 страдают тяжелой гипоксией, которая является фактором риска энцефалопатии [15]. В исследовании Мао и соавт. у 15% пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдалось нарушение уровня сознания, и только у 2,4% в легкой форме [19]. Энцефалопатия, связанная с COVID-19, может быть вызвана токсическими и метаболическими причинами, а также эффектом гипоксии или приема лекарств. Другим косвенным связанным механизмом является наличие субклинических кризов. Был описан случай с COVID-19, когда у него была энцефалопатическая картина, он не мог выполнять устные приказы. Электроэнцефалограмма показала медленные волны диффузной моды в двусторонней височной области [12]. Патологическими признаками являются отек головного мозга при отсутствии воспаления спинномозговой жидкости. Отек головного мозга был обнаружен при вскрытии трупов пациентов, умерших от COVID-19 [27]. Лечение носит симптоматический характер и включает контроль температуры, лечение гипоксии или прием противоэпилептических препаратов.

Был зарегистрирован случай острой геморрагической некротической энцефалопатии у пациентки с синдромом COVID-19, у которой наблюдались симптомы лихорадки, кашля и нарушения психического состояния. Диагноз был поставлен путем выявления SARS-CoV-2 методом ПЦР-TP в образце носоглотки. Компьютерная томография головного мозга выявила симметричную двустороннюю гиподенсивную область в медиальном ядре таламуса. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала геморрагические поражения, усиливающиеся после введения контраста, мультифокального расположения и симметричные, кольцевой формы в обоих таламусах, островке и медиальной области височных долей [23]. Острая некротическая энцефалопатия, хотя и встречается

относительно редко, является осложнением, описанным при некоторых вирусных инфекциях, включая вирус гриппа. Авторы предполагают, что его патогенез может быть связан с синдромом цитокиновой бури, который был описан COVID-19 [20].

Возможно ли, что коронавирусы сохраняются в резидентных клетках ЦНС и могут быть кофакторами, связанными с клиническими обострениями или развитием отдаленных неврологических проявлений у генетически предрасположенных субъектов? Различные коронавирусы были идентифицированы серологическими методами при большом разнообразии неврологических патологий, таких как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, РС и неврит зрительного нерва [10]. Коронавирусы 229E, 293 и OC43 были выделены из спинномозговой жидкости и головного мозга пациентов с РС. Описана значительно более высокая распространенность коронавируса OC43 в головном мозге пациентов с РС, чем в контрольной группе [10]. На основании этих результатов было высказано предположение, что стойкая коронавирусная инфекция может быть этиопатогенным фактором некоторых неврологических заболеваний. Иммуный ответ после инфекции может быть вовлечен в индукцию или обострение вспышек РС у восприимчивых людей.

Воздействие коронавируса человека может представлять собой фактор риска некоторых психических заболеваний. Исследование «случай-контроль» показало более высокую распространенность иммунной реактивности на коронавирусы HKU1 и NL63 у пациентов с недавними психотическими симптомами, чем в контрольной группе [24]. Значение этих результатов далеко не выяснено, поскольку воздействие этих респираторных вирусов очень распространено на протяжении всей жизни людей, и их истинная роль в этиопатогенезе этих патологий неизвестна.

### *Лечение*

Объективное оценивание функции мозга пациента помогает нам избежать ошибочного диагноза, а также обеспечить соответствующее лечение. При своевременном обнаружении изменений и правильном лечении, пациент быстрее сможет вернуться к нормальной жизни.

Лечение головной боли после COVID-19 начинается с комплексного обследования пациента. Дополнительно может быть назначена энцефалограмма или МРТ – выяв-

ляются очаговые поражения разных долей мозга, чаще всего височная область, в которой находятся центры, отвечающие за возможность воспринимать вкусы и запахи, анализировать и понимать речь.

Медикаментозное лечение направлено на улучшение кровообращения в головном мозге. В тяжелых случаях полная реабилитация усложняется, но лечение и постоянное развитие памяти позволяют улучшить состояние. Постоянные тренировки головного мозга, включающие серии специальных упражнений, позволяют добиться структурных изменений в миндалевидном теле и префронтальной коре. Развитие памяти и внимательности способствуют увеличению плотности контакта серых клеток.

Кроме медикаментозного лечения назначаются классические методы реабилитации:

- лечебная физкультура;
- массажи;
- физиотерапия;
- рефлексотерапия.

Если неврологические осложнения сочетаются с осложнениями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, то подбирается программа, которая нацелена на комплексное восстановление их всех.

Для улучшения самочувствия, стабилизации работы ЦНС необходимо соблюдать активный образ жизни. При переживаниях и тревогах, длительном воздействии стрессовых факторов необходимо избегать негативной информации, планировать режим дня так, чтобы не оставалось времени на негативные мысли. Положительное влияние оказывают на восстановление ЦНС занятия спортом и прогулки на свежем воздухе.

Пациенту необходимо соблюдать режим сна, т.к. во сне клетки мозга восстанавливаются естественным путем. Засыпать не позднее 22 часов, потому что с этого времени в головном мозге начинают протекать важные процессы восстановления. Следует помнить, что неврологические расстройства могут возникнуть через несколько дней или даже недель после полного выздоровления от COVID-19, поэтому нужно своевременно обратиться к врачу во избежание ухудшения состояния. Пристальное отношение к своему здоровью позволит быстрее вернуться к привычной жизни.

Подводя итоги, можно сказать, что спектр нарушений нервной системы при COVID-19 весьма широк. Начиная с мононевропатий, проявляющихся в виде

аносмий, дисгевзий и других, доходя до более тяжелых форм, таких как общая острая воспалительная полинейропатия и тяжелое поражение головного и спинного мозга в виде острых геморрагических некротизирующих энцефалопатий и миелопатий [1].

С точки зрения этиопатогенеза, данные изменения при COVID-19 обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, «цитокиновым штормом», а также комбинированным воздействием перечисленных факторов.

COVID-19 влияет на течение хронических неврологических заболеваний, особенно связанных с нейроиммунными нарушениями. Все перечисленное диктует нам необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению инфекции и к особенностям реабилитации пациентов в постковидном периоде.

A.R. Starova, A.A. Mironov, V.V. Skvortsov, V.I. Panchenko, A.A. Fastova

#### THE EFFECT OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 ON THE NERVOUS SYSTEM

**Abstract.** This article is a review of the literature data on the existing forms of damage to the peripheral and central nervous systems, their clinical manifestations in COVID-19 and its consequences. The pathogenesis of neurological disorders in coronavirus infection is often caused by a "cytokine storm", hypoxemia and homeostasis disorders, as well as the totality of these data. The course of the infection is characterized by the development of long-term consequences, the so-called "post-covid syndrome", which can sometimes be more severe than the acute period of the disease and worsen the quality of life of patients in the future. This syndrome cannot be explained by an alternative diagnosis; it changes over time, recurs, and affects various organs and systems.

**Key words:** COVID-19, brain, central nervous system, SARS-CoV-2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. – 2020. – Т.11. – №1. – С. 7-20.
2. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (сovid-19). – Версия 16 (18.08.2022).
3. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №6. – С. 7-16.
4. Кукес В.Г. с соавт. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. – 2020. – №26(4). – С. 244-247.
5. Abramowicz J.S., Basseal J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2020. – №1. – С. 12-23.
6. Baig A.M. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // ACS Chem. Neurosci. – 2020. – Vol.11(7). – P. 995-998.
7. Beigel J.H. et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol.383(19). – P. 1813-1826.
8. Chaolin H. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? // Lancet. – 2020. – Vol.395. – P. 497-506.
9. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // BMJ (Clinical research ed). – 2020. – Vol.368. – P. m1091.
10. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis // Acta Neurol. Scand. – 1999. – Vol.100. – P. 88-91.
11. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVIDSymptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol.18(5). – P. 2621.
12. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Esponosa P.S. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy // Cureus. – 2020. – Vol.12(3). – P. e7352.
13. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // BioScience Trends. – 2020. – Vol.14(1). – P. 72-73.
14. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia

- D., Siano M., Oreni L. et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol.71(15). – P. 889-890.
15. *Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol.382(18). – P. 1708-1720.
  16. *Lake M.A.* What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research // *Clin. Med. (Lond).* – 2020. – Vol.20. – P. 124-127.
  17. *Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol.277(8). – P. 2251-2261.
  18. *Li X. et al.* Potential of large “first generation” human-to-human transmission of 2019-nCoV // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol.92(4). – P. 448-454.
  19. *Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol.77(6). – P. 683-690.
  20. *Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – Vol.395. – P. 1033-1034.
  21. *Pérez Álvarez Á.I., Suárez Cuervo C., Fernández Menéndez S.* Infección por SARS-CoV-2 asociada a diplopía y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. (In English, Spanish) // *Neurología.* – 2020. – 35(4). – P. 264-265.
  22. *Poon L.L., Guan Y., Nicholls J.M., Yuen K.Y., Peiris J.S.* The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol.4. – P. 663-671.
  23. *Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* – 2020. – Vol.296(2). – P. 119-120.
  24. *Severance E.G., Dickerson F.B., Viscidi R.P., Bossis I., Stallings C.R., Origoni A.E. et al.* Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms // *Schizophr. Bull.* – 2011. – Vol.37. – P. 101-107.
  25. *Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol.382(16). – P. 1564-1567.
  26. WHO. Coronavirus (COVID-19). – 2020.
  27. *Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol.8(4). – P. 420-422.

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВЛИЯНИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ***Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение*

**Реферат.** В статье рассмотрены гигиенические аспекты оценки влияния биологических факторов больничной среды. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является ключевой задачей современного здравоохранения. Предупреждение воздействия биологических факторов в учреждениях здравоохранения позволяет снизить риски для жизни и негативные последствия для здоровья пациентов и медицинского персонала. В статье представлены основные направления профилактики, которые позволяют уменьшить факторы риска кросс-контаминации инфекций, а также предотвратить новые случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в лечебных учреждениях.

**Ключевые слова:** биологические факторы, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, заболеваемость пациентов и медицинского персонала.

Достижения современной медицины в области диагностики и лечения заболеваний человека сопровождаются глобальной нерешенной проблемой влияния биологических факторов (БФ), занимающих особое место среди вредных и опасных факторов в медицине. К БФ относятся микро- и макроорганизмы (вирусы, бактерии, простейшие, гельминты, грибки и др.), продукты их метаболической деятельности и биологического синтеза, которые оказывают вредное воздействие на человека и окружающую среду [13].

Медицинское учреждение представляет собой особую экосистему, состоящую из отделений хирургического, терапевтического, диагностического профилей и поликлиники, в которой медицинский персонал контактирует с инфекционными больными, инфицированными материалами, антибиотиками и другими БФ.

Наиболее сложной и требующей комплексного подхода, с учетом множества факторов, является проблема профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) (синонимы – внутрибольничные, госпитальные, нозокомиальные). Этиологическая структура ИСМП меняется в зависимости от профиля медицинского учреждения и контингента

пациентов. При этом не только патогенные, но и условно патогенные микроорганизмы могут вызывать заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом или после длительного приема лекарственных средств (кортикостероиды, антибиотики, цитостатики) [1].

По данным Дж. Форрестера (Forrester), 2022) в 2016 году на борьбу с ИСМП в США было потрачено от 7,2 до 14,9 миллиарда долларов США. Среди пациентов, поступивших с диагнозом ИСМП, частота встречаемости ИСМП была следующей: энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* – 56% (356754 случая), инфекции, связанные с хирургическими вмешательствами – 31% (196215 случаев), инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией – 7% (42811 случаев), катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей – 4% (23546 случаев) и ИВЛ-ассоциированная пневмония – 3% (16767 случаев) [21].

В РФ продолжается рост ИСМП. Для сравнения в 2016 г. зарегистрировано всего 24771, а в 2019 г. – 25463 случая ИСМП. Наибольший удельный вес в структуре ИСМП составили инфекции нижних дыхательных путей и пневмонии – 24,1% (5897 случаев) (в 2019 г. – 31,1% (7919 случаев)), инфекции в области хирургического вмешательства – 22,7% (5623 случая) (в 2019 г. – 23,6% (6009 случаев)). Резкий рост ИСМП в 2020 г. (130803 случая) в медицинских организациях обусловлен новой коронавирусной инфекцией COVID-19, при этом с 2021 г. по 2022 г. продолжился рост ИСМП без учета случаев COVID-19 на 3% (в 2021 г. – 15373 случая в 2022 г. – 15837 случаев). Начиная с 2014 г. основная доля в общей заболеваемости ИСМП принадлежала хирургическим и прочим стационарам, и в 2022 г. составила 34,2% от всех случаев ИСМП.

Реальное количество случаев ИСМП в учреждениях здравоохранения намного больше, на что указывает тот факт, что в 2022 году в 56 субъектах Российской Феде-

© В.А. Бондаревский-Колотий  
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

рации не регистрировались внутрибольничные инфекции мочевыводящих путей, в 28 субъектах – инфекции нижних дыхательных путей и пневмонии, в 13 субъектах – гнойно-септические инфекции (ГСИ) родильниц, в 13 субъектах – ГСИ новорожденных, в 20 субъектах – инфекции в области хирургического вмешательства, в 14 субъектах – инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, иммунизацией [11].

Общий ежегодный экономический ущерб только от ИСМП при хирургических вмешательствах составляет 300 млрд. рублей [14].

Проблему ИСМП усугубляет развитие антибиотикорезистентности и устойчивости к дезинфицирующим средствам. Распространение полирезистентных штаммов отягощает течение заболеваний, в т.ч. увеличивает число койко-дней и затраты на лечение, и более чем в 13% случаев является сопутствующим фактором летальности пациентов с ИСМП [3, 18].

Целью работы являлось рассмотрение гигиенических аспектов влияния и профилактики негативного влияния биологического фактора на персонал и пациентов в учреждениях здравоохранения.

В работе были проанализированы научно-технические источники отечественных и зарубежных исследователей, нормативно-методические документы, посвященные гигиеническим вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.

Для медицинского персонала БФ являются ведущими вредными факторами на рабочих местах.

Проведенные исследования показывают, что максимальные риски для здоровья, характерные для медицинских работников поликлиник, персонала хирургических отделений и отделений гемодиализа, семейных врачей, передвигающихся в общественном транспорте в период эпидемий, а также персонала рентгенодиагностических служб, медицинских работников, контактирующих с кровью и работников противотуберкулезных диспансеров.

Пути и факторы поступления БФ в организм: фекально-оральный (питьевая вода и напитки, молоко, пищевые продукты, загрязненные руки, предметы ухода), воздушно-капельный (воздух атмосферный и закрытых помещений), парентеральный (контаминированные иглы, катетеры, инфицированные препараты крови и др.) и контактный (предметы ухода, белье, медицинские инструменты, аппарату-

ра, руки персонала) [15].

В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности первое ранговое место занимают болезни органов дыхания, обусловленные в первую очередь, воздействием БФ.

Так, исследования структуры заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) медицинского персонала различного профиля подтверждают, что ведущим является класс болезней органов дыхания, его доля составляет от 28,6% в хирургической группе и до 50% – в поликлинической. Длительность ЗВУТ врачей поликлинической группы, как в случаях, так и в днях выше, чем в терапевтической и хирургической. Это объясняется большим количеством принятых и осмотренных пациентов врачами поликлинического профиля, при этом у персонала в данной профессиональной группе не исключена вероятность контакта с микроорганизмами II группы патогенности, что подтверждается преобладанием инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции) и заболеваний кожи (инфекционные дерматиты, гидрадениты и др.) [6, 7].

Проведенное исследование ЗВУТ медицинского персонала рентгенодиагностической службы показало, что наибольший удельный вес у заболеваний класса «Болезни органов дыхания», при этом в военное время с 2014-2019гг. их доля увеличилась до 35,1%, по сравнению с довоенным периодом (2011-2013 гг.) – 25,6% [4]. Эта профессиональная группа в период эпидемий находится в группе наибольшего риска, гарантированно «получая» пациентов, инфицированных новыми штаммами гриппа и ОРВИ. При этом передача инфекции может происходить контактно, через средства индивидуальной защиты от ионизирующего излучения и деки рентгенодиагностических аппаратов.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 показала важность соблюдения санитарно-гигиенических требований во время вспышки заболевания и привела к разработке новых методов безопасной работы медицинского персонала с инфицированными пациентами и проведению профилактических и очаговых дезинфекций, созданию новых подходов реализации противоэпидемических требований в медицине [2].

Благодаря этим усилиям заболеваемость персонала медицинских организаций в 2022 году снизилась на 35% до 41254

случаев ИСМП (в 2021 г. – 63225 случаев), что составляет 59,23% от всех зарегистрированных случаев ИСМП, из них 41207 случаев COVID-19 [11].

Официальные статистические данные подтверждают, что за 2022 г. в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, первое ранговое место занимают заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией (на их долю приходится 91,44%), второе – туберкулез – 6,14%, третье – бруцеллез – 0,97%, зарегистрирован также 1 случай профессионального заболевания, вызванного ВИЧ – инфекцией (0,16%) [11].

В Донецкой Народной Республике до 2023 г. оценку биологического фактора проводили на основании приказа №720 Минздрава СССР от 31.07.1978 «Об улучшении медицинской помощи больным с гнойными хирургическими заболеваниями и усилением мероприятий по борьбе с внутрибольничными инфекциями», в котором были представлены критерии оценки микробной обсемененности воздуха в отделениях хирургического профиля, в палатах и отделениях реанимации и интенсивной терапии [10].

Бактериологическое исследование воздушной среды предусматривало определение общего содержания микробов в 1 м<sup>3</sup> воздуха – не выше 1000 колоний и определение содержания *Staphylococcus aureus* в 1 м<sup>3</sup> воздуха.

При исследовании смывов с поверхностей (100-200 см<sup>2</sup>) и с кожи рук предусматривалось отсутствие стафилококка, синегнойной палочки, бактерий группы кишечной палочки, грамотрицательных микроорганизмов.

Отбор проб воздуха для бактериального исследования проводили в операционных блоках, перевязочных, послеоперационных палатах, отделениях и палатах реанимации и интенсивной терапии, и других помещениях, требующих асептических условий. Загрязнение воздуха палат, кабинетов и других помещений учреждений здравоохранения по этим показателям не нормируется.

Бактериологические исследования (Юдин С.М. и соавт., 2020), в котором брались пробы воздуха и смывы с поверхностей в многофункциональном стационаре, показало, что практически во всех пробах присутствовали условно-патогенные микроорганизмы. При этом с исследуемыми поверхностями и предметами, контактировали как пациенты, так и персонал. Наи-

более высокое бактериальное загрязнение воздуха отмечено в лечебных палатах и помещениях лечебно-диагностических отделений. Наибольшее число микромицетов выделено в помещениях физиотерапевтических кабинетов, что, по мнению авторов, связано с более высокой влажностью по сравнению с другими кабинетами исследуемого учреждения здравоохранения. Вирусологические исследования показали, что наибольшая обсемененность также наблюдается в палатах (аденовирусы, энтеровирусы, астровирусы и колифаги как косвенные показатели вирусного загрязнения). При этом грибковое загрязнение представлено в основном дрожжеподобными грибами рода *Candida* [17, 18].

Источником накопления и распространения микогенного загрязнения воздуха в помещениях учреждения здравоохранения могут быть как системы общей вентиляции и кондиционирования воздуха, так и сплит-системы для местного кондиционирования. В проведенном исследовании (Калинина Н.В. и соавт., 2021) показано, что при работе сплит-систем отмечено достоверное увеличение более чем в два раза загрязнения воздуха дрожжеподобными (*Candida*) грибами, также в пробах воздуха идентифицировались плесневые грибы (*Penicillium, Aspergillus, Cladosporium, Mucor*) [9].

Таким образом, микроорганизмы, которые накапливаются на внутренних блоках сплит-системы являются источником вторичного загрязнения воздуха, могут стать причиной ИСМП и способствовать росту числа заболеваний дыхательной системы.

Следует отметить, что «новые» для Донбасса санитарные правила СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» [12] не содержат требований к общему количеству микроорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха в помещениях класса чистоты В и Г (палаты, лечебно-диагностические помещения, кабинеты врачей); в помещениях этих классов чистоты не нормируется наличие *Staphylococcus aureus*.

При этом в п. 4.5.22. указано, что при применении сплит-систем в кабинетах врачей, палатах, административных и вспомогательных помещениях проводится очистка и дезинфекция фильтров и камер теплообменника в соответствии с тех-

нической документацией производителей, но не реже 1 раза в 3 месяца.

При выборе индикаторных микроорганизмов, для оценки качества проведенной обработки сплит-систем, исследователи (Рахманин Ю.А. и соавт., 2016) предлагают определение в пробах биопленки внутренних элементов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* и *Candida albicans*. Авторы отмечают, что эти микроорганизмы имеют высокую «установленную эпидемиологическую связь» между наличием возбудителя в мокроте больного и наличием в биопленке сплит-системы установленной по месту жительства обследуемого пациента и весьма устойчивы к дезинфицирующим средствам [16].

Исследователями (Жабровская А.И. и соавт., 2021) отмечается высокая бактериальная обсемененность поверхностей диагностической аппаратуры, к которым прикасаются пациенты [8].

Передача ИСМП внутри стационара от «новых» к уже госпитализированным пациентам и наоборот может проходить в рентгенодиагностических кабинетах или кабинетах функциональной диагностики и физиотерапии. Контакт обследуемых с деками рентгенодиагностической аппаратуры, кушетками, средствами индивидуальной защиты (СИЗ) от ионизирующего излучения, датчиками ультразвука и другой диагностической и терапевтической аппаратуры является одним из способов передачи ИСМП.

Исследования СИЗ от ионизирующего излучения [24] и рабочих мест медицинского персонала в рентгенодиагностических отделениях свидетельствуют о наличии множества патогенных микроорганизмов

и грибов, включая метициллин- и ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus* [19, 22, 23].

Таким образом, в таких «критических» точках, как, к примеру, рентгенкабинет (рис.) или физиотерапевтическое отделение, пересекаются маршруты пациентов из поликлиники для дообследования перед госпитализацией и пациентов, продолжающих лечение в хирургических и терапевтических отделениях. При пересечении этих потоков происходит кросс-контаминация не только с внешней средой, но и обмен патологической флорой внутри медучреждения. Следовательно, необходимо разделять пациентов, планируемых к поступлению, уже госпитализированных и пациентов направленных на постановку или уточнение диагноза из других медучреждений.

Возникновение новых штаммов ИСМП в учреждениях здравоохранения связано не только с пациентами, уже обсемененными больничной микрофлорой, при переводе их из других лечебных учреждений [20], но и с работающим по внешнему совместительству медицинским персоналом. Исследования показывают, что на поверхности мобильных телефонов медицинских работников выделяются не только вирусы [25], но и полирезистентные микроорганизмы [5]. Таким образом, медицинский персонал, работающий по совместительству, является одним из источников распространения полирезистентных микроорганизмов между медицинскими организациями.

На основании проведенного анализа следует, что БФ в учреждениях здравоохранения являются факторами риска для здоровья, как пациентов, так и медицин-

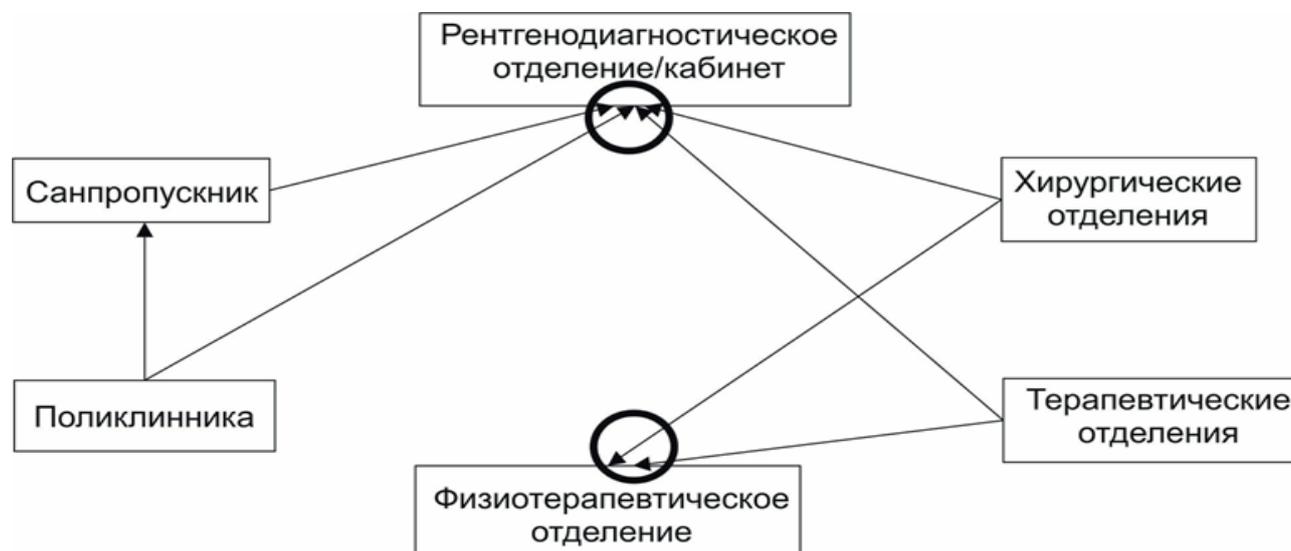


Рис. Схематическое движение пациентов в многопрофильном стационаре.

ского персонала. Сложившаяся ситуация с ИСМП в учреждениях здравоохранения требует объективной оценки и прогнозирования эпидемической ситуации, в том числе и научного обоснования системы санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий, построенной на эпидемиологическом надзоре за «критическими» точками в учреждениях здравоохранения с учетом графиков движения пациентов и персонала, основными компонентами которого, являются гигиеническое наблюдение и микробиологический мониторинг. Создание и внедрение систем мониторинга на республиканском уровне за антибиотикорезистентностью циркулирующих штаммов в медучреждениях поможет снизить распространение полирезистентных штаммов.

V.A. Bondarevskiy-Kolotii

#### HYGIENIC ASPECTS OF ASSESSMENT AND PREVENTION OF THE INFLUENCE OF BIOLOGICAL FACTORS IN MEDICAL INSTITUTIONS

**Abstract.** *The article considers hygienic aspects of assessing the impact of biological factors of the hospital environment. Prevention of healthcare-associated infections is a key task of modern healthcare. Prevention of the impact of biological factors in health care institutions allows to reduce the risks to life and negative consequences for the health of patients and medical personnel. The article presents the main directions of prevention, which will reduce the risk factors of cross-contamination of infections, as well as prevent new cases of healthcare-associated infections in healthcare facilities.*

**Key words:** *biological factors, healthcare-associated infections, morbidity of patients and medical personnel.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атакишизаде С.А., Караев З.О. Этиологические факторы внутрибольничных инфекций // Биомедицина (Баку). – 2015. – № 4. – С. 8-11.
2. Бейтуллаев А.М., Иванов С.В., Пилунская О.А. Оценка гигиенических нормативов и требований, направленных на обеспечение оптимальных условий труда медперсонала и итсонсапозеб пациентов / Сысинские чтения – 2020: материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды: сборник тезисов, г. Москва, 19-20 ноября 2020 г. – Москва: Федеральное государственное

- бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 2020. – С. 36-39.
3. Белый Ю.Ф., Фиапкина С.В., Троицкий В.И. Роль токсинов в патогенности *Clostridium difficile* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №12(160). – С. 4-10.
  4. Бондаревский-Колотий В.А. Особенности и закономерности заболеваемости медицинских работников, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №1. – С. 79-83.
  5. Гороховский В.С., Слободенюк Е.В., Бобровникова М.Ю., Дьяченко С.В. Влияние сотовых телефонов медицинского персонала на распространение проблемных микроорганизмов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т.22, №4. – С. 302-305.
  6. Ежелева М.И., Ластков Д.О. Анализ заболеваемости и условий труда медицинских сестер хирургического и терапевтического профиля // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т.22, №2. – С. 8-13.
  7. Ежелева М.И. Сравнительная гигиеническая оценка труда врачей основных терапевтических специальностей // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т.21, №2. – С. 128-132.
  8. Жабровская А.И., Дудчик Н.В., Емельянова О.А., Грищенко Т.В., Сидорович П.П. Характеристика микробиоты объектов внутренней среды помещений организаций здравоохранения / Сысинские чтения – 2021: материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды: сборник тезисов, г. Москва, 17-19 ноября 2021 г. – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 2021. – С. 158-160.
  9. Калинина Н.В., Гапонова Е.Б., Банин И.М. Грибковое загрязнение внутренней среды помещений различного назначения в медицинских организациях стационарного типа / Сысинские чтения – 2021: материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды, г. Москва, 17-19 ноября 2021 г. – Москва:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья», 2021. – С. 200-204.
10. Министерство здравоохранения СССР. Приказы. Об улучшении медицинской помощи больным с гнойными хирургическими заболеваниями и усилении мероприятий по борьбе с внутрибольничной инфекцией от 31 июля 1978 г. №720. – Москва, 1978.
  11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2023. – 368 с.
  12. Об утверждении санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг: СП 2.1.3678-20 от 24 декабря 2020 г. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный государственный санитарный врач Российской Федерации. – Москва, 2022. – 67 с.
  13. Петрухин Н.Н., Логинова Н.Н., Андреев О.Н., Гребеньков С.В., Воронкова С.В. Роль биофактора в формировании профессиональных заболеваний у работников здравоохранения // Гигиена и санитария. – 2018. – Т.97, №12. – С. 1231-1234.
  14. Прожерина Ю. Борьба с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, – важнейшая медико-социальная проблема // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2020. – №11. – С. 54-56.
  15. Профилактика внутрибольничных инфекций (гигиенические, эпидемиологические и микробиологические аспекты) / под ред. С.И. Гаркавого, А.А. Шевченко. – Одесса: Пресс-курьер, 2015. – 240 с.
  16. Рахманин Ю.А., Шибанов С.Э., Козуля С.В. Выбор санитарно-показательных микроорганизмов для оценки безопасности сплит-систем // Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95, №3. – С. 296-301.
  17. Юдин С.М., Русаков Н.В., Загайнова А.В., Грицюк О.В., Курбатова И.В. и др. Обоснование перечня приоритетных санитарно-биологических показателей для обеспечения безопасности внутрибольничной среды медицинских организаций стационарного типа вне зависимости от их функционального назначения // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99, №4. – С. 326-336.
  18. Юдин С.М., Русаков Н.В., Грицюк О.В., Курбатова И.В., Федец З.Е. и др. Определение антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных при проведении производственного контроля в медицинских организациях стационарного типа / Сысинские чтения – 2020: материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды: сборник тезисов, г. Москва, 19-20 ноября 2020 г. – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 2020. – С. 422-426.
  19. Duszak R.Jr., Lanier B., Tubbs J.A., Ogilvie M., Thompson-Jaeger S. Bacterial contamination of radiologist workstations: results of a pilot study // J. Am. Coll. Radiol. – 2014. – Vol.11, №2. – P. 176-179.
  20. Eveillard M., Quenon J.L., Rufat P., Mangeol A., Fauvelle F. Association between hospital-acquired infections and patients' transfers // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2001. – Vol.22, №11. – P. 693-696.
  21. Forrester J.D., Maggio P.M., Tennakoon L. Cost of Health Care-Associated Infections in the United States // Journal of Patient Safety. – 2022. – Vol.18, №2. – e477-e479.
  22. Giacometti M., Gualano M.R., Bert F., Minniti D., Bistrot F. et al. Microbiological contamination of radiological equipment // Acta Radiol. – 2014. – Vol.55, №9. – P. 1099-1103.
  23. Ilyas F., Burbridge B., Babyn P. Health Care-Associated Infections and the Radiology Department // J. Med. Imaging Radiat. Sci. – 2019. – Vol.50, №4. – P. 596-606.
  24. Jaber M., Harvill M., Qiao E. Lead aprons worn by interventional radiologists contain pathogenic organisms including MRSA and tinea specie // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol.25, №3. – S99-S100.
  25. Kaplan O., Zander A., Hazan G., Shemer-Avni Y. et al. Healthcare workers mobile phone usage: A potential risk for viral contamination. Surveillance pilot study // Infect. Dis. (Lond). – 2016. – Vol.48, №6. – P. 432-435.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

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

**Реферат.** Наибольшее медико-социальное значение среди заболеваний глаз являются воспалительные заболевания органа зрения. Поиск оптимального метода лечения язв роговицы является актуальной темой в практической офтальмологии. Целью работы было рассмотреть современные методы лечения язв роговицы.

**Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма, интрастромальное введение антибиотика, язва роговицы.

Наибольшее медико-социальное значение среди заболеваний глаз являются воспалительные заболевания органа зрения. Трудность лечения воспалительных заболеваний роговицы объясняется сложностью и многообразием патологических процессов, протекающих в ней. Язвенные поражения роговицы составляют от 47% до 70% всех ее заболеваний [7]. Анатомическое строение роговицы является одним из причин трудности проникновения и доставки лекарственных препаратов непосредственно к патологическому очагу. Кроме того, морфологические особенности строения роговицы, ее иннервации и питания, определяют репаративные свойства роговой оболочки.

О высокой распространенности гнойного поражения роговицы можно судить по разным источникам. По одним данным, на бактериальную язву приходится 27,6% случаев, по другим – 30,2% случаев. Среди возбудителей конъюнктивитов, блефаритов, язв роговицы на первом месте по частоте стоят грамположительные кокки [2, 13].

Бактериальная язва в развитой стадии является опасным и угрожающим зрению заболеванием, отличается скоротечностью, тяжестью клинической картины. Данное заболевание может привести к слепоте, если не будет начато своевременное и адекватное лечение.

В настоящее время офтальмологи располагают большим выбором средств консервативного лечения язв роговицы, однако многие из них малоэффективны или

являются лишь дополнительными средствами к парахирургическим (малоинвазивным) и хирургическим методам лечения.

Кроме того, одним из весомых аргументов в выборе тактики лечения язв роговицы, является простота использования, высокая клиническая эффективность, малоинвазивность, доступностью по цене, возможность применения в офтальмологических клиниках.

Таким образом, поиск оптимального метода лечения язв роговицы является актуальной темой в практической офтальмологии.

Цель обзора – рассмотреть современные методы лечения гнойных язв роговицы.

В связи с вышеизложенным, в офтальмологической практике применялись консервативные и хирургические методы лечения гнойных язв роговицы (ГЯР). Так, механическое выскабливание острой ложечкой краев или дна язвы, возможно только при поражении поверхностных слоев стромы. Химическое воздействие повышает риск возникновения химических ожогов роговицы, отсутствует противоречивое лечение. К числу недостатков криоапликации язв роговицы стоит отнести недостаточную эффективность при большой глубине и площади поражения (особенно при гнойных язвах), отсутствие выраженного антибактериального эффекта, необходимость многократного (до 6 раз) ее выполнения [3].

Микродиатермокоагуляция (МДК), по мнению А.А. Каспарова и соавторов [5], является эффективным методом лечения поверхностных и глубоких поражений роговицы с изъязвлением путем стимулирующего влияния на регенерацию тканей роговицы.

Механизм действия МДК связан с бактерицидным и вирусоцидным эффектом

© Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко,  
К.П. Павлюченко, Е.В. Мухина

© Архив клинической и  
экспериментальной медицины, 2023

прицельной коагуляции пораженной ткани роговицы, достигаемой воздействием высоких температур, и последующим осторожным выскабливанием коагулированного струпа.

По мнению А.А. Каспарова, МДК следует применять при следующих состояниях:

- свежих везикулезных высыпаниях герпетических пузырьков в эпителии (везикулезный и древовидный кератиты);
- начальных и развитых проявлениях гнойной инфекции роговицы;
- герпетических язвах с гнойной инфильтрацией (наслоение суперинфекции) в качестве ургентного вмешательства;
- локальных дистрофических и некротических изменениях в поверхностных слоях стромы, не сопровождающихся изъязвлением, но препятствующих выздоровлению.

Однако до настоящего времени применение МДК ограничивается глубиной изъязвления порядка 30% толщины роговицы и более 3 мм в диаметре. Это связано с риском повреждения глубоких слоев стромы, приводящего к десцеметоцеле и перфорации, а также с формированием в ходе ее выполнения у таких больных стромального дефекта со ступенькообразными краями и большим количеством трудноудаляемых некротических масс. Это затрудняет эпителизацию и способствует рецидивированию заболевания [7].

В 1974 г. М.М. Красновым, А.А. Каспаровым и А.В. Большуновым был предложен метод микрохирургического лечения язвенных поражений роговицы – лазерная коагуляция, проводимая с помощью аргонового лазера (фотокоагулятор, модель 800, США). При поверхностных, а также неглубоких стромальных язвах коагуляты наносились плотно один к одному, покрывая всю поверхность пораженного участка. При обширных поражениях (более 30% площади роговицы) коагуляты наносились только по краю дефектов. Количество аппликаций составляло от 10 до 130 и более на каждый сеанс. Число сеансов не превышало 3 [6]. Механизм терапевтического воздействия аргон-лазеркоагуляции связан с бактерицидным и вирусоцидным эффектом, обусловленным высокой (до 80-100°C) температурой в очаге коагуляции роговичной ткани. Кроме того, данная методика имеет ряд преимуществ перед традиционными способами коагуляции, а именно: строгое дозирование и контролируемость, меньшая травматичность, бесконтактность и возможность проведения процедуры без инстилляционной анесте-

зии.

К.А. Казакова, М.А. Фролов в 2015 г. представили результаты санации ГЯР различной этиологии (бактериальной, вирусной и грибковой с вторичным инфицированием) с глубиной поражения до 1/2 толщины стромы у 10 пациентов. Наряду с консервативным лечением, пациентам основной группы однократно выполняли коагуляцию язвы роговицы лазерным излучением с длиной волны 1,44 мкм. Использование лазерной коагуляции в комплексном лечении ГЯР позволило добиться выздоровления у всех пациентов основной группы – эффективно санировать очаг воспаления, ускорить наступление фазы пролиферации и полной эпителизации и достичь менее интенсивного помутнения роговицы у всех 10 пациентов, в отличие от контрольной группы, получавшей только консервативное лечение [4]. Лазерная терапия, по мнению всех авторов, применявших ее в лечении ГЯР, представляется эффективным адъювантным методом к существующему медикаментозному воздействию.

В последнее время отмечается интерес к применению эксимерного лазера при воспалительных заболеваниях роговицы [8, 20, 23]. Метод кросслинкинга (КРЛ) роговичного коллагена основан на возбуждении фотосенсибилизатора (рибофлавина) под воздействием ультрафиолетовых лучей спектра А (УФА), что приводит к образованию активных форм кислорода и сшиванию волокон коллагена. В результате проведения КРЛ повышается биомеханическая прочность роговицы [24]. Данные экспериментов *in vitro* свидетельствуют о том, что в ходе КРЛ также происходит изменение свойств ткани, приводящее к повышению температуры денатурации коллагена при гидротермальной обработке, а также повышению устойчивости к различным ферментам, ответственным за разрушение коллагена [24]. После первых сообщений об антибактериальном эффекте УФА и рибофлавина *in vitro* стали появляться работы о применении метода КРЛ в лечении тяжелых бактериальных кератитов, однако, большинство этих сообщений (как тогда, так и в настоящее время) – описание единичных клинических случаев.

Однако, общим свойством всех лазерных методов, применяемых для лечения язвенных кератитов, является ограниченное воздействие зоной роговицы, в которую возможно проникновение лазерного излучения. Поэтому использование данных методов возможно у пациентов с

небольшими и поверхностными язвами. Широкому внедрению лазерных методов лечения язв роговицы препятствуют также высокая стоимость оборудования, его значительный вес и габариты, необходимость длительного обучения персонала [3]. Кроме того, не смотря на очевидные успехи метода КРЛ в лечении тяжелых бактериальных кератитов, имеются сообщения о серьезных осложнениях после КРЛ у пациентов с язвами роговицы. К этим осложнениям относятся расплавление роговицы, перфорация роговицы, инфекционный кератит, герпетический кератит, диффузный ламеллярный кератит [25-29]. Хотя КРЛ до сих пор считается безопасной процедурой, эти случаи являются доказательством того, что ответ на окислительный стресс может быть разным у различных пациентов.

Самым прогрессивным методом лечения язв роговицы, особенно при угрозе ее перфорации (состояние десцеметоцеле), на сегодня является сквозная кератопластика (СКП) с пересадкой донорской роговицы, что наиболее перспективно в плане сохранения не только глаза, как органа, но и зрительных функций.

Показаниями для проведения срочной лечебной СКП при развитых ГЯР являются: 1) неконтролируемое прогрессирующее гнойное инфильтрата, несмотря на максимально активное медикаментозное лечение; 2) распространение гнойной инфекции на лимб с воспалением склеры; 3) угроза перфорации или перфорация роговицы [18].

После кератопластики при ГЯР отмечается высокий процент осложнений и относительно низкий процент прозрачного приживления трансплантата. Зрительная реабилитация при сохраненных функциях глаза всегда может быть достигнута позже, после проведения рекератопластики [18]. Кроме того, во многих странах трансплантация донорских органов, в том числе и роговицы, законодательно запрещена [16, 21].

По данным литературы, интрастромальное введение лекарственных веществ, данный метод является относительно новым и мало изученным в офтальмологической практике.

Так, интрастромально вводят бевацизумаб при неоваскуляризации роговицы с помощью микроиголки. Однако, изготовление микроигол, покрытие их бевацизумабом, сама методика введения микроигол в строму роговицы является дорогостоящим методом и применяется редко [14,

32].

Есть данные о методике интрастромального введения антибиотика *in vivo* в экспериментальных исследованиях на кроликах, которая производилась следующим образом: механическая дезэпителизация роговицы лезвием скальпеля №15, предварительная общая анестезия гидрохлоридом кетамина (40 мг/кг) (Rotexmedical - GmbH, Германия) и гидрохлоридом ксилазина (7 мг/кг) внутримышечное и местное закапывание тетракаина (5 мг/мл). Круговую маркировку эпителия роговицы проводили с использованием трепана диаметром 7,5 мм, центрированного относительно склерокорнеального лимба. Капли 70% изопропилового спирта закапывали внутрь трепана при контакте с роговицей. Через 40 секунд ее сушили с использованием губок мероцелла, удаляли трепан и промывали стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида. Сразу после этого была проведена механическая дезэпителизация в области, описанной на расстоянии 7,5 мм, соответствующей размеру трепана с помощью лезвия скальпеля №15. Бактериальная суспензия в физиологическом растворе 24-часовой инкубационной культуры в среде Мюллера-Хинтона в концентрации 75000000 бактерий на мл в физиологическом растворе, выделенном из бактериального кератита человека закапывалась непосредственно на Боуменову мембрану. После формирования язвенного инфильтрата с помощью стерильной иглы под визуальным контролем вводили антибиотик [30].

Так же, в литературе есть данные о интрастромальном введении амфотерицина В при рецидивирующем грибковом кератите у пациентки. Метод заключается в следующем: под визуальным контролем через хирургическую лупу с помощью шприца объемом 1 мл с иглой 30 калибра было сделано пять инъекций строме роговицы в области, окружающие грибковую бляшку роговицы. Каждый раз иглу вынимали после одноминутной задержки, чтобы минимизировать утечку лекарства. Всего было введено приблизительно 0,05 мл амфотерицина В, 5 мкг на 0,1 мл, что привело к гидратации роговицы [22].

Таким образом, интрастромальное введение лекарственных веществ – перспективное направление в лечении заболеваний роговицы. Однако, в доступной литературе нет точного описания данной методики, либо она требует высокотехнологического оборудования (например, изготовление микроигол из нержавеющей

стали, покрытых лекарственным веществом) [32]. Разработка более доступных методов интрастромального введения лекарственных веществ является актуальным в практической офтальмологии.

Нами была предложена методика интрастромального введения антибиотика в слои роговицы [11]. Исследования показали, что создаваемое депо антибактериального препарата непосредственно в очаге поражения позволяет уменьшить воспалительную реакцию практически в 1,5 раза по сравнению с традиционным методом лечения (Критерий Краскела-Уоллиса  $N=16,3$ ;  $p=0,039759$  между второй и первой группой и  $p=0,001768$  между третьей и первой группой) [10].

Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) или Platelet-Rich Plasma (PRP) – простой, дешевый и минимально инвазивный способ получить естественную концентрацию аутологических факторов роста, поэтому в настоящее время широко проводятся эксперименты в различных областях медицины для изучения ее способности влиять на регенерацию тканей с низким заживляющим потенциалом. Области применения: спортивная медицина, ортопедия, стоматология, дерматология, офтальмология, пластическая и челюстно-лицевая хирургия и т.д. [15].

В последние годы внимание офтальмологов привлекает технология, связанная с использованием ОТП для лечения больных с заболеваниями роговицы. Тромбоциты способны секретировать разнообразные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (platelet derivate growth factor (PDGF) PDG-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), трансформирующие факторы роста (Transforming growth factor beta, TGF-beta (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factors (ILGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (vessels endothelium growth factor (VEGF), эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor (EGF) и фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF) [31]. Активация рецепторов факторов роста может стимулировать рост и дифференцировку клеток, ангиогенез, апоптоз или продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, ОТП содержит лейкоциты, которые могут способствовать заживлению ран, профилактике инфекции [9].

Учитывая, что ОТП является неотъемлемой частью собственной крови пациента, ее преимуществом является отсутствие риска парентеральной передачи ВИЧ инфекции, вирусного гепатита или возник-

новение иммунных реакций.

Существуют различные протоколы получения ОТП путем центрифугирования цельной крови в 1 или 2 этапа, с или без добавления антикоагулянта и получением различных конечных продуктов [17]. В настоящее время существует простая классификация, основанная на характеристике молекул фибрина и содержания клеток (главным образом лейкоцитов), в которой выделяют 4 основных группы: 1) чистая обогащенная тромбоцитарная плазма (Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP); 2) обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (platelet-leukocyte rich plasma (L-PRP); 3) чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (Pure Platelet-Rich Fibrin (P-PRF); 4) обогащенный тромбоцитами и лейкоцитами фибрин (Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). Эти 4 группы имеют различные способы получения, механизмы действия, соответствующие области применения [17, 19].

Ключевым фактором, определяющим эффективность терапии, являются характеристики аутоплазмы – количества тромбоцитов и спектра секретируемых факторов роста [12]. На сегодняшний день доказана эффективность использования ОТП при макулярных разрывах, эрозиях и ожогах роговицы [15].

В своих исследованиях мы предложили применять традиционное лечение и интрастромальное введение антибиотика в сочетании инстилляций обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении язв роговицы. Выяснили, что применение ОТП в комплексном лечении язв роговицы позволяет достичь полной эпителизации уже на 5-е сутки лечения.

Анатомические и физиологические барьеры глазного яблока определяют низкую биодоступность офтальмологических препаратов. Уникальная структура роговицы, состоящая из связанных плотными контактами эпителиальных клеток и гидрофильной стромы, ограничивает проникновение как гидрофильных, так и липофильных лекарственных средств при традиционных путях введения, и, несмотря на то, что в роговице имеются различные транспортные системы, принимающие участие в доставке некоторых лекарственных веществ, проблемы повышения биодоступности офтальмологических препаратов являются актуальным [1].

Поэтому, лечение поражений роговицы требует комплексного подхода, а именно: специфическое лечение (антибактериальное, противовирусное, антимикотическое)

и патогенетическое лечение (противовоспалительная, десенсебилизирующая, метаболическая и репаративная терапия).

Таким образом, несмотря на существенные успехи в борьбе с воспалительными заболеваниями роговицы, выбор тактики лечения является актуальной проблемой в офтальмологии.

Язва роговицы является опасной и быстро прогрессирующей патологией, ведущей к развитию различных осложнений. Анатомическое строение роговицы, гемато-офтальмический барьер, является одним из причин трудности проникновения и доставки лекарственных препаратов непосредственно к патологическому очагу. Проблема выбора тактики лечения язв роговицы остается актуальным направлением современной офтальмологии.

На основании собственного опыта и данных литературы мы утверждаем, что применение ОТП на фоне интрастромального введения антибиотика и консервативной терапии язв роговицы, позволяет не только спасти глаз как орган, но и добиться лучших функциональных результатов и снизить частоту послеоперационных осложнений. Предложенный нами метод лечения обеспечивает эффективный противовоспалительный эффект, улучшает трофику роговой оболочки, улучшает процессы регенерации, ускоряет процессы восстановления чувствительности и слезопродукции, сферичности, прозрачности роговицы, обеспечивает более полное восстановление физиологической целостности роговой оболочки по сравнению с традиционным методом лечения.

*T.V. Oleinik, E.A. Mikhalchenko, K.P. Pavlyuchenko,  
E.V. Mukhina*

#### OPTIMIZATION OF TREATMENT OF CORNEAL ULCERS (LITERATURE REVIEW)

**Abstract.** *The greatest medical and social significance among eye diseases are inflammatory diseases of the organ of vision. The search for an optimal method for treating corneal ulcers is a hot topic in practical ophthalmology. The purpose of the work was to review modern methods of treating corneal ulcers. The aim of article considers modern methods of treating purulent corneal ulcers.*

**Key words:** *platelet-rich plasma, intrastromal administration of an antibiotic, corneal ulcer, corneal opacity.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н., Иежица И.Н., Агарвал Р. Транспорт лекарственных средств че-

рез роговицу глаза: перспективы применения липосомальных лекарственных форм // Вестник офтальмологии. – 2014. – №4. – С. 117-121.

2. Голикова В.А., Позднякова В.В., Яни Е.В. Экспериментальные модели бактериальной язвы роговицы у кроликов // Точка зрения. Восток-Запад. – 2019. – №3. – С. 70-74.
3. Зайцев А.В., Каспарова Е.А. Нетрансплантационные методы лечения язв роговицы // Вестник офтальмологии. – 2012. – Т.128, №5. – С. 65-67.
4. Казакова К.А., Фролов М.А. Санация язвы роговицы с помощью лазерного излучения ближнего ИК-диапазона // Сб. науч. трудов VIII Российского общенационального офтальмологического форума. – 2015. – №1. – С. 93-95.
5. Каспаров А.А. и др. Клинические особенности герпетического кератита и микродиатермокоагуляции в его лечении (методические рекомендации) // Москва, 1989. – 25 с.
6. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. – М.: Медицина, 1994. – 222 с.
7. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация // Вестник офтальмологии. – 2015. – №15(5). – С. 87-97.
8. Клокова О.А., Хашанова С.Р. Фототерапевтическая кератосуромэктомия в реабилитации пациентов с буллезной формой эндотелиально-эпителиальной дистрофии / «Актуальные вопросы офтальмологии», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Юшко: международная научно-практическая конференция: сборник тезисов. – Краснодар, 2011. – С. 71.
9. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. – М.: Литер-ра, 2011. – 248 с.
10. Павлюченко А.К., Михальченко Е.А., Олейник Т.В., Павлюченко К.П. Эффективность лечения язв роговицы // «Офтальмохирургия». – 2017. – №3. – С. 50-54.
11. Павлюченко К.П., Олейник Т.В., Михальченко Е.А. Патент на корисну модель №91206. МПК (2014.01) А61F 9/00. Спосіб лікування запальних захворювань рогівки: № 8755/ЗУ/14: заявлен 24.01.014: опубл. 25.06.2014.
12. Рибак В.А. та ін. Чинники, що впливають на вміст та функціональні властивості тромбоцитів у плазмі, з багаточисельними факторами росту (PRGFEndoret) // Медицина невідкладних станів. – 2017. – №1. – С. 159-167.

13. Ситник Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы // Медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 100-104.
14. Acar B.T., Halili E., Acar S. The effect of different doses of subconjunctival bevacizumab injection on corneal neovascularization // *Int. Ophthalmol.* – 2013. – Vol.33. – P. 507-513.
15. Cecerska-Heryć E., Goszka M., Serwin N. et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2022. – Vol.64. – P. 84-94.
16. Choi H. J. et al. Protocol for the first clinical trial to investigate safety and efficacy of corneal xenotransplantation in patients with corneal opacity, corneal perforation, or impending corneal perforation // *Xenotransplantation.* – 2018. – Vol.26, №1. – e12446.
17. Dohan Ehrenfest D.M. et al. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2014. – Vol.4, №1. – P. 3-9.
18. Donnenfeld E.D., Solomon R. et al. Therapeutic keratoplasty // *Cornea.* 2nd ed. – 2005. – Vol.2. – P. 1695-1705.
19. Ehrenfest D.M. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes // *Current pharmaceutical biotechnology.* – 2012. – Vol.13, №7. – P. 1131-1137.
20. Feng D., Shuxi H. Research Progress on Corneal Collagen Cross-Linking for Corneal Ulcerative Keratitis // *International Journal of Ophthalmology & Visual Science.* – 2018. – Vol.3, №2. – P. 21-26.
21. Gain P. et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking // *JAMA Ophthalmology.* – 2016. – Vol.134, №2. – P. 167.
22. Garcia-Valenzuela E., Diane Song C. Intracorneal Injection of Amphotericin B for Recurrent Fungal Keratitis and Endophthalmitis // *Arch. Ophthalmol.* – 2005. – Vol.123, №12. – P. 1721-1723.
23. Garg P., Das S., Roy A. Collagen Cross-linking for Microbial Keratitis // *Middle East African Journal of Ophthalmology.* – 2017. – Vol.24. – P. 18-23.
24. Hafezi F., Randleman J.B. et al. Corneal Collagen Cross-Linking // *Survey of Ophthalmology.* – 2015. – Vol.60(6). – P. 24-29.
25. Kymionis G.D., Bouzoukis D.I., Diakonis V.F., Portaliou D.M., Pallikaris A.I., Yoo S.H. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2007. – Vol.33(12). – P. 2135-2137.
26. Kymionis G.D., Portaliou D.M., Bouzoukis D.I., Suh L.H., Pallikaris A.I., Markomanolakis M. et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2007. – Vol.33(11). – P. 1982-1984.
27. Perez-Santonja J.J., Artola A., Javaloy J., Alio J.L., Abad J.L. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2009. – Vol.35(6). – P. 1138-1140.
28. Pollhammer M., Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2009. – Vol.35(3). – P. 588-589.
29. Sharma N., Maharana P., Singh G., Titiyal J.S. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2010. – Vol.36(3). – P. 517-520.
30. Stangogiannis-Druya E. et al. Bacterial corneal ulcer treated with intrastromal antibiotic. Experimental model in vivo // *Arch. Soc. Esp. oftalmol.* – 2009. – Vol.84. – P. 123-132.
31. Weibrich G. et al. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2005. – Vol.20, №1. – P. 118-123.
32. Yoo C. Kim et al. Pausnitz. Intrastromal Delivery of Bevacizumab Using Microneedlesto Treat Corneal Neovascularization // *IOVS.* – 2014. – Vol.55, №11. – P. 7376-7386.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

<sup>1</sup>Кафедра детских инфекционных болезней

<sup>2</sup>Кафедра общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

<sup>3</sup>Кафедра педиатрии №2

<sup>4</sup>Кафедра пренатальной педиатрии

**Реферат.** В современном научном мире обсуждается вопрос постковидного синдрома у детей и подростков – состояния, ограничивающего качество их жизни. Значительные трудности в диагностике и лечебно-профилактических мероприятиях обуславливают отсутствие точного определения и критериев ранней его диагностики, что позволяет рассматривать постковидный синдром в качестве «диагноза исключения». Целью настоящего исследования было провести анализ источников литературы по проблеме проявлений постковидного синдрома у детей и подростков. Выявить наиболее частые проявления постковидного синдрома у детей и подростков.

Постковидный синдром – это мультисистемный воспалительный синдром. Для оценки полного объема отдаленных последствий COVID-19 инфекции у детей и подростков понадобятся длительные, многолетние исследования. Реконвалесценты COVID-19 требуют диспансерного наблюдения с обязательным лабораторно-инструментальным исследованием функционального состояния разных органов и систем, с соответствующей реабилитацией и назначением терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, дети, подростки, ключевые слова.

В современном научном мире очень часто обсуждается вопрос постковидного синдрома (ПКС) у детей и подростков – состояния, ограничивающего качество их жизни. [3, 6, 10, 12, 14]. Значительные трудности в диагностике и лечебно-профилактических мероприятиях обуславливают отсутствие точного определения и критериев ранней его диагностики, что позволяет рассматривать ПКС в качестве «диагноза исключения» [1, 3-5, 7, 10].

Цель исследования: провести анализ источников литературы по проблеме проявлений ПКС у детей и подростков. Выявить наиболее частые проявления ПКС у

детей и подростков.

Использован этапный метод изучения источников литературы (подготовительный, библиографический, аналитический, синтетический) за период 2020-2022 гг. Поиск производился по ключевым словам.

Согласно данным Минздрава России [9], COVID-19 болеют реже дети, имея невыраженные клинические проявления болезни и, соответственно, не подлежат «экстренной» госпитализации. В тоже время, согласно данным литературы, в структуре инфицированных SARS-CoV-2 дети составляют 10%, а диагностированные клинические случаи COVID-19 до 2%. В Российской Федерации зарегистрированные случаи COVID-19 инфекции среди детей составляют 7,6%, наличие манифестных случаев развития болезни и внутриутробной передачи инфекции не доказано. Причины более легкого течения инфекции у детей остаются неясными, существует несколько гипотез, которые требуют подтверждения [1, 9].

Кроме того, при одинаковой восприимчивости с детьми, факторы риска развития COVID-19 имеют различия: среди заболевших заражение вирусом SARS-CoV-2 в 91% случаев обусловлено местными контактами (преимущественно в семейных очагах), до 9% – путешествия в другие страны [3, 16].

Роль коморбидности у детей остается не выясненной. Не зависимо от формы тяжести COVID-19 инфекции, госпитализация детей группы риска обязательна. Необходимо выяснить, какое влияние на течение COVID-19 инфекции у детей оказывают коморбидные состояния. Мощный воспалительный потенциал вируса SARS-

CoV-2, может вызвать обострение хронического заболевания, и какая должна быть коррекция терапии данных больных в случаях развития COVID-19 инфекции. У детей и подростков при COVID-19 инфекции развивается мультисистемный воспалительный процесс, что требует дифференциальной диагностики уже на ранних этапах болезни [3, 9, 23].

Общий адаптационный синдром – совокупность адаптационных реакций организма, возникающих на значительные по силе и продолжительности неблагоприятные воздействия стрессоров (инфекция, психическая травма, стресс). В развитии адаптационного синдрома выделяют 3 стадии: стадия тревоги, стадия резистентности и стадия истощения, в которой организм не способен справиться со стрессом, в результате чего развивается переход адаптивной стресс-реакции в «болезни адаптации». Болезни адаптации – это заболевания, возникающие в результате несовершенства механизмов общего адаптационного синдрома, результат или недостаточного стрессового ответа продолжительной и выраженной гиперфункции стрессовых механизмов. Условием возникновения заболевания и серьезного его течения является истощение механизмов защиты. Одним из проявлений «болезни адаптации» является развитие острой дыхательной недостаточности при внегоспитальной пневмонии, которая характеризуется высокой летальностью в отделении интенсивной терапии и составляет до 40%. Первичным патологическим механизмом является отек альвеол и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, приводящих к развитию гиперкапнии [13]. Проявлением «болезни адаптации» можно считать развитие тяжелой острой дыхательной недостаточности на фоне SARS-CoV-2, которая в настоящее время занимает лидирующие позиции по летальности – 60%, требуется проведение кислородной поддержки – 15%, а у 5% развивается крайне тяжелое – критическое течение болезни – острый респираторный дистресс синдром, сепсис, шок, полиорганная недостаточность. Острая дыхательная недостаточность на фоне SARS-CoV-2 характеризуется хорошей переносимостью гипоксемии и гиперперфузией вовлеченных в воспалительный процесс альвеол [13].

Главной особенностью патологического процесса является развитие микро- и макрососудистого тромботического синдрома, повышение проницаемости эн-

дотелия, развитие эндотелиальной дисфункции, нарушение свертывания крови. Несмотря на известный патогенез, летальность больных при SARS-CoV-2 значительно выше, чем при внегоспитальной пневмонии и острого респираторного дистресс синдрома невирусного генеза, что требует выяснения причин такой разницы и разработки научно-обоснованных подходов к коррекции терапии с позиции неадекватной индивидуальной реакции [13].

Согласно данным литературы, применение иммунодепрессантов до заболевания COVID-19 инфекцией препятствует развитию «цитокинового шторма». При COVID-19 инфекции с поражением легких, глюкокортикостероиды снижают вероятность необходимости проведения искусственной вентиляции легких и неблагоприятный исход болезни [20, 21].

Факторами риска развития постковидного синдрома (ПКС) у взрослых являются пожилой возраст, преимущественно женский пол, наличие сопутствующей патологии (аллергические заболевания, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия). Установлено, что фактором риска развития ПКС необходимо признать вирусную нагрузку. У детей и подростков факторами риска являются: возраст (чаще подростки), наличие аллергических реакций в анамнезе, средне-тяжелое течение COVID-19, ожирение, неврологические заболевания и хроническая патология верхних дыхательных путей [1-7, 10].

Различные проявления ПКС наблюдаются у перенесших COVID-19 инфекцию независимо от возраста (взрослые (35-90,5%), дети и подростки (66,0%)). При этом доказано, что ПКС в основном возникает у госпитализированных больных [4, 5, 10].

Своеобразным проявлением ПКС некоторые исследователи признают мультисистемный воспалительный синдром, который характеризуется тяжелым течением и длительным сохранением симптомов болезни. Чаще всего у детей регистрировались лихорадка (100%), симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (68-82%), сердечно-сосудистой системы (66%), верхних дыхательных путей (39%), нервной системы (28%), шок, гипотензия [1-3, 5-7, 9, 10, 12, 14, 15].

У 66,0% детей и подростков (возраст 11-17 лет) через 3 месяца после положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2, наблюдаются различные симптомы: усталость (39,0%), головная боль (23,2%),

одышка (23,4%) [3, 9, 12, 14, 15].

У пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию, по поводу которой в остром периоде болезни получали стационарное лечение, через 5 месяцев выявлено астеновегетативные, психологические и когнитивные расстройства, снижение толерантности к физической нагрузке (53,1%), утомляемость (41,7%), нарушение сна (32,3%), снижение концентрации внимания (31,3%), одышка (27,1%) [3, 4, 11, 19, 24].

Спустя 12 месяцев наблюдения полное купирование симптомов наступило у 22,9% пациентов. Однако, у пациентов при ПКС, жалобы на усталость и одышку сохранялись и продолжали регистрироваться несколько чаще, то есть данные пациенты требуют длительной диспансеризации. Высокочувствительный тропонин сохранялся повышенным у 71% пациентов (из них у 5% – значительно) [18, 22].

Подходы к лечению ПКС остаются недостаточно решенными вопросами. В настоящее время принят симптоматический подход к лечению ПКС. Особенностью реабилитации данных пациентов является изменение образа жизни (адекватный отдых, соблюдение гигиены, регуляция продолжительности сна, лечебная физкультура) с использованием методов психологической реабилитации [3, 7, 8, 17].

Затруднения вызывает на данный момент разработка методов медикаментозной коррекции ПКС. В патогенезе ПКС (развитие астении) у взрослых и детей (особенно подростков) большую роль играют митохондриальная дисфункция, энергодефицит, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и иммунная дисрегуляция (повышение уровня цитокинов) [2, 4-6, 8-12, 14, 15].

L-карнитин играет важную роль в энергетическом обмене (доставляет длинноцепочечные жирные кислоты в митохондриальный матрикс для дальнейшего  $\beta$ -окисления и образования АТФ); снижает выработку свободных радикалов, ингибирует экспрессию NF- $\kappa$ B и активность ферментов NOX1 и NOX2 (оказывает антиоксидантное действие); обладает кардиопротективным, иммуномодулирующим эффектами (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, подавляет активность провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1)); способен ингибировать апоптоз, поэтому препаратом выбора в этом случае может быть L-карнитин (в острый период и реконвалесценции) [2, 11, 12, 14, 15].

По данным многих исследователей при ПКС, L-карнитин способен нивелировать проявления астенического синдрома, уменьшить выраженность электрофизиологической гетерогенности и ремоделирования миокарда, выраженность вегетативной дисфункции и когнитивной функции, улучшать психоэмоциональный статус детей. При использовании L-карнитина отмечалось уменьшение ситуативной тревожности по шкале тревожности Спилберга-Ханина, приводит к повышению качества жизни и уменьшает клиническую симптоматику ПКС [2, 11, 12, 14, 15].

Данных о целесообразности использования L-карнитина в комплексной терапии ПКС у детей на момент написания статьи в релевантных литературных источниках мы не обнаружили.

Постковидный синдром – это мультисистемный воспалительный синдром. Для оценки полного объема отдаленных последствий COVID-19 инфекции у детей и подростков понадобятся длительные, многолетние исследования.

Реконвалесценты COVID-19 требуют диспансерного наблюдения с обязательным лабораторно-инструментальным исследованием функционального состояния разных органов и систем, с соответствующей реабилитацией и назначением терапии.

Согласно данным литературы, необходимо разработать и внедрить в практическое здравоохранение модели реабилитации и профилактики развития возможных осложнений в постковидном периоде.

*A.I. Bobrovitskaya, O.A. Likhobabina, R.F. Makhmutov, J.V. Poshekhonova, L.A. Sukhorukova, V.V. Sazonov*

#### **CLINICAL MANIFESTATIONS OF POSTCOVID SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: LITERATURE REVIEW**

**Abstract.** *In the modern scientific world, the issue of post-ovoid syndrome in children and adolescents is very often discussed - a condition that limits their quality of life. Significant difficulties in diagnosis and therapeutic and preventive measures are caused by the lack of an accurate definition and criteria for its early diagnosis, which makes it possible to consider postcovid syndrome as an "exclusion diagnosis". The analyze the sources of literature on the problem of manifestations of postcovid syndrome in children and adolescents. To identify the most frequent manifestations of postcovid syndrome in children and adolescents.*

*Postcovid syndrome is a multisystem inflammatory syndrome. To assess the full extent of the long-term consequences of COVID-19 infection*

*in children and adolescents, long-term, long-term studies will be needed. COVID-19 convalescents require dispensary observation with mandatory laboratory and instrumental examination of the functional state of various organs and systems, with appropriate rehabilitation and therapy.*

**Key words:** COVID-19, postcovid syndrome, children, key words.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобровицкая А.И., Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Сухорукова Л.А. Трудности диагностики внебольничных пневмоний в условиях пандемии у детей // Журнал инфектологии. – 2023. – Т.15, №2, Приложение 1. – С. 33-35.
2. Бондаренко В.А., Галимова О.И., Журначева Э.Г., Лагодина Н.А., Федько Н.А. Постковидный синдром со стороны сердечно-сосудистой системы у детей // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №6. – С. 33.
3. Всемирная организация здравоохранения. Пандемия коронавирусного заболевания (COVID19) [Электронный ресурс] – URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19>.
4. Жмеренецкий К.В., Рзянкина М.Ф., Потапова К.Э. Психосоциальные аспекты самооценки здоровья подростков в измененных эпидемиологических условиях // Журнал Психическое здоровье. – 2022. – №7. – С. 24-28.
5. 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.
6. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №9-2(111). – С. 35-39.
7. Лихобабина О.А., Бобровицкая А.И., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Захарова Л.А. Постковидный синдром, этиопатогенез органических поражений у детей, проживающих в условиях локального военного конфликта // Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2023. – №1(8). – С. 5-13.
8. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (обзор литературы) // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, №3. – С. 117-123.
9. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: Методические рекомендации. Версия 2. / утв. Минздравом России 03.07.2020. – Москва, 2020. – 74 с.
10. Поскотинова А.И., Ундозерова А.С. Постковидный синдром у детей и взрослых: обзор литературы // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т.2, №4. – С. 14.
11. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №7-8. – С. 3-96.
12. Рзянкина М.Ф., Потапова К.Э. «По волнам» новой коронавирусной инфекции COVID-19: особенности клинического течения у детей // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19: материалы международной научно-практической конференции, Хабаровск, 22-23 апреля 2021 года / под ред. Н.В. Ворониной. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2021. – С. 62-65.
13. Скоробогатый Р.В. Дезадаптация при COVID-19 вследствие применения антицитокиновой терапии // Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2022. – №4(7). – С. 82-88.
14. Сметанина С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // Московская медицина. – 2020. – №2(36). – С. 14-15.
15. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13, №3. – С. 93-98.
16. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Новости о коронавирусе. – URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/>.
17. Chu H., Chan J.F.-W., Yuen T.T.-T., Shuai H., Yuan S., Wanget Y. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and

- laboratory studies of COVID-19: an observational study // *Lancet Microbe.* – 2020. – Vol.1, №1. – e14-23.
18. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation // *Nature.* – 2012. – Vol.487, №7408. – P. 477-481.
  19. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol.382, №17. – P. 1663-1665.
  20. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – Vol.395, №10229. – P. 1033-1034.
  21. Sterne J.A.C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis // *JAMA.* – 2020. – Vol.324, №13. – P. 1330-1341.
  22. Wang Q.X., Zeng X.H., Zheng S.L. The nucleic acid test of induced sputum should be used for estimation of patients cure with 2019-n // *Cov. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol.24, №7. – P. 3437.
  23. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* – 2020. – Vol.323, №13. – P. 1239-1242.
  24. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol.158, №6. – P. 1831-1833.

УДК 616.1313008.331.1307308(072)

Д.Н. Тарасова, В.В. Скворцов, К.А. Дурноглазова, Е.М. Скворцова

### ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ  
Кафедра внутренних болезней

**Реферат.** Легочная артериальная гипертензия – синдром, развивающийся в результате ограничения потока через легочную артериальную русло, приводящего к повышению легочного сосудистого сопротивления и, в конечном итоге, к недостаточности правого желудочка. Легочная артериальная гипертензия может быть первичной, когда причина заболевания неизвестна, или вторичной, когда она вызвана другими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, фиброз легких, системная склеродермия или тромбоемболия легочной артерии.

Распространенность легочной артериальной гипертензии в Европе варьирует от 15 до 50 больных на 1 млн во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической легочной гипертензии составляет 5,9 случая на 1 млн населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложность диагностики могут затруднить оценку истинной распространенности легочной артериальной гипертензии.

Распространенность легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации составляет 15 случаев на 1 млн населения. Первичная (идиопатическая) артериальная гипертензия (39,2% всех случаев легочной артериальной гипертензии) больше распространена у женщин по сравнению с мужчинами (1,7:1), средний возраст пациентов составляет 37 лет.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, фармакотерапия, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

#### Современная классификация легочной гипертензии

Существует несколько классификаций легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Наиболее распространенной является классификация 5th WORLD CONGRESS: Nice, 2013, которая основывается на этиологии заболевания:

1. Группа 1 (пульмональная артериаль-

ная гипертензия) – связана с поражением стенок легочных артерий и/или сужением их просвета. Включает в себя идиопатическую ЛАГ, наследственную ЛАГ, ЛАГ, связанную с наркотиками и токсическими веществами, ассоциированную с коллагенозами, пороками сердца и т.д.

2. Группа 2 (ЛАГ, связанная с левожелудочковой недостаточностью) – вызвана повышением давления в легочной кровеносной системе из-за нарушения работы левого желудочка сердца.

3. Группа 3 (ЛАГ, связанная с легочными заболеваниями и/или гипоксией) – обусловлена хроническими заболеваниями легких, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фиброз легких, а также гипоксией, вызванной высотными условиями или длительным пребыванием в гипоксической среде.

4. Группа 4 (ЛАГ, связанная с хронической тромбоемболической ЛАГ) – вызвана образованием тромбов в легочных артериях, которые приводят к их сужению и повышению давления.

5. Группа 5 (ЛАГ, связанная с неизвестными или редкими причинами) – включает в себя различные формы ЛАГ, которые не могут быть отнесены к предыдущим группам [9].

Степень легочной артериальной гипертензии определяется на основе измерения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при помощи катетеризации.

1. Степень I – СДЛА менее 25 мм рт. ст.
  2. Степень II – СДЛА от 25 до 35 мм рт. ст.
  3. Степень III – СДЛА от 36 до 45 мм рт. ст.
  4. Степень IV – СДЛА более 45 мм рт. ст.
- Степень ЛАГ является важным прогностическим фактором и влияет на выбор метода лечения.

Функциональная классификация ле-

© Д.Н. Тарасова, В.В. Скворцов, К.А. Дурноглазова, Е.М. Скворцова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

гочной гипертензии определяется на основе оценки симптомов и физической активности пациента. Существует несколько систем классификации, но наиболее распространенной является классификация Нью-Йоркской ассоциации сердечно-легочной реабилитации (NYHA):

1. Функциональный класс I – пациенты без ограничений физической активности, способные выполнять обычные физические нагрузки без дыхательной недостаточности, усталости или боли в груди.

2. Функциональный класс II – пациенты с легкими ограничениями физической активности, способные выполнять обычные физические нагрузки, но при этом могут испытывать дыхательную недостаточность, усталость или боли в груди.

3. Функциональный класс III – пациенты с выраженными ограничениями физической активности, способные выполнять только небольшие физические нагрузки без дыхательной недостаточности, усталости или боли в груди.

4. Функциональный класс IV – пациенты с тяжелыми ограничениями физической активности, способные выполнять только минимальные физические нагрузки или даже в покое испытывающие дыхательную недостаточность, усталость или боли в груди [1].

#### *Этиология и патогенез ЛАГ*

Причинами хронической легочной гипертензии (ЛГ) являются:

1. увеличение легочного кровотока (происходит вследствие дефекта межжелудочковой перегородки, дефекта межпредсердной перегородки, открытого артериального протока);

2. увеличение сопротивления в системе легочной артерии (гипоксического и обструктивного генеза);

3. увеличение давления в левом предсердии (причины: пороки митрального клапана, миксома или тромб левого предсердия, хроническая левожелудочковая недостаточность любого генеза) [6].

К этиологическим факторам острой легочной гипертензии относятся:

- тромбоэмболия легочной артерии,
- астматический статус,
- острая левожелудочковая недостаточность,

– острый респираторный дистресс-синдром [3].

В основе патогенеза развития заболевания лежат несколько патофизиологических феноменов:

1. Вазоконстрикция может быть вызвана атеросклерозом, эмболией, воспалением или другими факторами.

2. Увеличение сосудистого сопротивления происходит из-за увеличения тонуса гладких мышц в стенках легочных артерий или изменения их структуры.

3. Нарушение функции эндотелия, вследствие чего происходит снижение эластичности стенок легочных сосудов. Ведущий фактор в развитии легочной гипертензии – дисфункция эндотелия, обуславливающая нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров. Она вызывает вазоконстрикцию и активирует эндотелий-зависимое звено гемостаза. Воспалительные клетки и тромбоциты также имеют важное значение в развитии легочной гипертензии. В плазме крови у пациентов с легочной гипертензией определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах – нарушение метаболизма серотонина [4].

4. Нарушение газообмена: ЛГ может возникнуть из-за нарушения газообмена в легких, что приводит к повышенному давлению в легочной артерии.

5. Генетические факторы: некоторые формы ЛГ могут быть связаны с наследственными факторами [2].

#### *Клиническая картина ЛАГ*

Больных беспокоят:

– кратковременная одышка или утомляемость при физической нагрузке, которые могут со временем усиливаться и проявляться даже в состоянии покоя;

– слабость,

– синюшность кожи и слизистых оболочек (цианоз);

– обмороки (обусловлены гипоксией мозга, наиболее характерны для первичной ЛГ);

– боли в области сердца постоянного характера (у 10-50% больных независимо от этиологии ЛГ) – обусловлены относительной коронарной недостаточностью в связи с выраженной гипертрофией миокарда правого желудочка;

– кровохарканье – частый симптом ЛГ, особенно при значительном повышении давления в легочной артерии;

– охриплость голоса (у 6-8% больных, обусловлена сдавлением левого возвратного нерва значительно расширенной легочной артерией);

– боли в области печени;

– отеки голеней и стоп [11].

## Диагностика ЛАГ

Для подтверждения диагноза легочной гипертензии могут быть назначены следующие исследования:

1) Электрокардиография (ЭКГ) – выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Однако, у больных с тяжелой ЛГ может обнаруживаться неизменная ЭКГ. Поэтому необходимо проведение других инструментальных исследований для подтверждения диагноза.

2) Эхокардиография – позволяет оценить размеры и функцию сердца, а также скорость кровотока в легочной артерии. Является наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ. У пациентов с ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия и правого желудочка (ПЖ), утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается парадоксально в сторону правого желудочка. СДЛА можно оценить расчетным путем по пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ТР) с помощью доплерЭхоКГ при отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ. По модифицированному уравнению Бернулли:  $DP = 4V^2$ , где DP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость ТР в м/с. Для получения величины СДЛА к полученному градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии, которое определяют с учетом диаметра нижней полой вены и ее коллабирования на вдохе [1].

3) Катетеризация сердца – позволяет измерить давление в легочной артерии и определить степень ее сужения. Катетеризация правых отделов сердца является золотым стандартом диагностики ЛГ. Но поскольку это инвазивная операция, она может привести к нежелательным явлениям, связанным с осложнениями венозного доступа (такими как гематома и пневмоторакс), а также может стать причиной аритмий. Легочная артериальная гипертензия определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст., в покое и более 30 при физической нагрузке, давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление более 3 мм рт. ст./л/мин. (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда не удается измерить ДЗЛА.

4) Наиболее информативным лучевым

методом диагностики легочной гипертензии при заболеваниях легких является компьютерная томография. Мультидетекторная компьютерная томография (компьютерная томографическая ангиография легких или КТ высокого разрешения (HRCT)) может надежно использоваться, в дополнение к эхокардиографии, для рутинного обследования пациентов с ЛГ.

5) Лабораторные исследования – у всех пациентов проводятся рутинные лабораторные исследования, а также могут анализировать кровь на наличие антител к вирусам, таким как ВИЧ, гепатит С, цитомегаловирус и др., которые могут быть связаны с развитием легочной гипертензии. Необходима обязательная оценка функционального состояния щитовидной железы, учитывая возможную ассоциацию ЛГ с дисфункцией щитовидной железы [7].

## Медикаментозная терапия ЛАГ

После подтверждения диагноза ЛГ может быть назначено лечение, включающее применение препаратов, таких как простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, простаглантин.

Простаноиды могут быть применены в виде инъекций, ингаляций или внутривенных инфузий.

Наиболее часто используемые простаноиды в лечении легочной артериальной гипертензии:

– Эпопростенол (Flolan): инъекционный препарат, который улучшает кровоток в легких и снижает давление в легочной артерии. Вводится внутривенно: постоянная инфузия 0,002 мкг/кг/мин.

– Трепростинил (Remodulin): препарат, который может быть использован в виде инъекций (подкожно), инфузий (начальная скорость инфузии 1,25 нг/кг/мин) или ингаляций (терапия должна начинаться с 3 вдохов (18 мкг трепростинила) 4 раза в день). Он также улучшает кровоток в легких и снижает давление в легочной артерии.

– Илопрост (Ventavis): внутривенно, в виде инфузий, ежедневно в виде 6-часовой инфузии в периферическую вену или установленный в центральной вене катетер. Скорость введения (доза) зависит от индивидуальной переносимости препарата и составляет 0,5–2 нг/кг/мин. Длительность лечения – до 4 недель. При ингаляционном применении в соответствующей лекарственной форме разовая доза составляет 2,5–5 мкг [5, 8].

Антагонисты рецепторов эндотелина:  
– Босентан (Tracleer): препарат, который блокирует действие ЭТ-А и ЭТ-В рецепторов. Он может быть использован в виде таблеток. начальная доза препарата Бозентан составляет 62,5 мг 2 раза/день (утром и вечером) в течение 4 недель, затем дозу можно увеличить до поддерживающей дозы, которая составляет 125 мг 2 раза/день.

– Амбризентан (Letairis): препарат, который блокирует только действие ЭТ-А рецепторов. Доза составляет 5 мг 1 раз/сут, при хорошей переносимости возможно увеличение дозы до 10 мг 1 раз/сут [10, 12].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа:

Силденафил Кардио – действует путем блокирования действия фермента ФДЭ-5, который разрушает циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). цГМФ является важным веществом, отвечающим за расслабление гладких мышц в сосудах легких. Благодаря этому, сосуды расширяются и уровень давления в них снижается. Рекомендуемая доза препарата Силденафил Кардио – 20 мг 3 раза/сут с интервалом около 6-8 ч. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

Простациклин является одним из основных препаратов, используемых в лечении ЛАГ. Этот препарат расширяет сосуды легких и уменьшает сопротивление кровотока, что улучшает кровообращение в легких. Подкожно или внутривенно – начальная скорость инфузии 1,25 нг/кг/мин. Внутрь, таблетки – рекомендуемая начальная доза трепростинила составляет 0,25 мг два раза в день. Аэрозоль – терапия должна начинаться с 3 вдохов (18 мкг трепростинила) 4 раза в день. Простациклин может быть использован как монотерапия или в комбинации с вышеуказанными лекарственными препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии [5, 12].

*D.N. Tarasova, V.V. Skvortsov, K.A. Durnoglavova,  
E.M. Skvortsova*

#### **PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PRACTICE GENERAL PRACTITIONER**

**Abstract.** *Pulmonary arterial hypertension is a syndrome that develops as a result of restriction of flow through the pulmonary arterial bed, leading to increased pulmonary vascular resistance and, ultimately, to right ventricular failure. Pulmonary arterial hypertension can be primary, when the cause of the disease is unknown, or secondary, when it is caused*

*by other diseases such as COPD, pulmonary fibrosis, systemic scleroderma, or pulmonary embolism.*

*The prevalence of pulmonary arterial hypertension in Europe varies from 15 to 50 patients per 1 million in the adult population, with a minimum prevalence of idiopathic pulmonary hypertension of 5.9 cases per 1 million population. The rarity of the pathology, mild clinical symptoms and diagnostic difficulties may make it difficult to assess the true prevalence of pulmonary arterial hypertension.*

*The prevalence of pulmonary arterial hypertension in the Russian Federation is 15 cases per 1 million population. Primary (idiopathic) pulmonary hypertension (39.2% of all pulmonary arterial hypertension cases) is more common in women compared to men (1.7:1), the average age of patients is 37 years.*

**Key words:** *pulmonary hypertension, right ventricular heart failure, pharmacotherapy, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Авдеев С.Н. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №12. – С. 198-267.*
2. *Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Физиологические механизмы легочной венозной гипертензии // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т.18, №2. – С. 7-18.*
3. *Зинатуллина Д.С., Труханова И.Г., Садреева С.Х. Острая легочная гипертензия в практике скорой медицинской помощи // Московская медицина. – 2019. – №4. – С. 61-61.*
4. *Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т., Овсяник Е.С. Венозные тромбоэмболические осложнения. – Гродно: ГрГМУ, 2018. – 232 с.*
5. *Клименко А.А. и др. Лечение легочной артериальной гипертензии: актуальные вопросы // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – №3(22). – С. 46-55.*
6. *Мартынюк Т.В., Валиева З.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: особенности диагностики. Учебное пособие. – М., 2021. – 40 с.*
7. *Мосейчук К.А., Филиппов Е.В. Особенности диагностики легочной гипертензии в амбулаторно-поликлинической практике // Кардиология. – 2023. – Т.63, №9. – С. 63-71.*
8. *Резухина Е.А. и др. Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021 // Евразийский кардиологи-*

- ческий журнал. – 2022. – №1(37). – С. 80-89.
9. Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, №3. – С. 66-71.
10. Чазова И.Е. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №1. – С. 78-122.
11. Чан Д.Д.А. и др. Легочная гипертензия: основные аспекты и проблемы // Медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 122-127.
12. Шостак Н.А. и др. Современный взгляд на лечение легочной артериальной гипертензии // Opinion Leader. – 2020. – №4. – С. 48-58.

**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, завершённые 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 – среднее квадратическое 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: physiologist@mail.ru