

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

Проблемы медицины и биологии

*Материалы Международной научно-практической
конференции молодых ученых и студентов*

Научные литературные обзоры и статьи

Кемерово, 9-10 апреля 2020 года

Кемерово
2020

УДК [61:57](082)

ББК 5+28я43

П 78

Редакционная коллегия выпуска:

проф. **Е.Н. Гуляева**, д.м.н. **Д.Ю. Кувшинов**, к.фарм.н. **А.С. Сухих**,
к.филол.н. **Л.В. Гукина**, к.м.н. **М.В. Летаева**, к.х.н. **А.В. Суховерская**

Проблемы медицины и биологии: Научные литературные обзоры и статьи: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Кемерово, 9-10 апреля 2020 г.) / отв. ред. А. С. Сухих, Д. Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2020. – 212 с.

Сборник содержит материалы научных литературных обзоров и оригинальных статей молодых ученых и студентов по актуальным проблемам теоретической, клинической и профилактической медицины, общественного здоровья и биологии.

© Кемеровский государственный
медицинский университет, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕПРА – ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗБУДИТЕЛЯ Агеев И.И., Кольмаер П.А.	7
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Алешина А.А.	16
ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЗЛУОПОТРЕБЛЕНИЯ СТУДЕНТАМИ ТАБАКОКУРЕНИЕМ (К ВОПРОСУ О ВОСПИТАНИИ У СТУДЕНТОВ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ) Андрянов А.В., Калиногорская А.В., Ильинских Н.Н.	21
БОТУЛИЗМ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА Анискина Е.А.	24
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОКЛЮША НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Антонова М.Н.	32
ОБМЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ПНЕВМОНИИ Ахмедова М.М., Расулова Н.А.	36
ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Бакиева Э.А., Байбулатова Л.Р.	41
ОПИСТОРХОЗ – ПРОБЛЕМА СИБИРСКОГО РЕГИОНА Биткина А.А.	50
СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА (NO) КАК ЗНАЧИМАЯ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА Буторина Е.В., Уткина Е.В.	55

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦНС И МИКРОЦЕФАЛИЯ КАК ФАКТОРЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ЗИКА	62
Горелова И.В., Федорова Д.С.	
АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЛАУКОМЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН	67
Есболатова А.Е.	
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕТЧАТЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ СТРЕССОВОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЕ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН	74
Ефимова Е.В., Иванов А.О.	
РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И МЕТОДЫ БОРЬБЫ С НИМИ	82
Ефимович К.В.	
ДОЗИРОВАННАЯ ХОДЬБА КАК ОДИН ИЗ КОМПОНЕНТОВ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	91
Жидкова Е.И., Медведева К.Ю., Сумина С.В., Филатова О.Е., Черенева Л.А.	
КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С РАССТРОЙСТВАМИ ЛИЧНОСТИ	98
Зайка А.М., Богомолов Е.Д.	
ВЛИЯНИЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГАСТРИТА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОЛЕЙ В ЖИВОТЕ У ДЕТЕЙ	104
Зубцов М.С., Разинькова Н.С.	
ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРНОЗИНА И ДРУГИХ ДИПЕПТИДОВ НА ФОНЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА	109
Курбанова А.А.	

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Лапасов С.Х., Хакимова Л.Р.	116
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРТОКЕРАТОЛОГИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Овечкина М.М.	126
АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ Пархомук Е.В.	132
НЕКОТОРЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ Синякова П.А.	136
ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПРИМЕРЕ СТАЦИОНАРА Ткачева Е.С.	142
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В ПРАКТИКЕ ЗАРУБЕЖНЫХ БОЛЬНИЦ Ткачева Е.В., Киселева К.Е.	151
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ Уткина Е.В.	154
МНЕНИЕ ВРАЧЕЙ О ДОСТУПНОСТИ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА Ушакова Д.А., Лобанов М.М.	161
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Федотов Е.Л.	171

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Хаес Б.Б.	178
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ Хомутова Е.В.	187
ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ И РАЗВИТИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Шамова П.М.	194
CLINICAL AND LABORATORY DATA OF NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA Makhmatmuradova N.N., Yuldasheva D.A., Chorshanbiev A.J.	200
ESTABLISHING THE ROLE OF NEUTROPHILIC ELASTASIS IN THE DEVELOPMENT OF NON-SPECIFIC INTERSTATE PNEUMONIA Makhmatmuradova N.N., Safarova M.P., Tursunov Sh.J.	202
CONTEMPORARY TRENDS IN THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF DRUGS FOR ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY Yuvraj S., Maru A.	205

ЛЕПРА – ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗБУДИТЕЛЯ

Агеев И.И., Кольмаер П.А.

Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

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

LEPRA – FEATURES OF DISEASE AND CAUSATIVE AGENT

Ageev I.I., Colmaer P.A.

Department of Microbiology, Immunology and Virology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

Лепра – это хроническое заболевание инфекционной природы, микобактериоз, возбудителем которого является *Mycobacterium leprae*. Заболевание носит рецидивирующий характер и обладает продолжительным инкубационным периодом. Практикующим врачам знания о данном заболевании и его особенностях нужны для проведения дифференциальной диагностики с другими бактериальными заболеваниями.

Цель исследования. Сформировать представление о заболевании лепры. Изучить особенности возбудителя инфекции, методы диагностики, профилактики и лечения, формирующийся иммунитет.

Материалы и методы. Проведены литературный обзор отечественных научных публикаций; анализ современных данных по эпидемиологии лепры и идентификации возбудителя заболевания.

Результаты и обсуждения

Общая характеристика возбудителя

Возбудитель лепры был открыт в конце XIX века (1874 г.) норвежским ученым Г.А. Гансеном [3]. *M. leprae* являются внутриклеточными паразитами системы мононуклеарных фагоцитов и обладают особенной тропностью к клеткам кожи и периферических нервов. Бактерия данного вида не культивируется на искусственных питательных средах [7, 13].

M. leprae кислото- и спиртоустойчивы, но эти свойства утрачиваются при продолжительной инсоляции мазков, при обработке формалином и антилепрозными препаратами. Находясь во внешней среде, *M. leprae* в течение многих лет могут сохранять жизнеспособность. В выделениях из носа вне организма при средней температуре 20°C и влажности 43% микобактерии лепры могут быть жизнеспособными около 7 дней [13, с. 277].

Микрокапсула состоит преимущественно из мукополисахаридов, что определяет антигенность и лекарственную устойчивость возбудителя лепры. Клеточная стенка устойчива к агентам химической природы, и остается

интактной в пораженных тканях, в том числе и после абсолютного лизиса цитоплазмы *M. leprae*. В состав клеточной стенки входит липоарабиноманнан, который в патогенезе участвует в иммуносупрессии и подавляет генерализованную активацию макрофагов.

Для микобактерий лепры характерно продолжительное время генерации – 12 суток при температуре ниже 37°C, поэтому в наибольших количествах они обнаруживаются в поверхностно расположенных участках организма [1, 13]. Размножение осуществляется поперечным делением на 2-3 клетки с формированием типичных скоплений в виде «сигар в пачке».

Для *M. leprae* характерно наличие ДОФА-оксидазы. С наличием этого фермента связаны такие клинические проявления лепры, как гипопигментация кожи. Антигенная структура *M. leprae* представлена видоспецифическим фенольным гликолипидом (ФГЛ-1) [13, с. 276-277].

Эпидемиология

Долгое время по всей планете ежегодно фиксировалось от 500 до 800 тыс. новых заболеваний лепрой. На 1982 г. количество больных составляло около 11 млн. человек. Однако, к 2015 году ситуация кардинально поменялась – количество больных сильно снизилось и колебалось около 176 тыс. человек [1].

Свыше 80% всех зарегистрированных больных приходится на следующие страны: Бразилия, Бирма, Индонезия, Мадагаскар, Непал и Индия, в которой сконцентрировано около 64% всех лепрозных больных на планете [13, с 287].

Российская Федерация относится к низко эндемичным по лепре странам, распространенность лепры составляет 0,05 на 10 000 населения, что позволяет говорить о ликвидации этого заболевания как проблемы общественного здравоохранения. Тем не менее, новые случаи заболевания за последние 15-20 лет были зарегистрированы в Астраханской, Волгоградской, Воронежской, Иркутской, Орловской, Ростовской, Челябинской областях, Краснодарском крае, республике Калмыкия, Коми, Татарстан, Удмуртия, Чечня [1, 13].

Долгое время лепра считалась исключительно антропонозом. Предполагались различные пути распространения инфекции от инфицированного человека к здоровому. Современные научные данные в большей степени свидетельствуют в пользу аэрогенного механизма и воздушно-капельного пути передачи. Необычайно много возбудителей лепры содержится в носовой слизи и отделяемом слизистых верхних дыхательных путей больных.

Существуют данные о случаях передачи *Mycobacterium leprae* через кожу. При этом имеется информация о неуязвимости здоровой кожи к микобактерии, ввиду высокой резистентности неповрежденной кожи к

палочке лепры, благодаря этому даже длительный контакт с больным не всегда приводит к заболеванию. Так или иначе, первые лепроматозные поражения у больных локализованы именно на тех местах, которые чаще подвергаются травматизации. При осмотре больных лепрой детей зарегистрировано, что большая часть кожных проявлений заболевания располагалась на открытых участках кожи конечностей, особенно на разгибательной стороне предплечий и передней стороне голени. Лепрологи считают, что по причине частой травматизации этих мест, существует возможность проникновения *M. leprae* через поврежденную кожу.

На данный момент достоверные сведения о внутриутробном заражении плода не подтверждены. Duncan M.E. и соавторы в 1983 году предоставили данные о двух больных лепрой детях, заразившихся от матерей. Но не было доказано, каким путем заразились младенцы. Job C.K. и соавторы в 1987 г. провели гистологическое исследование трех плодов и плацент трех броненосцев. Микобактерии лепры содержались в децидуальной ткани, трофобластических клетках, выстилающих ворсинки хориона, в клетках, образующих внутреннюю структуру ворсин, а также в селезенке всех плодов. Исследователями было выдвинуто предположение о возможности внутриутробного заражения у человека на основе данных о врожденной инфекции у броненосцев. Но дальнейшие наблюдения показали, что дети, рожденные от лепрозных больных, но не имевшие контакта с родителями, не подвергались заражению. При этом было выяснено, что постоянно контактирующие с больными лепрой людьми дети, заражаются чаще, чем взрослые [2].

Броненосец, по мнению исследователей, может являться возможным резервуаром для заражения человека [9]. *M. leprae* была зафиксирована у трех видов приматов в 2001 году: черные мангабей, макаки-крабоеды и шимпанзе. Этот факт доказывает, что лепра является зоонозным заболеванием [2].

Особенности инфекционного процесса

Патогенез лепры рассматривается в виде двухстадийного процесса.

На первой стадии происходит инфицирование человека *M. leprae*, могут наблюдаться единичные кожные проявления, которые зачастую игнорируются больными и бесследно исчезают. Болезнь переходит во вторую стадию, в случае если самоизлечения не произошло, и не была проведена лекарственная терапия. Вторая стадия имеет спектр возможных проявлений: от локализованных поражений до системных проявлений [1].

Клинические формы заболевания

В настоящее время широко распространена классификация клинических форм 1966 года, предложенная Ридли и Джоуплингом. Согласно этой классификации, все клинические случаи объединены в пять групп, или форм:

- 1) Туберкулоидная (ТТ);
- 2) Погранично-туберкулоидная (ВТ);
- 3) Пограничная (ВВ);
- 4) Погранично-леpromатозная (ВL);
- 5) Lepromатозная (LЛ).

Появление одного или нескольких гипопигментированных или эритемных пятен, возвышающихся над здоровыми участками кожи, является первым признаком лепры. По количеству и размеру пораженных участков кожи и периферических нервов формы лепры варьируются соответственно порядку, в котором они были приведены выше: при ТТ- и ВТ-формах значительность повреждений наименьшая, при ВL- и LЛ-формах – наибольшая. ВВ-форма является промежуточной между ТТ- и LЛ-формами.

В лечебной практике используют классификацию, предложенную ВОЗ. Две формы: пауцибациллярная (олигобациллярная, РВ), эквивалентная туберкулоидной (ТТ) и погранично-туберкулоидной формам (ВТ) по Ридли-Джоплингу и мультибациллярная (МВ), эквивалентная пограничной (ВВ), погранично-леpromатозной (ВL) и lepromатозной (LЛ) формам. Для РВ-формы характерно от 1 до 5 поражений, тогда как при МВ-форме имеются от 6 и более поражений на коже [1].

Клиническая картина

Полярные типы имеют более четкие различия в клинике. Характерными чертами lepromатозного типа лепры являются широкое разнообразие кожных проявлений (пятна различной конфигурации, бляшки, узлы) и отсроченное включение в патологический процесс периферической нервной системы (ПНС). Эта форма лечится наиболее трудно. Большие количества *M. leprae* содержатся во всех пораженных участках. Чаще всего сыпь обнаруживается на лице, надбровных дугах, скулах, мочках ушных раковин [14, с. 9]. Реакция на внутрикожное введение лепромина (убитые нагреванием цельные клетки *M. leprae*, реакция Митсуды) – отрицательная [4].

Туберкулоидная лепра легче переносится больными. В отличие от lepromатозной формы, ТТ-форма лучше поддается лечению, а также характеризуется ранним вовлечением ПНС в патологический процесс и поражениями на коже (пятна с четкими границами, бляшки). Бактерии трудноопределимы при бактериоскопическом исследовании соскоба с кожных проявлений и слизистой носовой полости. Реакция Митсуды при ТТ-форме лепры положительная.

Симптоматика других leпрозных форм (ВТ, ВВ, ВL) характеризуется проявлениями полярных типов лепры, выраженными в той или иной мере [13].

Периферическая нервная система поражается при любой из форм лепры. Характерно поражение дистальных отделов и ветвей тройничного, лицевого,

локтевого, срединного, малоберцового, в меньшей степени – большеберцового нерва. Тяжелая инвалидность при лепре (парезы, параличи, контрактуры, остеомиелиты и др.) обуславливается как раз поражением ПНС. Потерявшие чувствительность из-за поражения периферических нервов участки тела могут подвергаться продолжительному травмированию, что может приводить к бактериемии с дальнейшими осложнениями, в том числе и потери части пораженной конечности, а также к ряду костно-суставных изменений (остеопороз, остеолиз, деструкция костной ткани, ревматоидному артриту, дефигурация пальцев, обусловленная подвывихами, переломами концевых и основных фаланг) [11, 15].

Около 30% больных страдают трофическими язвами стоп, что является трудно поддающимся лечению осложнением. Данное осложнение является прямым следствием поражения периферической нервной системы, в частности малоберцовых нервов, с последующим вовлечением в патологический процесс всех окружающих тканей [11,13].

Диагностика

При диагностике лепры бактериоскопическое исследование является основополагающим и имеет форму приведенных к качественно и количественно единообразной системе результатов исследования, итогом которой будет бактериоскопический индекс (БИН) [13].

К материалам, которые берут у лепрозных больных с целью бактериоскопического исследования, можно отнести соскоб со слизистой носовой полости, тканевую жидкость, которую получают путем скарификации. Процедуру проводят на шести участках тела, это обязательно мочки ушей, надбровные дуги, подбородок и с кожи еще нескольких пораженных мест. Для исследования используется окраска по Цилю-Нильсену [6].

Количество *M. leprae* и подсчет БИН проводится путем просмотра 100 полей зрения по зигзагообразному визуальному треку. Количество микобактерий оценивается в плюсах по шестибалльной системе, где БИН, равный 0 баллов – это абсолютное отсутствие микобактерий во всех 100 полях зрения, а БИН, равный 6 баллам, означает наличие 1000 и более микобактерий в одном поле зрения.

При однократном обнаружении 1-2 кислотоустойчивых микобактерий диагноз лепры не ставится, а проводится повторное взятие и исследование материала. В ходе лечения лепры исследование БИН проводится через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев лечения.

Окончательная постановка диагноза и определение формы болезни требует бактериоскопического исследования биоптата пораженной кожи. Это также может быть необходимо для предположения возможного дальнейшего

течения патологического процесса и контроля эффективности антибиотикотерапии. Биоптаты берутся с периферии очага поражения с применением местной анестезии. Постановка диагноза при гистологическом исследовании срезов осуществляется с помощью таких видов окраски, как:

- 1) Окраска гематоксилином-эозином для оценки гистологической структуры пораженного участка;
- 2) Окраска по Циллю-Нильсену (с фуксином), обнаружение кислотоустойчивых микобактерий лепры;
- 3) Окраска суданом III (шарлахом) для выявления липидов [6].

Для определения иммунологического состояния человека относительно возбудителя лепры используется реакция Митсуды (лепроминовая проба). Суть пробы состоит во внутрикожном введении 0,1 мл лепромин в сгибательную поверхность предплечья, учет результата проводят ровно через три недели. Лепромин – препарат, в состав которого входят взвесь автоклавированных *M. leprae*, физиологический раствор, 0,5% фенол. Проба считается положительной, если на ее месте развивается инфильтрат или узел с диаметром от 3 мм и более. Такая реакция наблюдается у большинства здоровых лиц и больных ТТ. Отрицательная реакция (отсутствие инфильтрата) – при LL-форме лепры. Таким образом, леброминовая проба носит лишь дифференциально-диагностический характер, кроме того, реакция Митсуды дает возможность отслеживать резистентность к бактерии лепры в динамике [12].

Несмотря на то, что приведенные методы являются основными для выявления *M. leprae*, они могут быть не эффективны при малобактериальных формах заболевания, а также на ранних стадиях инфекционного процесса. Сейчас проводятся исследования, направленные на разработку новых перспективных методов диагностики, которые дадут возможность идентифицировать микобактерию лепры, например, при помощи серологических реакций.

Антитела к специфическому для *M. leprae* фенольному гликолипиду (ФГЛ-1) обнаруживаются у 90% больных лепроматозной лепрой при отсутствии терапии, у 40-50% пациентов с туберкулоидной лепрой и у 1-5% здоровых людей [13].

Профилактика

На данный момент специфическая профилактика заболевания не разработана. В районах с высокими показателями заболеваемости лепрой применяется вакцина БЦЖ, в состав которой входит лепромин А, в целях относительной стимуляции иммунитета. Предварительно проводят реакцию Митсуды. Людей с отрицательным результатом пробы следует относить к

инфицированным на стадии инкубационного периода и направлять на вакцинацию БЦЖ (исключение составляют дети до года) [10].

Назначение терапевтических препаратов с целью профилактики проводится людям от 2 до 60 лет, при условии, что человек жил с больными, которые имеют выраженные клинические проявления. Такое лечение осуществляется препаратами сульфоновой группы около 6-12 месяцев [12; 13 с. 293].

Лечение

Лечение лепры началось в 40-х гг. XX века с открытием дапсона, но возникла необходимость в поиске новых лекарственных средств против *M. leprae* ввиду возникновения штаммов, устойчивых к данному лекарственному средству. В 70-х гг. появились такие препараты, как клофазимин и рифампицин. В 1981 г. Всемирной организацией здравоохранения была рекомендована комбинированная терапия с добавлением дапсона в целях предупреждения или минимизации риска развития резистентности к новым антибиотикам. С 1995 г. выдача препаратов для лечения лепры стала бесплатной. Для терапии пауцибациллярной формы лепры пациентам рекомендуют проходить шестимесячный курс лечения, пациентам с мультибациллярной формой курс составляет 12 мес. В настоящее время статистике не известны случаи резистентности бактерии к комбинированной терапии [12], однако нарушение режима лечения может послужить фактором риска возникновения рецидива заболевания [8].

У 30% пациентов с мультибациллярной формой заболевания развивается прогрессирующее повреждение нервов через 2-3 месяца после начала приема антибиотиков. Это связано с пролонгированным иммунным ответом в организме больного. Для устранения такой реакции иммунной системы используются разные иммуносупрессивные препараты (глюкокортикоиды и др.). Особенно часто применяется преднизолон. Талидомид обладает хорошим лечебным действием, однако этот препарат имеет сильное тератогенное влияние [10].

Иммунитет

У больных с LL-типом заболевания отсутствует специфический клеточный иммунитет, т.е. имеет место ареактивность к *M. leprae* при сохраненных иммунных реакциях на другие микобактерии, в том числе микобактерии туберкулеза. Определяются высокие титры антител к ФГЛ-1 и белковым антигенам, специфичным для *M. leprae*, а микобактериальные антигены в значительном количестве выявляются в моче и крови.

При туберкулоидном типе лепры (ТТ) отмечается сильная ответная иммунная реакция на *M. leprae*, что ограничивает распространение болезни немногочисленными хорошо очерченными пятнами на коже, а также

поражением кожных ветвей и более крупных стволов периферической нервной системы, сильный клеточный иммунитет выражается в положительной кожной пробе на лепромин. При этом антительные ответные реакции на антигены *M. leprae* отсутствуют или очень слабо выражены. Для промежуточной формы заболевания характерно постепенное снижение напряженности клеточного иммунитета (от ВТ к ВЛ), ассоциирующейся с увеличением бактериальной нагрузки, масштабом кожных и нервных поражений и более высокими титрами антител.

Иммунный ответ на *M. leprae* способен вызывать так называемые лепрозные реакции:

1. Реакции, протекающие с трансформацией одной формы болезни в другую (пограничные);
2. Реакции, протекающие без трансформации патологического процесса.

Лепрозные реакции первого типа свойственны для всех клинических форм лепры и могут быть «восходящими» (трансформация в сторону ТТ-формы), а также «нисходящими» (трансформация в сторону LL-формы). Реакции второй группы характеризуются обострением по типу лепрозной узловой эритемы (ЛУЭ), которое можно наблюдать у пациентов с LL- и LB-формами лепры. Также такие реакции могут носить характер «рожистого воспаления» [5]. Лепрозные реакции первого типа, или реверсивные реакции, которые возникают у трети больных с пограничными формами болезни, вызываются спонтанным усилением Т-клеточной реактивности на микобактериальные антигены.

Большое количество преципитирующих антител в сыворотке крови больных LL-форм при высокой концентрации в организме человека антигена обуславливает появление иммунных комплексов антиген-антитело, которые откладываются в различных структурах организма и провоцируют развитие ответной аллергической и воспалительной реакции, лежащих в основе ЛУЭ [5, 13, с. 285-286].

Выводы

В ходе исследования было рассмотрено такое заболевание, как лепра, изучены микробиологические и эпидемиологические особенности *Mycobacterium leprae*, методы диагностики, профилактики и лечения; было выяснено, что, несмотря на колоссальные успехи в лечении лепры, которые в первую очередь заключаются в сокращении числа больных с 80-ых гг. XX-го века до нашего десятилетия более чем в 60 раз, многие вопросы эпидемиологии и диагностики данного заболевания остаются по-прежнему открытыми, является причиной неугасаемого интереса к болезни и диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Литература

1. Колесников Ф.Н. Лепра: из тени на свет. Очерк о загадочной болезни // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, №1 (46). С. 4-11.
2. Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Лепра: современные представления о путях передачи // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26, №4. С. 123-130.
3. Аманова М.М. История лепры // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7, №6. С. 964.
4. Сароянц Л.В., Арnaudова К.Ш., Дуйко В.В., Наумов В.З. Случай семейной лепры // Клиническая дерматология и венерология. 2018. №5. С. 47-51.
5. Рылова О.С., Галимзянов Х.М., Дегтярев О.В. Современное состояние проблемы диагностики эндемичных для астраханской области инфекций // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, №2. С. 38-42.
6. Кубанов А.А., Семенова В.Г., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Смольяникова В.А. Рецидив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. №6. С. 66-72.
7. Шульгина М.В. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. М.: Издательский дом ООО "НБЮ ТЕРРА", 2018. 17 с.
8. Дегтярев О.В., Иншина Е.А., Метревели Г.В., Янчевская Е.Ю. Рецидивы лепры // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10, №3. С. 6-14.
9. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Калинина П.А. Экспериментальное моделирование лепры // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №6. С. 17-29.
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Калинина П.А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. №4. С. 12-19.
11. Белопасов В.В. Типология и патогенез нейропатической боли при лепре // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, №9. С. 41-45.
12. Гардер Р.О. Лепра в современном мире // Вестник научных конференций. 2019. №3-3 (43). С. 55-56.
13. Руководство по медицинской микробиологии : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. М.: БИНОМ, 2015. 1151 с.

14. Чеботарев В.В., Одинец А.В., Асхаков М.С., Бронникова Е.В. Тропические болезни в практике дерматовенеролога: учебно-методическое пособие для внеаудиторной работы студентов. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 48 с.

15. Головизнин М.В., Булдакова Ю.Р., Тимофеев В.Т., Лахонина Н.С. Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017. Т. 1, №1. С. 16-21.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Алешина А.А.

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения
и медицинской информатики*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научный руководитель – д.м.н., профессор Г.Н. Царик

IMPROVING PRIMARY HEALTH CARE ASSISTANCE BASED ON LEAN TECHNOLOGIES

Alyoshina A.A.

*Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD, Professor G.N. Tsarik

В настоящее время вопросы внедрения концепций бережливого производства в медицинские организации приобретают все большую актуальность в связи с тем, что повышение качества и доступности медицинской помощи – основная цель политики государства в области охраны здоровья граждан РФ. Качество и доступность медицинской помощи остаются важнейшими проблемами отечественного здравоохранения.

Это решение обусловлено опережающим уровнем требований населения к системе, призванной гарантировать сохранение наиболее значимой человеческой ценности – здоровья, и реальными возможностями отрасли.

Социальная значимость проблемы качества и доступности медицинской помощи особенно резко возрастает в условиях социально-экономических преобразований, развития рыночных отношений, в том числе частного сектора здравоохранения.

Совершенствование методики внедрения ресурсосберегающих технологий предлагается рассмотреть для визуализации всех этапов параллельно текущих процессов в едином электронном документе и

последовательного грамотного управления со стороны руководства всех уровней.

Материалы и методы

В социологическом опросе, который проведен с целью изучения текущего состояния процесса и выявления причин потери времени пациентов приняли участие 541 пациент ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника №5». В процедуре картирования приняли участи 425 пациентов.

Анализ литературы посвященной использованию методов бережливого производства в медицинских организациях.

Результаты и их обсуждение

Половой состав пациентов представлен 377 женщинами и 164 мужчинами, что составило 70 и 30% от общего количества анкетированных соответственно.

Большинство опрошенных (26,4%) относится к возрастной группе от 60 до 69 лет, 9,6% респондентов находятся в возрастной группе 75-79 лет, количество пациентов, посещавших поликлинику в возрасте от 20 до 59 лет находятся в диапазоне от 4,5 до 7,4%, доля пациентов в возрасте от 15 до 19 лет составила 1,1%.

Высказывая свое мнение о работе регистратуры 62,3% респондентов отметили, что претензий в адрес регистратуры у них нет. В то же время 25,3% отметили, что в регистратуру имеются большие очереди. 35,7% респондентов отметили, что время приема врачами совпадает с тем временем, на которое они записывались. 38,4% указали на то, что иногда не совпадает. 23,3% опрошенных считают, что время записи и приема совпадает очень редко. 2,4% затруднились с ответом.

Если время записи и приема не совпадают, то 36% пациентов ждут его очень долго, 48,8%- относительно не долго.

В отношении обеспеченности поликлиники нужными специалистами у 27,9% пациентов сложилось мнение, что организация обеспечена ими полностью. 38,3% пользующихся услугами поликлиники указали на то, что поликлиника обеспечена необходимыми специалистами недостаточно полно. 20,7% ответивших на рассматриваемый вопрос, указали на слабую обеспеченность поликлиники специалистами.

Говоря о недостатках в работе кабинетов лечебных процедур, диагностики, сдачи анализов 4,6% анкетированных указали на отсутствие данных кабинетов в помещении поликлиники. 9,6% респондентов отметили неудобный график работы кабинетов. 22,9% опрошенных сделали ссылку на большие очереди, у 5,5% были утеряны результаты анализов.

Отвечая на вопрос о том, как быстро в поликлинике выдаются результаты анализов, диагностики 25,1% анкетированных считают, что результаты

анализов и диагностики они получили не очень быстро. 11,6% ждали результатов относительно недолго. 2,6% пациентов вообще не получили результаты.

47% респондентов отметили, что иногда бывают случаи, когда из-за отсутствия или недостатка медицинского оборудования нет возможности получить нужное лечение или диагностику. Часто не могут получить нужное лечение или диагностику 16% пациентов.

Результаты анкетирования указывают на существование проблемы очередности в поликлинике. Если пациент больше времени проводит в ожидании приема или процедуры, чем у врача, то это свидетельствует о неэффективной организации работы, что снижает качество обслуживания и увеличивает себестоимость медицинских услуг [1].

Следующим этапом изучения слабых мест и проблем было проведение картирования текущего состояния проблемных процессов – это составление карт, позволяющих формализовать процессы организации и оказания медицинской помощи, включая хронометраж временных и других ресурсных затрат на оказание конкретных услуг, их анализ, определение необходимых изменений, способствующих повышению ценности процесса с точки зрения потребителя.

Хронометраж работы регистратуры выявил следующие проблемы. Ожидание в очереди может составить от 30 секунд до 60 минут. Из этого времени на поиск медицинской карты может уйти от 10 секунд до 40 минут, на заполнение медицинской карты от 30 секунд до 40 минут. Прикрепление пациента к поликлинике может занять от 10 секунд до 40 минут, ожидание направления к специалисту от 10 секунд до 25 минут, ожидание направления на исследование от 10 секунд до 20 минут.

Ожидание в отделении функциональной диагностики распределилось следующим образом. Потеря времени на ожидание проведения процедуры электрокардиографии составило от 30 секунд до 70 минут, в то время как проведение самой процедуры в кабинете врача составило не более 25 минут. Временные затраты на ожидание проведения процедуры флюорографии находятся в пределах от 7 до 56 минут, проведение самой процедуры занимает не более 5 минут. Ожидание исследования функции внешнего дыхания находится в пределах 40 минут, столько же максимально проводится данная диагностика. Ожидание проведения процедуры эхокардиографии занимает у пациентов до 40 минут, проведение самой процедуры может занять не более 30 минут.

Затраты времени на ожидание посещения кабинета доврачебного приема составили до 50 минут. В кабинете доврачебного приема от 1 до 15 минут уходит на измерение температуры тела, от 1 до 20 минут на измерение

артериального давления, от 30 секунд до 15 минут на измерение пульса, антропометрические исследования заняли от 1 до 21 минуты.

Потеря времени при ожидании приема к врачу- терапевту составила от 1 минуты до полутора часов. При беседе врача с пациентом на сбор анамнеза уходит от 1 до 45 минут, выписка направления на консультацию к другому специалисту может занять от 30 секунд до 15 минут, выписка направления на лабораторную диагностику от 30 секунд до 30 минут, выписка рецепта может занять от 30 секунд до 60 минут.

Ожидание приема у узкого специалиста составляет от 30 секунд до 1 часа. На консультацию уходит от 1 до 35 минут. Ожидание направления на дополнительное обследование составило от 30 сек до 60 минут, ожидание выписки рецепта от 1 минуты до 60 минут.

Материалы анкетирования пациентов, картирование, хронометраж потока создания ценностей потребителей медицинской помощи позволяют использовать различные технологии и механизмы совершенствования деятельности медицинских организаций [2].

В результате проведения анкетирования и картирования становится очевидно, что «узкие места» существуют в различных процессах, направленных на оказание первичной медико- санитарной помощи населению в условиях поликлиники.

Потеря времени пациентов выявляется как в регистратуре, так и в отделениях первичного приема, специализированных приемов, при заборе анализов, получении результатов анализов.

В классическом понимании внедрения бережливых технологий в медицинскую организацию следующим этапом необходимо разработать текущие карты процессов и целевые карты процессов, разработать мероприятия по налаживанию логистики, позволяющей пациентам эффективно использовать время пребывания в медицинской организации путем правильного управления потоками пациентов [3].

В доступной литературе описана процессная модель деятельности поликлиники с учетом требований ГОСТ Р ИСО 2001:2015, разработанная Царик Г.Н. при использовании которой происходит сокращение временных потерь руководителя медицинской организации при анализе всех этапов, которые осуществляются параллельно [4]. Процессная модель построена с учетом требований пациентов и заинтересованных лиц, видов, условий и форм оказания медицинской помощи, с представлением основных и вспомогательных процессов, технологий управления, ресурсного обеспечения, логистики процессов, удовлетворения пациентов и заинтересованных лиц.

Полученные в процессе исследования результаты послужили основой разработки инновационного подхода к процессу внедрения технологий

бережливого производства в медицинской организации. Для доступной визуализации всех процессов предлагается рассмотрение методик бережливого производства (кайдзен, канбан, картирование, система 5 S и т.д.) в едином электронном документе «Бережливая поликлиника».

Основным звеном, решающим большинство проблем, является врач-организатор, вовлеченный и обеспечивающий вовлеченность работников в процесс изменений. Руководитель медицинской организации при таком подходе может изучать карты процессов в каждом отделении, выносить корректировки, следить за сроками исполнения, анализировать результаты и совершенствовать систему внедрения бережливых технологий.

Выводы.

Разработанная технология управления процессом внедрения ресурсосберегающих технологий позволяет совершенствовать организацию первичной медико-санитарной помощи в условиях поликлиники.

Литература

1. Апханова Н.С., Душина Е.В., Гусенкова Е.М. Определение направлений работы медицинской организации в условиях реализации принципов "Бережливого производства" по результатам социологического исследования (на примере ОГАУЗ "Иркутская городская детская поликлиника № 2") // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию ИГМУ (1919-2019) / под общ. ред. Г.М. Гайдарова. Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2019. С. 88-91.
2. Царик Г.Н., Грачева Т.Ю., Алёшина А.А., Ткачёва Е.С. Правовые аспекты и процессные модели повышения качества и доступности помощи в медицинских организациях // Медицинское право: теория и практика. 2018. Т. 4, №2 (8). С. 85-89.
3. Городкова С.А., Таскина Е.Б. Вестник Забайкальского государственного университета // Особенности управленческих решений в системе здравоохранения на основе принципов бережливого производства. 2019. Т. 25, №5. С. 105-113.
4. Царик Г.Н., Колпинский Г.И., Рытенкова О.Л., Грабельников К.В., Артемьев С.А., Богданова Н.Г., и др. Обеспечение качества и доступности медицинской помощи посредством повышения эффективности управления организациями системы здравоохранения на основе ГОСТ Р ИСО 9001:2015 и ресурсосберегающих технологий (бережливого производства). Учебное пособие для обучающихся по программам дополнительного профессионального образования. 2-е изд., перераб. и доп. Кемерово, 2019. 315 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ СТУДЕНТАМИ ТАБАКОКУРЕНИЕМ
(К ВОПРОСУ О ВОСПИТАНИИ У СТУДЕНТОВ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА
ЖИЗНИ)**

Андриянов А.В., Калиногорская А.В., Ильинских Н.Н.
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

**INVESTIGATION OF CYTOGENETIC CONSEQUENCES OF ABUSE OF
TOBACCO SMOKING BY STUDENTS
(TO THE ISSUE OF EDUCATING STUDENTS HEALTHY LIFESTYLE)**

Andriyanov A.V., Kalinogorskaya A.V., Ilyinskikh N.N.
Siberian State Medical University, Tomsk

Имеются многочисленные исследования, показывающие мутагенные и канцерогенные последствия курения сигарет [1-3]. В большинстве случаев авторы полагают, что такой эффект вызывает сжигание бумажной оболочки сигареты, а не собственно табак. В связи с этим имеется мнение, что курение с помощью кальяна не приводит к каким-либо генетическим изменениям у курильщика [4].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение цитогенетических последствий курения сигарет, паровых коктейлей (кальянов) методом детекции кариопатологических изменений в буккальном эпителии полости рта студентов вузов.

Исследование проведено на базе кафедры биологии и генетики СибГМУ, а также баров и кафе териев, где посетителям предлагается курение с помощью кальяна. Кроме того, заядлые курильщики были выявлены и обследованы в студенческом общежитии. Во всех случаях обследованы мужчины – студенты университетов г. Томска в возрасте 18-23 лет. Стаж регулярного табакокурения (от ежедневного до 1-2 раза в неделю) составил не менее 3-ех лет. Материалом для исследования послужил буккальный эпителий щек обследуемого, который получали методом соскоба с помощью шпателя. Соскоб размещался на предметное стекло, затем фиксировался абсолютным спиртом и окрашивался по Романовскому-Гимзе. Контролем послужили студенты СибГМУ и ТГУ, не злоупотребляющих курением того же возраста и пола. У всех обследуемых было получено добровольное согласие на проведение настоящего исследования. Число обследованных в опытной группе составило 36 человек и столько же было изучено в контроле. Анализ на наличие кариопатологических изменений и их типирование проведено согласно протоколу предложенного Fenechetal. [5]. У каждого человека

просматривали на микроскопе фирмы KarlZeiss от 500-1000 клеток буккального эпителия.

Количественные показатели обследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$), где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Согласно полученным нами результатам исследования (см. табл. 1) имеются существенные значимые изменения ядер клеток буккального эпителия у курильщиков сигарет и кальяна. Так количество клеток с микроядрами среди курильщиков сигарет по сравнению с контролем возросло в 3,5 раза ($p < 0,01$), практически во столько же раз возрастает этот показатель у курильщиков кальяна. Число двуядерных клеток существенно увеличивалось у курильщиков кальяна ($p < 0,01$) и практически не изменялось по сравнению с контролем у курильщиков сигарет ($p > 0,05$). Микроядра как известно возникают из-за неверного расхождения хромосом в митозе, или делеций хромосом. Поскольку большинство микроядер имели крупные размеры (более 3 мк) мы склонны полагать, что повышенное число таких патологий свидетельствует о наличии кластогенного эффекта при курении кальяна и сигарет, обусловленного патологиями аппарата деления клетки. По-видимому, наблюдаемые протрузии можно рассматривать как незавершенный процесс формирования микроядер, которые частично связаны с основным ядром. Наличие двуядерных клеток у курильщиков кальяна свидетельствует или о патологии цитотомии или, возможно, при слиянии двух клеток.

Поскольку наблюдаемые клетки имели одинаковые по форме и размеру ядра, то, мы полагаем, что образование этих клеток обусловлено отсутствием у некоторых эпителиальных клеток цитотомии. При анализе у курильщиков сигарет и кальяна особенно часто наблюдались клетки с кариолизисом.

Таблица 1.

<i>Типы патологий ядра клетки</i>	<i>Частота клеток с кариопатологическими и цитогенетическими изменениями в клетках буккального эпителия у студентов, злоупотребляющих курением ($M \pm m$) в %</i>				
	Контроль	Курение сигарет	p	Курение с помощью кальяна	p
микроядра	0,8±0,4	2,6±0,3	p<0,01	2,8±0,3	p<0,01
протрузии	0,7±0,4	6,2±0,5	p<0,01	2,0±0,4	p<0,01
два ядра	0,1±0,1	0,3±0,1	p>0,05	1,4±0,2	p<0,01
кариопикноз	0,5±0,4	1,0±0,17	p>0,05	3,8±0,6	p>0,05
кариолизис	2,2±0,8	16,6±0,4	p<0,01	16,9±1,3	p<0,01
деформация ядра	0,2±0,2	2,2±0,1	p<0,01	3,9±0,4	p<0,01

Кариолизис это одно из форм проявления апоптоза – генетически обусловленной гибели клеток. Для буккального эпителия это закономерное явление, результатом которого становится появление безъядерных цитопластов. Апоптоз на ранних этапах процесса регистрации процесса проявляется в виде клеток с деформацией и распадом ядра, отмеченные как при курении сигарет, так и кальяна. При этом увеличения числа клеток с кариопикнозом при курении в обоих случаях нами не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что длительное курение с использованием кальяна и курение сигарет способствует появлению кариопатологий и цитогенетических изменений в клетках буккального эпителия. Существенных различий у курильщиков, использующих сигареты или кальян, мы не отметили, кроме существенно большего числа двуядерных клеток у курильщиков кальяна. Вполне возможно, что при курении страдают клетки только ротовой полости. Мы полагаем, что необходимо продолжить настоящие исследования для того, чтобы выяснить влияние курения паровых коктейлей (кальяна) на другие соматические клетки, например, клетки крови, а также на генеративные клетки, аномалии в которых могут приводить к рождению генетически аномального потомства.

Имеется настоятельная необходимость в проведении воспитательной работы со студентами, начиная с 1 года обучения, относительно потенциальной опасности курения для генетических структур организма, что может способствовать раковой трансформации и, возможно, может отразиться на генетике потомства.

Литература

1. Navya Bn., Najem H., Alva S.R. Comparison of cytogenetic abnormality of exfoliative buccal cells among Smokers and Non-smokers // IP Arch Cytol Histopathol Res. 2017. Vol. 2, N1. P. 1-4.
2. Abhay Singh Yadav, Manisha Saini. Increased frequency of nuclear anomalies in exfoliated buccal mucosa of cigarette smokers // Journal of Entomology and Zoology Studies. 2015. Vol. 3, N2. P. 07-10.
3. Haverić Anja, Haverić Sanin, Ibrulj Slavka. Chromosome aberrations frequency in peripheral blood lymphocytes in young tobacco smoking and non-smoking people // Journal of Health Sciences. 2016. Vol. 6, N2. P. 121-127.
4. Haveric A., Haveric S. Micronuclei frequencies in peripheral blood and buccal exfoliated cells of young smokers and non-smokers // Toxicology Mechanisms and Methods. 2010. Vol. 20, N5. P. 260-266.
5. Haverić Anja, Haverić Sanin, Ibrulj Slavka. Micronuclei frequencies in peripheral blood and buccal exfoliated cells of young smokers and non-smokers // Toxicol Mech Methods. 2010. Vol. 20, N5. P. 260-266. DOI: 10.3109/15376516.2010.482962
6. Fenech M., Kirsch-Volders M., Natarajan A.T., Surralles J., Crott J.W., Parry J. et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells // Mutagenesis. 2011. N26. P. 125-132.

БОТУЛИЗМ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Анискина Е.А.

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

BOTULISM OF CHILDHOOD

Aniskina E.A.

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

Введение

Ботулизм детского возраста – тяжелая, смертельная болезнь, возникающая в результате отравления токсинами палочки *Clostridium botulinum* и характеризующаяся поражением нервной системы: спинного и продолговатого мозга. Являясь наиболее распространенной формой человеческого ботулизма, на сегодняшний день остается редким заболеванием. Токсин попадает в организм из загрязненных пищевых

продуктов, домашней консервации. Однако у младенцев заболевание может быть вызвано не только токсином, но и продуцентами токсина – клостридиями, активно размножающимися в кишечнике, попадающими туда из почвы, воздуха, а также пищевых продуктов на основе меда.

Материалы и методы исследования

Сравнение, изучение и обобщение литературных источников, дедукция.

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день существует семь антигенных вариантов ботулинического токсина, обозначаемых буквами от А до G. Морфологически палочки не отличаются, подвижны, спорообразующие. Окраска по Граму у молодых клеток положительная, старых – отрицательна. Строгий анаэроб, растущий на кровяном агаре, а также мясопептонном бульоне с кусочками печени или мясного фарша, способен к размножению в пищевых продуктах.

Ботулинический экзотоксин – один из самых сильных в природе, смертельная доза для взрослого человека составляет 0,005 мг, термолабилен. При термической обработке (температура до 80°C) распадается в течение 30 минут. Токсин представляет собой крупный, одиночный полипептид, оказывающий свое действие на холинергическую систему в пресинаптическом двигательном терминале нейрона, блокируя передачу ацетилхолина и вызывая нервно-мышечную блокаду, приводящую к вялому параличу [4, 9]. На территории нашей страны можно встретить возбудителей – продуцентов токсина типов А, В, С, Е, являющихся патогенными для человека и обнаруженные в воде, почве, кишечнике рыб, больных животных. Токсины типа D патогенны только для животных [12].

Клинические случаи, вызванные ботулотоксином типа А после применения рыбных консервов в томатном соусе, были описаны в 2002 г. в Южной Африке. Здесь же были зарегистрированы случаи ботулизма, вызванные ботулотоксином типа В, однако с более легким течением. Заболевание, вызванное типом Е, связывают с неправильно приготовленными продуктами водного происхождения. Относительно часто отмечаются случаи заболеваний ботулизмом в Египте [7]. Инфекционное начало не способно к передаче от человека человеку. Восприимчивость не установлена. Человек наиболее чувствителен к ботулиническому токсину [12].

Основной источник инфекции – травоядные животные, в кишечнике которых происходит накопление *Clostridium botulinum* в больших количествах. При попадании их в окружающую среду они превращаются в споры, где способны сохраняться десятилетиями. Обсеменение почвы клостридиями – существенный по значимости эпидемиологический фактор, главным образом проявляющийся в местах выгула скота, на пастбищах, в

стойлах. Этиологическим фактором отравления человека могут стать любые продукты, содержащие свободный ботулинический токсин, а также живые микроорганизмы – палочка *Clostridium botulinum*. Все чаще происходит отравление при неправильном приготовлении, с последующим употреблением, консервов домашнего приготовления: маринованных грибов, икры из баклажанов, рыбы домашнего копчения, говяжьей или свиной колбасы.

К первым признакам инфицирования относится синдром зрительных нарушений. В анамнезе у больных возникают такие симптомы как: «туман», «сетка» перед глазами, раздвоение предметов, возникает затруднение чтения, все это связано с параличом аккомодации. При внешнем осмотре пациента отмечают расширенные зрачки, вялую реакцию на свет, слабость глазодвигательных мышц, птоз, нистагм. Одновременно с нарушением зрения возникают жажда, сухость слизистых оболочек ротовой полости вследствие нарушения слюноотделения, расстройства глотания, изменения окраски голоса. Поражение мышц глотки и гортани выражается в жалобах на «инородное тело» в глотке. Неосведомленность врачей приводит к неправильно установленным диагнозам, таких, например, как ангина, ОРЗ. Приведенные выше симптомы и синдромы сохраняются на протяжении нескольких дней, а также сопровождаются общетоксическим синдромом, при котором изредка возникает субфебрильная температура тела [14].

В зависимости от этиологического фактора, выделяют:

1) ботулизм пищевого происхождения, который связан с потреблением зараженных продуктов. Ботулиническая палочка размножается и вырабатывает токсин. Условия, способствующие выработке токсина, включают в себя анаэробную среду в продуктах, рН 4,5, пониженное содержание соли и сахара;

2) раневой ботулизм, вызванный инфицированием раны спорами *C. botulinum* из внешней среды, с последующим прорастанием этих спор, производством токсина в анаэробной среде абсцесса. Данный синдром практически неотличим от синдрома пищевого ботулизма, за исключением отсутствия желудочно-кишечных симптомов. Во многих случаях абсцесс представляет собой незначительное повреждение, иногда не более чем небольшой фурункул. По возможности, абсцессы должны быть очищены, тканевой материал должен быть собран в анаэробные пробирки для проведения исследования;

3) ботулизм кишечной токсемии взрослых, возникший в результате поглощения токсина. Как правило, пациенты имеют некоторые анатомические или функциональные изменения кишечника или используют

противомикробные препараты, которые могут позволить защитить некоторых видов клостридий от конкуренции с нормальной микрофлорой кишечника;

4) не естественный, ингаляционный ботулизм. Синдром был описан единожды у немецких лаборантов в 1962 году с симптомами, похожими на пищевой ботулизм;

5) ятрогенный ботулизм, вызывается только большими дозами. Те дозы, что необходимы для косметологического лечения, слишком малы, чтобы вызвать системное заболевание. Отмечается, что инъекции нелегализованных препаратов, высококонцентрированный ботулотоксин вызывал тяжелый ботулизм у 4 пациентов, получивших его в косметических целях;

6) младенческий ботулизм является результатом внутреннего производства токсина *Clostridium botulinum* после колонизации кишечника ребенка. Были проведены эпидемиологические и лабораторные исследования для выявления факторов риска и путей передачи возбудителя [4].

Младенческое бессимптомное носительство заболевания выражено в умеренной гипотонии ребенка и неспособностью к его дальнейшему развитию. Типичными в этом случае являются проблемы с ЖКТ: констипация, бульбарный синдром. Появление такого феномена как «бессимптомное носительство» указывает на то, что диагноз детского ботулизма не должен быть поставлен только на основании микробиологических исследований, он должен основываться на анамнезе жизни и заболевания с подтверждениями прогрессирующей бульбарной и конечностной слабости [3].

Палочки *Clostridium botulinum*, не содержащие токсин, были найдены в шести различных продуктах из меда, скормленных трем калифорнийским детям с детским ботулизмом, а также из 10% изученных образцов меда. По анамнезу пищевого воздействия мед был достоверно связан с детским ботулизмом типа В. В Калифорнии 29,2% госпитализированных пациентов употребляли мед до начала запора. Во всем мире мед как источник инфекции отмечается в 34,7% случаев госпитализации с диагнозом «ботулизм». Из всех проверенных продуктов питания только мед содержал исследуемые организмы. Возбудитель также был обнаружен в пыли пылесоса и в пяти образцах почвы.

Детский ботулизм представляет собой только спорадические заболевания и не имеет потенциала вызвать эпидемию [4, 5]. Детский ботулизм – орфанное заболевание, является одной из наиболее распространенных форм человеческого ботулизма в США и является результатом инфекционного состояния, называемого кишечной токсемией [1]. Первые описания болезни принадлежат к 1976 г., после чего в мире было

зафиксировано почти три тысячи случаев. В Соединенных Штатах уровень отметки близок к 80-100 случаев ежегодно. Ботулотоксин вида А и В составил более 95% от всех известных случаев на сегодняшний день. Как правило, ботулизм младенцев проявляется в возрасте от 13-14 недель, но в 2007 году Centers for Disease Control (CDC) обнаружила ботулотоксин вида Е у девятидневного ребенка [7].

В современной научной литературе описываются различные клинические случаи ботулизма детского возраста. Так, например, коллегия авторов под руководством Трихлеб В.И. описывает случай заболевания ботулизмом пациента 9 лет. Типичными клиническими проявлениями, характеризующими данное заболевание, являлись: боль в эпигастрии, головная боль, рвота, приносящая облегчение, двоение в глазах, затруднение глотания, общая слабость, сухость во рту, изменение тембра голоса, мидриаз, горизонтальный и вертикальный нистагм, нарушенная конвергенция и аккомодация. Из анамнеза болезни следует, что больной употреблял рыбные консервы домашнего приготовления. Предварительный диагноз – острая кишечная инфекция – при госпитализации не подтвердился. Консилиум врачей поставил диагноз ботулизм, что было подтверждено положительной биологической пробой на мышах. После проведенного лечения противоботулиническими сыворотками у пациента наблюдалась положительная динамика с последующим выздоровлением.

В другом клиническом случае описывается заболевание ботулизмом отдельной семьи. В отделение интенсивной терапии поступили двое детей, 6 и 10 лет соответственно, со схожими жалобами на выраженную слабость, нарушение зрения, сиплость голоса, затрудненное глотание. При уточнении анамнеза выяснилось, что первой заболела мать. С диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения была доставлена в неврологическое отделение, где был заподозрен ботулизм. Больная переведена в отделение ОИТ, диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови ботулотоксина. Все симптомы у детей соответствовали инфицированию ботулизмом. Особых сложностей в плане дифференциальной диагностики в данном случае не было, однако, нередко, в первые дни от возникновения неврологической симптоматики, особенно при вовлечении краниальной и бульбарной группы нервов, однозначно ответить на вопрос об этиологии заболевания не представляется возможным [7].

Младенец заражается при проглатывании спор *Clostridium botulinum*, находящихся в почве или продуктах, содержащих мед. Споры прорастают в вегетативные формы, которые затем колонизируют кишечник и производят токсин. При этом нервная ткань является самой чувствительной к токсину. По мере поглощения токсина происходит необратимое связывание его с

ацетилхолиновыми рецепторами на двигательных нервных окончаниях в нервно-мышечных узлах. Поражаются, главным образом, мотонейроны спинного и продолговатого мозга, из-за чего возникают паралитический и бульбарный синдромы [8].

Инкубационный период возбудителя ботулизма длится от нескольких часов до нескольких суток и в среднем составляет от 5 до 23-24 ч. Его продолжительность зависит от количества попавшего в организм токсина, наличия живых палочек *Clostridium botulinum* в пище и чувствительности, которая в свою очередь зависит от состояния желудочно-кишечного тракта ребенка. При попадании высокой дозы клостридий и токсина в организм инкубационный период составляет всего несколько часов. В этих случаях заболевание будет протекать особенно тяжело. При прогрессировании болезни возникают расстройства дыхания, нарастание цианоза. Главный этиологический фактор смерти больных – спазм дыхательных мышц, приводящий к остановке сердечной мускулатуры. Выздоровление, как исход заболевания, обусловлено поэтапным разрушением токсина в местах его сосредоточения [10]. В крови выявляют умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, СОЭ незначительно увеличена [12]. Неврологические симптомы появляются или одновременно с гастроинтестинальными, или после их исчезновения к концу первых суток [13].

Наиболее важна осторожность при дифференцировке диагноза, диагностики и оперативного лечения детского ботулизма, поскольку оно может быстро прогрессировать до дыхательной недостаточности со смертельным исходом. Несмотря на успехи в проведении диагностики заболевания, не все случаи ботулизма диагностируются. Низкую частоту обнаружения ботулизма ряд авторов объясняют недостаточностью знаний клиницистами клиники ботулизма. Поэтому ставят такие ложные диагнозы, как ангина, инсульт, синдром Гиена-Барре, миастения. На установление диагноза также может влиять субклиническое течение болезни, поэтому не все больные обращаются к врачу [9, 11]. Наиболее сложной является диагностика ботулизма у грудных детей, поскольку первые клинические проявления могут быть неспецифичны: являясь сильным сосудистым ядом, токсин вызывает резкий спазм, отчего возникает бледность кожных покровов, синдром зрительных нарушений, наблюдается снижение или отсутствие сосательного и глотательного рефлекса, ослабление тембра голоса, мышечная слабость в шее, развитие дыхательной недостаточности, запоры, гипотония, сонливость.

Материалом для проведения исследования при лабораторной диагностике являются кровь, рвотные массы и промывные воды желудка,

испражнения младенцев, а также остатки предполагаемых инфицированных пищевых продуктов. Наличие ботулотоксина в них определяют с помощью реакции нейтрализации в биопrobe на белых мышах. Выявление возбудителя из исследуемого материала имеет значение для ретроспективной диагностики заболевания. Производится посев содержимого желудка, испражнений, продуктов на анаэробные питательные среды, такие как Китта-Тароцци, бульон Хотингера. Возбудители ботулизма растут в анаэробных условиях, при температуре 37 °С, рН 7,2-7,4 [14].

Лечение симптоматическое, состоит из питательной, дыхательной поддержки. Неврологические последствия наблюдаются редко. Некоторые дети нуждаются в амбулаторном кормлении через трубку и могут иметь стойкую гипотонию [2]. Антитоксин ботулизма лошади, применяемый для взрослых пациентов, не может быть использован при младенческом ботулизме из-за своих серьезных побочных эффектов [1].

Специфическая профилактика детского ботулизма состоит в использовании гомологичного антитоксина, который вдвое сокращает средний период госпитализации пациента. При соответствующей интенсивной терапии выживаемость составляет почти 100% без неврологических последствий. Также для активной иммунизации используют тетра- и трианатоксины. Последний представляет собой очищенную адсорбированную смесь очищенных ботулинических анатоксинов типов А, В и Е, сорбированных на гидроокиси алюминия [4, 12].

После перенесенного заболевания в организме происходит накопление антитоксических и антимикробных антител, но иммунитет типоспецифичен.

Первостепенное значение в профилактике ботулизма отдается санитарно-просветительной работе с населением. Необходимы разъяснения при приготовлении консервированных продуктов, их последующем хранении, употреблении. Отдельно подчеркивают недопустимость использования вздутых консервных банок. Особое внимание уделяют защите мясных продуктов, рыбы, овощей от почвенного загрязнения. Строго соблюдают введение прикорма у детей раннего возраста, исключая медосодержащие продукты. При многочисленном инфицировании людей, употреблявшим сомнительный продукт, для профилактики вводят противоботулиническую сыворотку. В очаге заражения назначают наблюдение в течение всего инкубационного периода [12].

Выводы.

Ботулизм – острое, смертельно опасное заболевание, требующее незамедлительного лечения, как у взрослых, так и у детей. В последние годы случаи ботулизма в России в основном связаны с отравлением консервированными продуктами домашнего приготовления, однако нельзя

отрицать тот факт, что наиболее восприимчивыми к ботулиническому токсину остаются дети. Независимо от способа попадания, токсины вызывают характерный синдром паралича черепных нервов, который может сопровождаться нисходящим вялым параличом со смертельным исходом. Эффективное лечение зависит от быстрого распознавания заболевания, оказания интенсивной терапии и введения антитоксина на основании клинической картины.

Литература

1. Arnon S.S., Schechter R., Maslanka S.E., Jewell N.P., Hatheway C.L. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism // N Engl J Med. 2006. Vol. 354, N35. P. 462-471.
2. Cox N., Hinkle R. Infant botulism // Am Fam Physician. 2002. Vol. 65, N7. P. 1388-1392.
3. Thompson J.A., Glasgow L.A., Warpinski J.R., Olson C. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology // Pediatrics. 1980. Vol. 66, N6. P. 936-942.
4. Sobel J. Botulism // Clin Infect Dis. 2005. Vol. 41, N8. P. 1167-1173.
5. Arnon S.S., Midura T.F., Damus K., Thompson B., Wood R.M., Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism // J Pediatr. 1979. Vol. 94, N2. P. 331-336.
6. Иванова Л.А., Гарас М.Н., Болтенков В.Л., Гук Л.І., Випадок харчового ботулізму в підлітків // Актуальна інфектологія. 2015. №3 (8). С. 70-72.
7. Трихліб В.І., Палатна Л.О., Виговська О.В., Трохимович Л.П., Арсентьева Н.В. Ботулізм: особливо сучасного. Випадки з практики // Актуальна інфектологія. 2015. №4 (9). С. 88-93.
8. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. К вопросу о дифференциальной диагностике ботулизма у детей // Детская медицина Северо-запада. 2011. Т. 2, №1. С. 31-34.
9. Клишина Е. И., Амбалов Ю. М. Клинико-правовые аспекты ошибочных действий врачей при распознавании и лечении ботулизма // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2006. №S24. С. 174-175.
10. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма // Архив внутренней медицины. 2019. Т. 9, №4. С. 253-259.
11. Сулейжан Б.Ж. Ботулизм и его предупреждение // Вестник АГИУВ. 2011. №1. С. 66-67.
12. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 532 с.

13.Шмитт К.К., Мейсик К.С., О'Бразн А.Д. Бактериальные токсины: друзья или враги // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, №1. С. 4-15.

14.Справочник по инфекционным болезням у детей / под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: СпецЛит, 2013. 15 с.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОКЛЮША НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Антонова М.Н.

Кафедра инфекционных болезней

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н. А.Л. Айнетдинова

CURRENT CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PERTUSSIS

Antonova M.N.

Department of Infectious Diseases

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MMD, PhD A.L. Ainetdinova

Введение

Коклюш – одна из наиболее распространенных «управляемых» инфекций, регистрируемая в мире (ВОЗ). Несмотря на наличие специфической профилактики, коклюшная инфекция остается актуальной проблемой инфектологии, регистрируется в различных возрастных группах как у детей, так и у взрослых. Массовая плановая вакцинация против коклюшной инфекции привела к значительному снижению заболеваемости, а также к снижению смертности в детской популяции. Однако, несмотря на значительный охват иммунизацией населения (около 97%), в России наблюдается сохранение заболеваемости коклюшем [1].

Коклюш – это острая антропонозная инфекция, вызванная *B. pertussis*, основным проявлением которой является приступообразный кашель. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн. человек и умирает около 1 млн. детей, преимущественно в возрасте до одного года жизни [2]. Отмечается рост заболеваемости коклюшем в РФ, так в 2017 году показатель заболеваемости составлял 3,7 на 100 тыс. населения, у детей до 17 лет – 18 на 100 тыс. населения, в 2018 году заболеваемость увеличилась вдвое – 7,10 на 100 тыс. населения, у детей до 17 лет – 34 на 100 тыс. населения. При этом, большинство пациентов были привиты против коклюшной инфекции (67 %) [3]. Исследователи связывают рост показателей заболеваемости с

изменением антигенной структуры возбудителя, непродолжительностью поствакцинального иммунитета, снижением охвата вакцинацией в связи с активным антипрививочным движением, использованием более чувствительных методов лабораторной диагностики [4].

Типичная клиническая картина коклюшной инфекции проявляется приступообразным кашлем с репризами. У детей первых месяцев жизни болезнь протекает тяжело с высоким риском развития жизнеугрожающих специфических и неспецифических осложнений и резидуальных последствий в исходе заболевания, возможным летальным исходом [5]. Вовлечение на современном этапе в эпидемический процесс вакцинированных, среди которых школьники и взрослые, приводит к развитию у них атипичных форм коклюша. Так, единственным признаком заболевания у этой когорты пациентов может быть только нехарактерный стойкий кашель, что нередко обуславливает позднюю диагностику заболевания, когда такое течение инфекции принимается за признаки других респираторных болезней с похожей клинической симптоматикой – острый бронхит, ОРВИ, пневмония [1].

Целью исследования явилось изучение эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения коклюшной инфекции на современном этапе у детей раннего возраста – до 1 года жизни, у пациентов более старшего возраста, а также сравнение клинико-лабораторных особенностей коклюшной инфекции у привитых и не привитых.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 64 историй болезни детей и взрослых, находящихся на лечении в ГАУЗ КО КОКИБ, страдающих коклюшем. Диагноз подтверждали клинико-эпидемиологически, с учетом данных гемограммы, культурального метода, обнаружения специфических антител класса М при проведении ИФА диагностики, детекции ДНК возбудителя в глоточной слизи при ПЦР. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 и построения таблицы данных в Microsoft Excel 2013. Для анализа использовался критерий хи-квадрат Пирсона

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на группы – группа 1 – не вакцинированные (38 человек) и группа 2 – вакцинированные (26 человек) против коклюша.

Анализ возрастной структуры пациентов показал, что все дети до года – 13 человек, из них – 11 детей первого полугодия жизни находились среди не привитых. Это объясняется сроками начала вакцинации против коклюша в нашей стране согласно национальному календарю. 23,08% (6 человек) не

привитых были в возрасте от 1 года до 3 лет, 11,54% (3 человека) – в возрасте от 4 до 6 лет, от 7 лет и старше – 23,08% (6 человек). Дети старше года оказались не вакцинированы от коклюшной инфекции в связи с отказом родителей. Среди вакцинированных против коклюшной инфекции большинство пациентов было в возрасте 7-14 лет (52,6%), старшие дети и взрослые составили – 23,7% ($p=0,019$).

Контакт с длительно кашляющими был у 80,8% пациентов в 1 группе и у 73,7% пациентов во 2 группе ($p=0,512$). При этом 43,75% случаев заболеваний от общего числа пациентов имели семейный характер (болели 2-3 человека в семье, в том числе родители).

Более трети пациентов 1 группы поступали на стационарное лечение в первые две недели заболевания, что было связано с тяжестью клинической картины, наличием осложнений. Большинство заболевших в группе 2 госпитализированы позже 21 дня от начала заболевания (39,5% - $p=0,039$).

Значимо чаще пациенты обеих групп обращались за медицинской помощью в летний период времени (43,8%), реже – в осенне-весенний период (28,1% и 18,8% соответственно) – $p=0,094$

Случаи коклюша у не вакцинированных в 73,1% возникали у детей, которые не посещали какое-либо организованное детское учреждение ($p<0,001$), что связано с преобладанием в данной группе пациентов до 1 года. У вакцинированных детей 52,6% случаев коклюша возникали у школьников ($p=0,034$), что типично для описываемого современного эпидемиологического процесса коклюшной инфекции.

93,75% пациентов имели среднюю степень тяжести заболевания, а 7,7% - тяжелую степень. Все пациенты, переносящие заболевание в тяжелой степени, наблюдались в группе 1, это дети первого полугодия жизни ($p=0,347$).

Катаральный период у не привитых пациентов длился в среднем 5-8 дней (69,2% пациентов). У не привитых пациентов при типичном течении заболевания катаральный период продолжался до 10- 12 дней.

Чаще всего период спазматического кашля длился более 4 недель (65,4%) у пациентов 1 группы, а 70% привитых детей имели короткий период спазматического кашля – 2-3 недели ($p=0,026$). Было отмечено также, что чем длиннее был катаральный период, тем короче период спазматического кашля, и наоборот – чем короче продромальный период, тем длиннее период спазматического кашля.

Стертое или атипичное течение заболевания наблюдалось у половины пациентов от общего числа заболевших, в подавляющем числе случаев это были привитые пациенты (73, 80%), но каждый четвертый не привитой так же имел атипичное течение.

Типичные симптомы коклюша, такие как, рвота на фоне кашля и ночные приступы спазматического кашля имели более половины всех пациентов. У не привитых рвоту регистрировали в 65,4%, ночные приступы кашля – в 53,9% случаев, в то время как во 2 группе – рвота была у 55,3% пациентов ($p=0,419$), а ночной кашель - у 47,4% ($p=0,611$).

У трети пациентов наблюдали осложненное течение заболевания: бактериальную пневмонию, связанную с вторичной микрофлорой (9,4%), апноэ (20,3%), судорожный синдром (1,6%), коклюшную энцефалопатию (4,7%), изменения характера стула (4,7%).

Не привитые пациенты значимо чаще имели осложнения коклюша (42,3% - $p=0,037$). Пневмонию регистрировали у 11,5% пациентов 1 группы, апноэ – у каждого третьего ($p=0,003$), коклюшную энцефалопатию и изменения стула - по 7,7% ($p=0,347$). Вакцинированные пациенты имели осложнения в 18,4% случаев, из них пневмонию и апноэ по 7,9%, остальные осложнения имели место в единичных случаях от числа привитых.

У трети пациентов регистрировали типичные изменения гемограммы – лейкоцитоз лимфоцитарного характера, все эти пациенты из 1 группы. У отдельных пациентов первого полугодия жизни наблюдали гиперлейкоцитоз до 50 тыс. Чем тяжелее клинически протекало заболевание, тем более выраженные гематологические изменения имелись у пациентов. Во 2 группе пациентов типичных для коклюшной инфекции показателей гемограммы не регистрировали.

Бактериологического подтверждения коклюшной инфекции не получали у 98% пациентов, что связывали с поздней госпитализацией пациентов и проводимыми курсами антибиотикотерапии на догоспитальном этапе. Отмечено, что у трети детей первого полугодия жизни, страдающих коклюшом, специфические Ig M обнаруживали достаточно поздно, только на 3-4 неделе периода спазматического кашля.

Обсуждение

В настоящее время в РФ отмечается рост заболеваемости коклюшом, несмотря на широкий охват детей вакцинацией. В связи с особенностями отечественного вакцинального календаря подвержены заболеванию дети и взрослые, вакцинированные против коклюшной инфекции. Наблюдали и «семейный» характер заболевания. У привитых пациентов с атипичным течением заболевания регистрировали позднюю диагностику инфекции.

Среди наблюдаемых нами пациентов старше года, не привитых от коклюша, отмечено, что отсутствие вакцинации было связано с отказами родителей, а не с медицинскими противопоказаниями.

Коклюш у детей первого полугодия жизни протекал тяжело, с длительным периодом спазматического кашля, с развитием

жизнеугрожающих осложнений, выраженными гематологическими изменениями. У детей первого полугодия жизни регистрировали поздний антительный ответ на коклюшную инфекцию, что соответствовало литературным данным. В общем, отмечено более тяжелое течение заболевания в когорте не вакцинированных пациентов.

У привитых пациентов значительно чаще регистрировали атипичное течение заболевания, без формирования спазматического кашля, типичное легкое или среднетяжелое течение с достоверно реже встречающимися осложнениями.

Выводы

Таким образом, с учетом современных клинико-эпидемиологических особенностей коклюшной инфекции оптимальным решением проблемы станет изменение схемы вакцинации в РФ с добавлением дополнительной ревакцинации в возрасте 6-7 лет; популяризация вакцинопрофилактики и санитарное просвещение населения о важности своевременного проведения профилактических прививок, а также включение вакцинации от коклюшной инфекции в прегравидарную подготовку женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С., Панасенко Л.М., Михайленко М.А., Помогаева А. П. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики коклюша на современном этапе // Лечащий врач. 2019. №1. С. 14-19.
2. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Коклюш на современном этапе // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, №2. С. 25-29.
3. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с.
4. Вакцины против коклюша: Документ по позиции ВОЗ // Еженедельный Эпидемиологический Бюллетень. 2010. №40. С. 385-400.
5. Паньков А.С., Денисюк Н.Б., Кайкова О.В. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей г. Оренбурга // Медицинский альманах. 2016. №2(42). С. 74-76.

ОБМЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ПНЕВМОНИИ

Ахмедова М.М., Расулова Н.А.

*Кафедра педиатрии Факультета последипломного образования
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан*

Научный руководитель – д.м.н., доцент Р.Х. Шарипов

METABOLIC NEPHROPATHIES IN YOUNG CHILDREN WITH PNEUMONIA

Akhmedova M.M., Rasulova N.A.

*Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education
Samarkand State Medical Institute*

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor R.K. Sharipov

Актуальность. Заболевания почек у детей являются распространенной патологией от 16.6 до 54:1000 детской популяции и в силу частоты латентного течения, склонности к хронизации представляет собой актуальную проблему современной педиатрии. Широкое внедрение в клиническую нефрологию клиничко-генетических и биохимических методов исследования позволило установить изменение их нозологической структуры, учащение мультифакториально обусловленных клинических форм [3]. Так, по данным эпидемиологических исследований преобладающими в структуре нефропатии (34-40%) [1] являются нефропатии обменного генеза в т.ч. 10-19% оксалатные, 14-29% уратные нефропатии. При этом почечная патология манифестируется и устанавливается в связи с патологией органов дыхания - среди новорожденных, находящихся в отделении патологии новорожденных 34,2% [5], среди детей раннего возраста, находящихся на лечении по поводу различных бронхолегочных заболеваний 17-35%, а при стафилококковых инфекциях 78,6%. Более того, после ликвидации основного заболевания от 24,2 до 31,5 % детей выписываются с остаточным мочевым синдромом [2]. В свете сказанного становится ясным, что существующие представления о мочевоом синдроме у детей раннего возраста, при наиболее распространенной в данном возрасте бронхолегочной патологии как о преходящем состоянии ("инфекционная почка", "токсическая почка", "токсико-инфекционная почка") таит в себе значительную угрозу здоровью растущего организма. Существует несколько причин: во-первых, известно, что развитие токсических состояний вообще у детей раннего возраста (в т.ч. обуславливающих поражение почек) явление не случайное и в их развитии существенное значение играют токсикозы беременных, наличие наследственных нарушений обмена веществ, отягощенная нефропатиями наследственность, во-вторых, именно такое начальное проявление типично для большинства наследственных, дизметаболических и врожденных заболеваний почек, имеющих наиболее серьезный прогноз [2,6]. На практике даже многократные эпизоды мочевого синдрома на фоне различных интеркуррентных заболеваний до настоящего времени продолжают оцениваться в качестве инфекционной или токсической почки. Между тем, современные методы обследования детей и родственников, широким внедрением в нефрологическую практику

генетических и биохимических методов исследования позволяют уточнить метаболические нарушения, обуславливающие поражение почек с трудно дифференцируемым мочевым синдромом [4].

Материал и методы: Функции клубочкового аппарата оценивались по клиренсу эндогенного на Van Slayke.

О состоянии канальцевых функций почек судили по осмолярности мочи криоскопическим методом на аппарате ОМК Щ-01, титруемых кислот по И. Тодорову (1963).

Содержание мочевой кислоты в суточной моче определяли по методу Мюллера-Зейферта, основанному на колориметрическом определении мочевой кислоты с фосфорновольфрамовым реактивом Фолина.

Количественное определение оксалатов в моче проводилось по Н.В. Дмитриевой (1966), а суточное выделение уратов с мочой применяли метод Гопкинса в описании О.В. Травиной (1955).

Результаты: Нами изучены парциальные функции почек у 121 больных с пневмонией, имеющих дизметаболические нефропатий (ДЗМН) и 20 больных пневмонией без дизметаболических нефропатий (ДЗМН). У всех больных с пневмонией отмечалась тенденция к снижению суточного диуреза, а у больных пневмонией с ДЗМН нарушениями достоверно снижалось до $0,37 \pm 0,013$ по сравнению со здоровыми детьми $0,450 \pm 0,038$ ($p < 0,001$) и у больных пневмонией без ДЗМН $0,430 \pm 0,021$ ($p < 0,05$). Снижение клубочковой фильтрации обнаружено у больных пневмонией с ДЗМН до $0,97 \pm 0,17$ мл/сек ($p < 0,05$), что, по-видимому, связано с гемодинамическими нарушениями на фоне инфекционно-токсического поражения легких, гипертермии, микроциркуляторных расстройств.

Выявлено значительное снижение экскреции аммиака у больных пневмонией с ДЗМН до $9,0 \pm 1,18$ ммоль/с по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$) и у детей с пневмонией без ДЗМН $42,0 \pm 1,2$ ($p < 0,05$).

Значительное увеличение экскреции оксалатов с мочой выявлено у детей пневмонией с ДЗМН до $244,0 \pm 1,8$ мкмоль/с по сравнению со здоровыми детьми $110,0 \pm 10,5$ ($p < 0,001$), и с группой детей пневмонией без ДЗМН $130,0 \pm 11,5$ ($p < 0,05$).

У больных пневмонией с ДЗМН отмечалось почти двухкратное возрастание экскреции уратов и мочевой кислоты, соответственно $6,9 \pm 0,22$ ммоль/с и $6,64 \pm 0,36$ ммоль/с по сравнению с показателями у здоровых детей ($p < 0,001$) и детей с пневмонией без ДЗМН $3,18 \pm 0,20$ ($p < 0,05$) и $5,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Уменьшение экскреции титруемых кислот до $23,37 \pm 4,25$ ммоль/с по сравнению с показателями у здоровых детей $51,0 \pm 2,8$ ммоль/с ($p < 0,001$) и у детей с пневмонией без ДЗМН $48,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$).

Изучение парциальных функций почек в зависимости от нозологических форм дизметаболических нефропатий проведено у детей больных пневмонией с обменными нарушениями.

Суточная экскреция аммиака значительно снижалась при дизметаболическом ИН $23,6 \pm 3,9$ ммоль/с ($p < 0,05$) и МКБ $29,6 \pm 3,2$ ммоль/с ($p < 0,05$) и при ПН $33,8 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее выраженное снижение экскреции титруемых кислот отмечалось при ИН $19,2 \pm 7,9$ ммоль/с $1,73$ м, ($p < 0,05$) и при ПН и МКБ составило соответственно $24,7 \pm 3,85$ ммоль/с и $26,2 \pm 4,7$ ммоль/с ($p < 0,01$).

Наиболее высоким показателем осмолярности мочи отмечалось у больных с МКБ $976 \pm 62,6$ ммоль/с ($p < P_1, P_5$), ИН $898 \pm 62,5$ ммоль/с ($p < 0,05$) и ПН $886 \pm 58,74$ ммоль/с ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми детьми $627 \pm 61,7$ ммоль/с.

Увеличение экскреции нефротоксических метаболитов (оксалатов отмечена при ПН $226,0 \pm 23,0$ ммоль/с ($p < 0,05$), МКБ $262,7 \pm 49,8$ ммоль/с ($p < 0,01$), и ИН $243,2 \pm 28,4$ ммоль/с ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми детьми. Экскреция уратов при ПН составило $6,22 \pm 0,52$ ммоль/с, МКБ $8,3 \pm 1,32$ ммоль/с ($p < 0,001$), ИН $6,36 \pm 0,26$ ммоль/с ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми детьми. Экскреция мочевой кислоты наиболее высока у больных при пиелонефрите $7,1 \pm 0,3$ ммоль/с ($p < 0,01$), при МКБ $6,26 \pm 0,53$ ммоль/с ($p < 0,05$) и ИН $6,55 \pm 0,37$ ммоль/с ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми детьми $4,13 \pm 0,21$ ммоль/с.

Обсуждение: Таким образом, снижение функции ацидоаммониогенеза выявлено в группе больных с ИН, по сравнению с больными с ПН и МКБ, что характеризует напряженность компенсаторно-адаптационных возможностей почек по поддержанию кислотно-основного состояния (КОС) организма в условиях тканевой гипоксии, дыхательного и метаболического ацидоза при пневмонии.

Снижение показателей ацидоаммониогенеза у больных пневмонией с ДЗМН свидетельствует о канальцевых почечных дисфункциях вызывающих нарушение адаптационно-компенсаторных функций организма в условиях гипоксии, что усиливает метаболический ацидоз при пневмониях.

Имеющиеся изменения функции ацидоаммониогенеза, связаны с повышением экскреции нефротоксических метаболитов, на фоне наследственный отягощенности семейного анамнеза по обмену МК, оксалатов. Интоксикации, обезвоживание, дыхательная недостаточность и гипоксии на фоне пневмонии, усугубляющее обменные нарушения, приводят к расстройству гомеостатических функции почек.

Соответственно возрастает и опасность нефротоксического действия

уратов и оксалатов на почки. Резкое возрастание концентрации уратов и оксалатов на фоне пневмонии у детей с обменными нарушениями создает угрозу тубулярной обструкции с последующим ухудшением оттока мочи, вплоть до развития почечной недостаточности. Клинически у таких детей отмечались пастозность век, лица, снижения диуреза - до олигоурии.

Учитывая, что у 2/3 больных пневмонией с мочевым синдромом отмечалась наследственная отягощенность по нарушению обмена щавелевой кислоты и мочевой кислоты, что выявлено путем изучения родословных и перекрестного опроса родственников, повышенная экскреция оксалатов и уратов наряду с уратно и оксалатно-кальциевой кристаллурией нами расценена как вторично оксалурия - уратурия, являющаяся результатом наследственной нестабильности цитомембран.

Увеличения экскреции уратов и мочевой кислоты можно связать с усилением катаболических процессов на фоне гипертермии, гипоксии и распадом пуриновых оснований, что вызывает увеличение уровня мочевой кислоты в крови, а оксалурия возможно носит характер, вторичной оксалурии являющейся результатом нестабильности цитомембран почечного эпителия на фоне интоксикации организма, гипоксии, электролитных нарушений, сопровождающих развитие воспалительного процесса в легких.

Таким образом, функциональные нарушения почек свойственны пневмонии у больных пневмонией без ДЗМН концентрация нефротоксических метаболитов (уратов, оксалатов, МК) не достигает величин, оказывающих нефротоксическое действие и по мере проведения направленной терапии пневмонии, диеты и водного режима снижалась концентрация уратов, оксалатов, мочевой кислоты, чему соответствовало исчезновение таких клинических проявлений как пастозность век, лица, нормализация диуреза. В ряде работ показана высокая эффективность комплексного фитонирингового препарата канефрон в лечении и профилактике микробно-воспалительных и дисметаболических процессов мочевыделительной системы (3).

Следует отметить, что у больных нефропатией обменного генеза с наследственной отягощенностью при наложении пневмонии выявляются нарушения парциальных функций почек - олигоурия, снижения показателей ацидоаммония генеза и повышения нефротоксических метаболитов, оксалатов, уратов, мочевой кислоты, тем самым оказывает нефротоксическое действие. Это возможно объясняется нарушением процесса адаптации на клеточном уровне как следствие индивидуальной неадекватной реакции на воздействия стрессового фактора в данном случае инфекции. Повреждение мембранных структур почечных канальцев может привести к вторичным изменениям процессов секреции и реабсорбции в канальцах, вызывая развитие вторичных тубулопатий.

Выводы.

Таким образом, выраженные изменения канальцевых функций почек у детей раннего возраста, больных дизметаболическими нефропатиями, недостаточность их адаптивных реакций в условиях гипоксии и особенно при воздействии инфекции, являясь фактором, влияющим на течение пневмонии, способствуют хронизации патологического процесса в почках и увеличивают риск развития у них интерстициального нефрита, микрокристаллизации, камнеобразования. Лечение в этих случаях без дифференцированной коррекции дизметаболизма, с ориентиром преимущественно лишь на мочевой синдром может привести к стабилизации и хронизации почечного процесса, которые обретают самостоятельную важную медицинскую и социальную значимость.

Литература

1. Ахмедова М.М., Шарипов Р.Х., Расулова Н.А. Дизметаболическая нефропатия: учебно-методическая рекомендация. Самарканд, 2015. 26 с.
2. Гресь А.А., Вощула В.И., Рыбина И.Л., Шлома Л.П. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона // Рецепт. 2006. №3 (47). С. 83-87.
3. Ишкабулов Д.И., Ахмедов Ю.М. Наследственные заболевания почек // В кн.: Нефро-урология у детей. Ташкент, 2008. С. 205-207.
4. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб: «Левша: Санкт-Петербург», 2008. 600 с.
5. Таболин В.А., Вирбицкий В.Н., Чугунова О.А. Диагностическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2000. №3. С. 42-47.
6. Coe F.L., Evan A.P., Worcester E.M. Three Pathways for human kidney stone formation // Urol Res. 2010. Vol. 38, N3. P. 147-160.

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бакиева Э.А., Байбулатова Л.Р.

*Кафедра госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского
Оренбургского государственного медицинского университета, г. Оренбург*
Научный руководитель – к.м.н., ассистент И.Р. Басырова

INTERVENTIONAL METHODS OF TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES

Bakieva E.A., Baibulatova L.R.

R.G. Mezhebovsky Department of Hospital Therapy

Orenburg State Medical University, Orenburg

Supervisor: MD, PhD, Assistant I.R. Basyrova

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии. В частности, каждый год от ССЗ в Европе умирают 4 млн человек, из которых 1 млн приходится на Россию. Одним из важных показателей в структуре смертности населения от всех причин является доля умерших от ССЗ, которая в Российской Федерации составляла 55,9%, тогда как в Европе — 47% [1].

Интервенционная кардиология — это медицинская отрасль, основу которой составляют кардиология, рентгенология и кардиохирургия. Интервенционная кардиология предусматривает диагностику и лечение путем эндоваскулярного вмешательства.

Цель — ознакомиться с интервенционными методами лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Обзор и анализ научной литературы по данной теме.

Результаты и обсуждение

Интервенционная кардиология включает несколько направлений:

- 1) эндоваскулярная хирургия дефектов и заболеваний сердца;
- 2) рентгеноэндоваскулярная диагностика сердечных болезней;
- 3) интервенционная аритмология и электрофизиология;
- 4) рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемии сердца (коронарных артерий).

Преимущества интервенционной кардиологии: малоинвазивность вмешательства; нет необходимости в применении общего наркоза, плохо влияющего на организм человека; находиться в стационаре нужно всего несколько дней, после чего пациент выписывается и может возвращаться к обычной жизни; короткий реабилитационный период по сравнению с традиционным хирургическим методом; меньшая продолжительность операции.

Интервенционная кардиология сердца обеспечивает высокую точность обследования его полости, динамики давления, врожденных и приобретенных дефектов, клапанного аппарата [2].

1) Эндоваскулярным называют лечение, которое не требует хирургического полостного вмешательства. Операцию выполняют с помощью специального устройства, которое называется окклюдер.

Эндоваскулярное лечение подходит большей части пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки. Операцию можно проводить для детей, если они достигли веса в 5 кг – у тех, кто меньше, недостаточный просвет сосудов. Если позволяет состояние пациента, то процедуру лучше провести как можно быстрее. Для детей рекомендованный интервал – от 1 года до 3 [3].

Для проведения манипуляций требуется рентгенооперационная – это стерильное помещение, оснащенное специальным оборудованием для контроля над манипуляциями хирурга. Окклюдер – это устройство, которое раскрывается и выполняет функцию заплатки. Его помещают в катетер, который проводят к сердцу через крупный сосуд. Таким образом, не требуется никаких разрезов или повреждений. Достаточно одного прокола в месте введения катетера – обычно это бедро или верхняя конечность. Правильно установленный окклюдер перекрывает патологический сброс крови из одного желудочка в другой. Если он установлен неправильно или смещается после операции, достаточно повторить все манипуляции снова и установить его в нужное положение.

Продолжительность процедуры – не более 2-3 часов. Длительная госпитализация не требуется – достаточно наблюдения в течение суток в палате интенсивной терапии. Еще через 24 часа пациента выписывают из больницы. После этого требуются регулярные консультации у кардиолога и проведение контрольно-диагностических мероприятий для того, чтобы убедиться, что окклюдер не смещается. Осложнения случаются крайне редко, большая часть приходится на первые сутки [4].

Эмболизация - закупорка сосуда специальными веществами и приспособлениями (жидкие склерозанты, пластиковые частицы, спирали). Такое вмешательство применяется для остановки внутренних кровотечений (желудочных, маточных, геморроидальных и др.), прекращения кровоснабжения опухолей (гемангиомы, фибромиомы матки), устранение патологического (нежелательного) кровотока (ангиодисплазии, аневризмы и пр.).

Эмболизация проводится через катетер, установленный в необходимом сосуде, и позволяет целенаправленно выключить из кровообращения

пораженную часть тела или органа без применения открытого хирургического вмешательства.

Установка кава-фильтра – процедура, позволяющая предотвратить тяжелое, зачастую смертельное осложнение заболеваний вен нижних конечностей - тромбоэмболию легочной артерии (попадание тромба из вен нижних конечностей через сердце в легкие). В полую вену через катетер устанавливается специальное устройство – кава-фильтр, который улавливает и удерживает оторвавшиеся тромбы, не давая им попасть в сердце и легкие [3].

2) К рентгенэндоваскулярным методам относят хирургические методы лечения, при которых грудная клетка не вскрывается и открытой операции на сердце не производится. Все хирургические вмешательства осуществляются щадящими методами через сосуды и внутри сосудов. Для того, чтобы увидеть результат оперативного вмешательства внутри сосуда, применяется рентгеновское оборудование и все действия хирурга производятся под контролем изображения на экране рентгеновского аппарата. К этим хирургическим методам лечения ишемической болезни сердца относится чрезкожная внутрисосудистая ангиопластика. Метод позволяет увеличить просвет артерии, который сужен атеросклеротической бляшкой, развившейся в этом месте [5].

Чрезкожная внутрисосудистая ангиопластика используется уже более 20 лет. Такая операция производится:

1. Если поражен один или два сосуда, а остальные артерии сердца находятся в хорошем состоянии
2. При стенокардии, плохо поддающейся медикаментозному лечению
3. Если признаки ишемии (недостаточности кровоснабжения) сердца доказаны при исследованиях сердца
4. У больных со стенокардией, у которых высокий риск большого оперативного вмешательства
5. Повторная стенокардия после инфаркта миокарда.

Баллонная ангиопластика противопоказана, если у больного имеется множественное поражение артерий или атеросклеротическая бляшка небольшая и занимает менее 50% просвета сосуда, а также, если при наличии болей в сердце инструментальными методами исследования недостаточность кровоснабжения сердечной мышцы не доказана [6].

При планировании операции важную роль имеют данные коронарной ангиографии. Это исследование сосудов сердца при помощи контрастных веществ. Коронароангиография указывает точное местоположение атеросклеротической бляшки и помогает определить тактику оперативного вмешательства.

Есть несколько видов внутрисосудистой ангиопластики:

- баллонная дилатация (расширение)
- ротабляция
- лазерная деструкция атеросклеротической бляшки.

Но на сегодняшний день чаще всего используется баллонная ангиопластика. Для выполнения баллонной ангиопластики используются специальные баллонные катетеры диаметром от 1,5 до 4 мм, выдерживающие давление до 15 атмосфер. Операция производится через бедренную артерию. Баллон заполняется контрастным веществом для того, чтобы положение баллона и результат его применения можно было увидеть при рентгеновском контроле операции. Через бедренную артерию катетер с баллоном проводят под рентгеновским контролем к сердцу, вводят в нужную артерию и в месте сужения сосуда раздувают. Время раздувания баллона от 15 секунд до 2 минут. При этом бляшка на стенке сосуда сдавливается и расплющивается, что приводит к увеличению просвета сосуда. Постоянно осуществляется контроль по электрокардиограмме, чтобы при раздувании баллона не возникло недостаточности кровоснабжения в мышце, питаемой этим сосудом. Баллон могут раздувать несколько раз до тех пор, пока просвет сосуда не увеличивается на 70%. Если таких сосудов несколько, из них выбирается сосуд с большей степенью сужения [7].

Результаты лечения хорошие. Смертность при баллонной ангиопластике от 0,2 до 1,5%.

Если просвет сосуда перекрыт полностью, то применяется ротационная атерэктомия (удаление атеросклеротической бляшки) с помощью ротаблятора. Это метод с применением специального бура, покрытого алмазными кристаллами. При помощи такого бура разрушают атеросклеротическую бляшку и восстанавливают просвет сосуда. Операция бывает успешной в 50-65% случаев. При полном перекрытии просвета сосуда используется и метод внутрисосудистой экстракционной атерэктомии. При этом используется специальный катетер из двух систем - режущей и аспирационной. Последняя связана с вакуумной приставкой, позволяющей удалять фрагменты атеросклеротической бляшки.

Кроме этого, используются и различные лазерные технологии. Это деструкция атеросклеротической бляшки с использованием пульсирующего силового гранатового лазера, комбинация баллонной ангиопластики с одновременным воздействием лазерного облучения на стенку сосуда [8].

3) Наиболее распространенная аритмия, которая по праву считается эпидемией XXI века и является сложной социальной проблемой — это фибрилляция предсердий (ФП).

Абляция ФП — наиболее динамично развивающаяся область современной аритмологии. Изоляция лёгочных вен является ключевым моментом в абляции пароксизмальной и персистирующей ФП.

Для выполнения эффективной изоляции патологической предсердной активности оператору крайне важна точная визуализация устьев ЛВ и других предсердных структур. Анатомия впадения ЛВ может широко варьировать, с образованием коллекторов, аномальных впадений основных и добавочных ветвей и т. д. «Золотой стандарт» предоперационного обследования — выполнение КТ или МРТ с контрастированием.

Радиочастотная абляция (РЧА) — использование переменного электрического тока сверхвысокой частоты. Это наиболее изученный вид энергии, применяемой для выполнения абляций тахиаритмий. Энергия

доставляется к тканям сердца при помощи управляемого катетера, трансмуральная деструкция происходит при температуре 50-60 °С. РЧА — наиболее часто применяемая катетерная методика в интервенционном лечении аритмий [6].

Навигационные ЭФИ системы позволяют выполнить абляцию аритмии, ориентируясь на сформированную трехмерную реконструкцию. Позволяют наглядно воссоздать картину распространения электрических фронтов в сердце, применяется при абляции фибрилляции предсердий, инцизионных и других сложных тахикардий.

Используются специальные навигационные катетеры, положение которых определяется в магнитном поле, создаваемом вокруг тела пациента эмиттером поля. Изображения, полученные при КТ или МРТ, могут быть интегрированы в сформированные во время процедуры трехмерные реконструкции, повышая их точность.

Последнее поколение навигационных катетеров — катетеры с возможностью определения давления на ткань, что позволяет улучшить контакт катетера со стенкой предсердия для создания трансмуральной изоляции [9].

Метод криоабляции используется сравнительно недавно. Охлаждение тканей сердца производится при помощи жидкого азота, необратимое трансмуральное повреждение происходит при температуре -50 — -80 °С. Охлаждение происходит при помощи управляемого катетера или баллона. Во время баллонной криоабляции важно контролировать полноту окклюзии вены баллоном, что является необходимым условием для формирования циркулярной изоляции ЛВ [8].

Преимущество катетерной криоабляции — возможность криоэппинга (нанесение обратимых электрофизиологических изменений), применяется при

септальных локализациях дополнительных пучков проведения, сложных случаях реципроктных тахикардий и др [7].

Из существующих методов визуализации наиболее точное отображение структур сердца во время аблации предоставляет внутрисердечная эхокардиография (ВСЭхоКГ). Методика дает возможность прямой визуализации катетеров и контроля положения их относительно устьев ЛВ во время радиочастотной аблации, проводить динамический мониторинг полостей сердца для контроля тромбообразования и гемоперикарда, контроль окклюзии легочных вен криобаллоном, безопасно проводить пункции межпредсердной перегородки для доступа в левое предсердие, оценивать нарушения функций клапанов сердца [4].

РЧА ФП может быть выполнена и без использования рентгеноскопии. Эта методика является более сложной, так как отсутствие рентгеноскопической визуализации требует наличия опыта, уверенных мануальных навыков при проведении эндокардиальных электродов в венозном русле и позиционировании их в полостях сердца.

Одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, на долю которого приходится около 15% от всех наджелудочковых тахикардий, является трепетание предсердий (ТП). Эта аритмия также приводит к снижению качества жизни, риск тромбоэмболий сравним с риском при ФП. Электрофизиологические аспекты типичного ТП хорошо изучены. Это предсердная аритмия, реализующаяся по механизму *macro re-entry* с длительностью цикла у взрослых в среднем 230-260 мс.

Трепетание предсердий плохо поддается медикаментозному лечению, с высокой эффективностью купируется созданием блокады проведения в области кавотрикуспидального перешейка при помощи аблации. Для достижения успешной аблации важная роль отводится визуализации кавотрикуспидального перешейка [8].

4) Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это ненасильственная смерть, развившаяся моментально или наступившая в течение одного часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного, в основе которой лежат кардиальные причины. Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это ненасильственная смерть, развившаяся моментально или наступившая в течение одного часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного, в основе которой лежат кардиальные причины [1].

Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) позволило существенно улучшить отдаленные результаты рентгенэндоваскулярного лечения при самых сложных формах поражения коронарного русла. Также

доказана высокая эффективность эндоваскулярного метода в лечении больных с острыми расстройствами коронарного кровоснабжения [7].

При определении показаний к прямой реваскуляризации миокарда – хирургической или рентгенэндоваскулярной – следует принимать во внимание клиническую форму, морфологию поражения коронарных артерий, функциональное состояние миокарда, наличие сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии.

В настоящее время в арсенале специалистов по рентгенэндоваскулярному лечению имеются новейшие технологии, позволяющие рассчитывать на существенное улучшение результатов лечения [6].

Так, использование в исследовании SYNTAX новейших эверолимус-покрытых стентов 2-3-го поколений потенциально позволило бы минимизировать различия между хирургическим и эндоваскулярным методами, включая самые сложные формы поражения. Оптимизация объема вмешательства, сокращение числа имплантируемых стентов позволяют существенно улучшить отдаленные результаты ЧКВ. Больные стабильной ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 35% имеют повышенный риск развития ВСС и могут рассматриваться как кандидаты для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, однако при наличии жизнеспособного миокарда выполнение реваскуляризации может потенциально способствовать улучшению показателей систолической функции ЛЖ, снижению риска развития желудочковых аритмий и, тем самым, профилактике ВСС. Следует особо выделить группу пациентов, реанимированных после ВСС. Пациенты с установленной или вероятной ИБС, выжившие после ВСС, либо имеющие жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, должны в обязательном порядке подвергаться ангиографическому исследованию для оценки состояния коронарных артерий и кардиального риска [5].

Проведение прямой реваскуляризации – АКШ или ЧКВ – безусловно показано выжившим после ВСС, у которых можно подозревать индуцированные ишемией желудочковые нарушения ритма, обусловленные гемодинамически значимым $>70\%$ стенозом крупной эпикардиальной артерии.

За последние десятилетия ЧКВ убедительно доказали свою эффективность в качестве метода первичной реперфузионной терапии у больных с ОИМспST. Наибольшая эффективность эндоваскулярного лечения достигается при выполнении вмешательства в ранние сроки (90-120 минут) от развития ОИМ.

Робот-ассистированные интервенции. Уже сейчас есть положительный опыт в этой сфере. В перспективе возможна не только роботизация основных этапов эндоваскулярных вмешательств, но и дистанционное их выполнение, даже на значительном удалении.

Интерактивная 3D-визуализация, которая позволит врачу планировать операцию, используя объемное изображение анатомии конкретного пациента.

Замещение инвазивных методов диагностики неинвазивными. В ближайшие годы развитие цифровых технологий обработки данных приведет к тому, что информация, получаемая неинвазивным способом, например, КТ-ангиография и КТ-FFR (исследование DECISION), будут не менее или даже более информативны, чем традиционные эндоваскулярные исследования. Это приведет к тому, что внутрисосудистые интервенции будут применяться только для лечения, но не для диагностики [9].

Выводы.

Интервенционная кардиология предусматривает диагностику и лечение путем эндоваскулярного вмешательства, которое в отличие от других медицинских методов является малотравмирующим.

Сегодня этот раздел располагает способами диагностики и лечения большинства пороков развития и заболеваний сердца, также врожденные пороки сердца, стенозы клапанов, септальные дефекты, ишемическую болезнь сердца, нарушения его ритма и проводимости.

Как любая высокотехнологичная специальность, интервенционная кардиология одна из первых готова интегрировать новые цифровые технологии. Перспективы развития интервенционной кардиологии: робот-ассистированные интервенции, интерактивная 3D-визуализация, замещение инвазивных методов диагностики неинвазивными.

Литература

1. Рагозина А.С., Петренко И.В., Урванцева И.А., Горьков А.И., Николаев К.Ю. Оценка уровня кардиомаркеров и функционального состояния миокарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий при применении

нагрузочных доз аторвастатина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7, №1. С. 29-35.

2. Bivona G., Agnello L., Bellia C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring // Clin Biochem. 2018. Vol. 58. P. 1-4. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.04.021

3. Бочаров А.В., Попов Л.В., Виллер А.Г. Сравнение клинической эффективности аортокоронарного шунтирования и баллонной ангиопластики или стентирования коронарных артерий голометаллическими стентами //

Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, №4. С. 119-121. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.27.25.024

4. Кодасбаев А.Т., Сахов О.С., Кулимбет М.Б. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования в интервенционной кардиологии // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018. №3. С. 396-398.

5. Белаш С.А., Барбухатти К.О. Реконструктивные операции при диффузном коронарном атеросклерозе без эндартерэктомии // Инновационная медицина Кубани. 2019. №3 (15). С. 53-60. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-53-61

6. Russo M., Nardi P., Saitto G., Bovio E., Ruvolo G. Focusing on Patient Subcategories: When Could We Expect a Suboptimal Late Result after Coronary Endarterectomy? // Thorac Cardiovasc Surg. 2018. Vol. 66, N6. P. 498-498.

7. Чарчян Э.Р., Герасимов А.Н., Скворцов А.А., Хача-трын З.Р., Пюмпялян А.Г., Исаев Р.М. и др. Аорто-коронарное шунтирование в сочетании с коронарной эндартерэктомией и шунт-пластикой: есть ли различия в раннем послеоперационном периоде? // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 11, №5. С. 53-59.

8. Vafaey H.R., Salehi Omran M.T., Abbaspour S., Ba-nihashe m N., Faghanzadeh Ganji G. Anti-coagulation therapy following coronary endarterectomy in patient with coronary artery bypass graft // Caspian J Intern Med. 2018. Vol. 9, N1. С. 27-31.

ОПИСТОРХОЗ – ПРОБЛЕМА СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Биткина А.А.

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

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

OPISTHORCHIASIS - THE PROBLEM OF THE SIBERIAN REGION

Bitkina A.A.

Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

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

Введение

По оценке Всемирной организации здравоохранения каждый четвертый житель планет поражен паразитами. Основным эндемическим очагом описторхиса является Западная Сибирь. Проблема описторхоза, не смотря на

достигнутые успехи по ее разрешению, до настоящего времени остаётся весьма актуальной. Только в нашей стране насчитывается более 2 млн. человек, пораженных описторхозом, и эта величина имеет тенденцию к росту [6]. По данным «Вектор» в Новосибирской области заболеваемость данным гельминтозом на 100 тысяч населения составляет 148,8 чел., Томской области – 124,1, Тюменской – 95,1, Курганской – 75,3, Омской – 74,24, Кемеровской области – 66,2 чел. [3].

Описторхоз (В66.0 по МКБ-10) – зооантропонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы трематодозов. Путь передачи - пищевой, фактор передачи – рыба семейства карповых. Механизм передачи: фекально-оральный. Первоочередным и доминирующим является симптомокомплексное поражение желчевыводящих путей, печени и поджелудочной железы. Наряду с этим, в процесс вовлекается тонкая и толстая кишка. В острой стадии описторхоз характеризуется аллергическими проявлениями, поражением внутренних органов. Хронический описторхоз (ХО) с современных позиций рассматривается как общее заболевание организма, в котором поражаются все органы и системы [2].

Материалы и методы.

Проведен анализ медицинской литературы, отечественных журналов и публикаций о паразите.

Результаты и их обсуждения.

Клиническая картина описторхоза вариабельна от латентного течения до ярко выраженных симптомов [3].

Острый описторхоз (ОО) протекает не только как ярко выраженное заболевание с токсико-аллергическими проявлениями, но и может иметь скрытую клиническую картину. По мнению эпидемиологов, латентные и стертые формы острого описторхоза доминируют у коренного населения (аборигенов) и проживающих в течение нескольких поколений местных жителей эндемичных районов [3]. Такой вариант течения данного паразитоза обуславливается формированием у коренных жителей иммунологической толерантности к антигенам описторхисов. Пациенты с этими формами описторхоза обычно не предъявляют жалоб, и заболевание является случайной находкой.

Клинически выраженный описторхоз имеет 2-3 недельный инкубационный период. У большинства пациентов с описторхозом регистрируется повышение температуры тела. Лихорадка может быть длительной до нескольких недель как субфебрильная и фебрильная [3]. Помимо этого, у больных наблюдается выраженный интоксикационный синдром: слабость, озноб, потливость, снижение аппетита. Артралгии и миалгии являются частой жалобой у больных с острым течением описторхоза.

В первые дни заболевания появляется уртикарная, мелкоточечная, макулопапулезная, розеолезная сыпь, сохраняющаяся до 10 дней. При тяжелом течении острого описторхоза (10–20% больных) выделяют тифоподобный, гепатохолангитический, гастроэнтероколитический варианты и вариант с преимущественным поражением легких по типу астмоидного бронхита с мигрирующими пневмоническими очагами [8].

Самым частым проявлением является гепатобилиарный синдром: боли в правом подреберье, иррадиирующие в лопатку и подключичную область справа, нередко возникает желтуха и зуд. Наблюдаются симптомы диспепсического характера (тошнота, рвота, изжога). При осмотре печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги и болезненна при пальпации. В ряде случаев выявляются положительные пузырьные симптомы Ортнера, Кера, Мюсси [3]. Язык больных обложен белым налетом, печень увеличена, пальпация толстой кишки болезненна [4]. Жалобы на боли в эпигастрии, нередко описываемые больными как чувство тяжести, дискомфорта, давления, возникающее сразу или после еды по данным Репниковой Р.В. встречаются у 30,0% больных, постоянная тупая ноющая боль - в 11,8% случаев, упорные были в пилорoduоденальной зоне через 3-4 часа после еды, нередко с иррадиацией в спину, правое и левое подреберье наблюдались у 6,8% больных [6].

Бронхолегочной вариант заболевания протекает с катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, эозинофильными инфильтратами в легких, а также проявляется экссудативным плевритом. У пациентов с острым описторхозом могут развиваться тяжелые токсико-аллергические поражения, такие как острый эпидермальный некролиз (синдром Лайела), острое буллезное поражение слизистых и кожи (синдром Стивенса–Джонсона), острый миокардит, отек Квинке, крапивница [4].

Проявления клинически выраженного ХО полиморфны и наблюдаются при некоторых других заболеваниях различной этиологии [4]. Это объясняется тем, что токсическое и сенсибилизирующее воздействие продуктов жизнедеятельности описторхисов на организм инвазированного человека поражает органы и системы, где паразит не локализуется: желудок, двенадцатиперстная кишка, кишечник, сердечно-сосудистая и нервная системы. Важным фактором клинической диагностики описторхозной инвазии является холангит, который отмечается, как правило, у всех зараженных лиц и связан с повреждением стенок внутрипеченочных желчных протоков паразитом [3]. Запущенный ХО с сопутствующим гепатитом запускает развитие абсцессов печени, симптоматически проявляющиеся тяжелой интоксикацией, механическим холестазом, при объективном осмотре отмечается спленомегалия и асцит. При ХО поражается кишечник с клиникой

колита. Наиболее частым симптомом хронического колита (проктосигмоидита) при ХО являлись боли по ходу толстой кишки, преимущественно левой подвздошной области. [5]. По данным автора признаки поражения кишечника проявляются жалобами на периодические боли по всему животу, чаще по ходу толстой кишки, преимущественно схваткообразного характера (30,7%), поясничные ноющие боли в околопупочной области, иррадиирующие и в правую, и в левую подвздошную область. У большинства больных ХО отмечается синдром кишечной диспепсии [5].

По данным литературы, паразитирование описторхисов в протоках поджелудочной железы встречается реже, чем в желчных, это обусловлено не тем, что панкреатический сок для печеночного сосальщика не так благоприятен, как желчный [8]. Псевдоопухоловое поражение головки поджелудочной железы, возникает при нарушении проходимости вирсунгова протока, а также описторхозные кисты этого органа. Наиболее часто панкреатит протекает в виде болевой формы, ведущим признаком которой является боль, локализуемая в эпигастральной области, левом или правом подреберье, реже носящая опоясывающий характер [7]. При поражении центральной нервной системы отмечается ипохондрический, депрессивный, психопатический, психоастенический синдромы.

Осложнениями описторхоза является острый панкреатит, гнойный холангит с возможным образованием абсцессов печени, перфорация желчных протоков и развитие перитонита, при хроническом течении инвазии – рак печени и рак поджелудочной железы [1]

Диагностика описторхоза основывается на эпидемиологическом анамнезе, клинической картине. Так как паразитоз клинически имеет сходство с другими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта различной этиологии, необходимо проведение лабораторных и инструментальных обследований пациентов.

Общий анализ крови: характерной особенностью описторхоза является эозинофилия. В острую фазу заболевания – по типу лейкоцитарной реакции. При ХО эозинофилы находятся в пределах нормальных значений. Согласно клиническим рекомендациям по описторхозу в биохимическом анализе при ОО повышена активность аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в 2-7 раз по сравнению с нормой, холестаз (повышение ГГТ и ЩФ). У больных с ХО повышение аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), диспротеинемия: гипоальбуминемия и гиперглобулинемия, повышение билирубина [7].

При иммуноферментном анализе обнаруживают антитела иммуноглобулины класса G, M в сыворотке крови больных описторхозом [7].

Исследование дуоденального содержимого с целью обнаружения яиц паразита, исследование кала на яйца глистов.

Инструментальная диагностика предусматривает дуоденальное зондирование, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентген органов брюшной полости (по показаниям).

Этиотропное лечение описторхоза (дегельминтизация) назначается и проводится только в стационарных условиях под наблюдением врача. При назначении лечения необходимо учитывать фазу болезни, вариант ее течения с учетом синдромов. Терапия включает 3 этапа: первый этап – базисное патогенетическое лечение. На этом этапе купируют аллергические проявления, воспаление желчевыводящих путей и ЖКТ. А также нормализуют отток из желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы. Необходимо восстановить моторно-кинетическую функцию желчевыделительной системы и провести дезинтоксикационную терапию. Вторым этапом является специфическая химиотерапия, которая проводится под строгим наблюдением лечащего врача. Последний этап — это реабилитация пациентов [7].

Выводы.

Описторхоз – это социальная и медицинская проблема, затронувшая практически все население Сибирского региона из-за особенностей клинического течения с различной симптоматикой и масками заболевания, трудностей диагностики и специфического лечения. А также имеют большое значение путь, механизм и факторы передачи описторхиса.

Литература

1. Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Никольская М.В. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений // Медицинские науки. Обзор литературы. 2018. №4 (48). С 160-172.

2. Белобородова Э.И., Репникова Р.В. Поражение толстой кишки при хроническом описторхозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2004. №3. С. 32-35.

3. Матвеева М.Ю., Офицеров В.И. Медико-биологические особенности описторхоза. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест, 2018. С 2-30.

4. Кузнецова В.Г., Краснова Е.И., Патурина Н.Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста // Лечащий врач. 2013. №6. С. 74-78.

5. Репникова Р.В. К вопросу о поражении проктосигмоидального отдела толстой кишки при хроническом описторхозе // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2001. №1. С. 12-13.

6. Репникова Р.В., Начева Л.В., Рубис И.Р. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при остром и хроническом описторхозе // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 1999. №8. С. 134.

7. Шестакова И.В., Малов И.В., Кузнецова В.Г., Краснова Е.И., Позднякова Л.Л. Описторхоз у взрослых: методические указания. М., 2014. 54 с.

8. Яблоков Д.Д. Описторхоз человека. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1979. 238 с.

9. Sripa B., Kaewkes S., Intapan P.M., Maleewong W., Brindleyet P.J. Food-borne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control // Advances in Parasitology. 2010. Vol. 72. P. 305-350. DOI: 10.1016/S0065- 308X (10)72011-X

СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА (NO) КАК ЗНАЧИМАЯ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА

Буторина Е.В., Уткина Е.В.

Кафедра нормальной физиологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н. Д.Ю. Кувшинов

NITRIC OXIDE (NO) SYSTEM AS SIGNIFICANT STRESS-LIMITING SYSTEM OF THE ORGANISM

Butorina E.V., Utkina E.V.

Department of Normal Physiology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor D.Y. Kuvshinov

Введение

Известно, что стресс-реакция считается необходимым звеном для формирования адаптации организма к окружающей среде. Но при избыточной по интенсивности и длительности стресс-реакции адаптация не формируется, а стресс-реакция становится звеном патогенеза различных повреждений организма и даже может индуцировать развитие ряда неинфекционных заболеваний – от сердечно-сосудистой патологии до иммунодефицитного состояния или и опухолевого роста. С другой стороны, стойкая и долговременная адаптация к действию стрессора является достоверным средством предупреждения повреждающих эффектов стресс-реакции, вызванной не только тем же самым стрессором, но и многими другими факторами (триггерами) [2, 3, 12, 16].

Механизм адаптационной защиты организма представлен стресс-лимитирующей системой, которая активируется в ответ на стрессорное воздействие. Эти механизмы делятся на центральные (нейроны и их медиаторы, ограничивающие секрецию рилизинг-факторов и стресс-гормонов в структурах головного мозга) и локальные (системы, направленные на повышение устойчивости клеточных структур и органов организма к стрессорному повреждению). К центральным стресс-лимитирующим системам относятся такие системы, как ГАМК-ергическая, опиоидергическая, серотонинергическая, а к локальным - антиоксидантная, простагландиновая, аденозинергическая системы, а также система стресс-белков HSP70 [13]. Метаболиты стресс-лимитирующих систем и их синтетические аналоги широко применяются в эксперименте и клинике для предупреждения и ограничения стрессорных повреждений.

В последнее время большое внимание уделяется изучению одной из стресс-лимитирующих систем – системе оксида азота (NO). Оксид азота является универсальным регулятором, принимающим участие практически во всех физиологических процессах, протекающих в организме - как в центральной нервной системе, так и на периферии. Это модулятор межнейронной коммуникации, синаптической пластичности, состояния рецепторов, внутриклеточной передачи сигнала, высвобождения других нейротрансмиттеров [9]. Основными физиологическими мишенями для NO считают растворимую гуанилатциклазу и ADP-риббозилтрансферазу. NO вовлечен в формирование срочной и долговременной адаптации и обладает выраженными защитными свойствами при стрессорных воздействиях [4].

Материалы и методы

Анализ и обобщение данных зарубежной и отечественной научной литературы, посвященной изучению системы оксида азота (NO).

Результаты и их обсуждение

Долгое время оксид азота (NO) был известен как входящий в состав смога и сигаретного дыма загрязнитель атмосферы, разрушитель экологии.

Отношение к роли NO существенно изменилось после открытия R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki (1980), будущих лауреатов Нобелевской премии, показавших, что вазодилататорное действие клеток эндотелия сосудов связано с выделением из этих клеток «релаксирующего фактора». Позднее было доказано, что этот фактор представляет собой NO. В организме животных и человека большинство клеток синтезирует и выделяет NO (хорошо изучена NO-синтазная функция эндотелия, нейронов, макрофагов).

Различные стрессоры, влияющие на организм, могут как увеличивать, так и снижать синтез NO. Увеличение продукции NO чаще выявляется при действии кратковременных или умеренных по интенсивности стрессов

(соответствует стадии мобилизации внутренних ресурсов организма при адекватной стресс-реакции) [7, 11]. В свою очередь, снижение продукции NO чаще происходит при длительных или тяжелых стрессах (соответствует стадии истощения или чрезмерной стресс-реакции) [14]. Некоторые тяжелые стрессорные воздействия (острая гипоксия и иммунные стрессы – липополисахариды, интерлейкины) стимулируют синтез оксида азота.

Возрастание продукции NO при любом стрессе происходит как в структурах головного мозга, так и в периферических органах за счет активации уже имеющегося фермента NO-синтазы (NOS) и/или увеличения образования белка NOS de novo. Так, стресс активирует NOS и усиливает экспрессию её гена в главных органах, ответственных за стресс-реакцию - гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках [11]. В ходе опыта на крысах (после острого стресса - принудительное плавание) уже через 30 минут гистохимически в паравентрикулярном ядре гипоталамуса обнаруживается увеличение числа нейронов с NO-синтазной активностью. Возможно, что при стрессе механизмы усиления синтеза NO связаны с индукцией экспрессии генноиндуцибельной NOS цитокинами и свободными радикалами и активацию конститутивных изоформ NOS - эндотелиальной и нейрональной внутриклеточным кальцием, концентрация которого при стрессе повышается за счет повреждения Ca^{2+} -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума, и/или свободными жирными кислотами, концентрация которых при стрессе также резко возрастает. Также активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и высвобождении катехоламинов из нервных окончаний происходит одновременная активация NO-синтазы, опосредованная α_2 -адренорецепторами [15].

Синтезируемый NO способен ограничить выброс и/или продукцию стресс-гормонов. Благодаря структурной организации (гипофиз получает от гипоталамуса широко разветвленную сеть NO-ергической иннервации; NO-ергические нейроны богато иннервируют мозговое вещество надпочечников, при этом нервные волокна находятся в непосредственном контакте с хромаффинными клетками, которые синтезируют катехоламины, NO эффективно модулирует секрецию основных стресс-гормонов как на центральном, так и периферическом уровне, ограничивая интенсивность стресс-реакции. В головном мозге NO предупреждает избыточную секрецию основных гипофизарных стресс-гормонов (пролактин, лютеинизирующий гормон, гормон роста, рилизинг-фактор кортикотропина и вазопрессин) [10, 17]. Показано, что доноры NO дозозависимо уменьшают подъем концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке в ответ на световой стресс [20].

NO может предупреждать выброс симпатических медиаторов не только на уровне надпочечников, но и на уровне нервных окончаний. Эффективность

подавления высвобождения катехоламинов из пресинаптических мембран может увеличиваться за счет высвобождения NO из тех же самых нервных окончаний. Другой механизм состоит в прямом подавлении высвобождения катехоламинов на пресинаптическом уровне [5]. Также NO препятствует образованию при стрессе язвенных дефектов слизистой оболочки желудка (NO, ограничивая выброс катехоламинов из нервных окончаний, препятствует тем самым нарушение микроциркуляции в слизистой желудка и снижает эффект язвообразования) [20].

В ходе эксперимента на крысах линии Август (обладающих более высоким уровнем синтеза NO и отвечающих на стрессорные воздействия более выраженным усилением его продукции) более устойчивых к стрессорным повреждениям, чем крысы линии Вистар: при иммобилизационном стрессе развивается выраженное поражение желудка у крыс линии Вистар и лишь незначительное – у крыс линии Август. Поведенческие тесты показали, что иммобилизационный стресс приводит к нарушению способности крыс к принятию адекватного решения поставленной задачи. Так, модельная гиперфункция катехоламиновой системы, вызванная L-DOPA (осуществляет стрессорный выброс катехоламинов) доказывала, что крысы Август, которые использовались в качестве модели повышенный уровень NO, устойчивы к стрессорным нарушениям поведения больше, чем крысы Вистар. Более того, крысам Август для достижения такой же степени нарушений поведения, как у крыс Вистар, потребовалась в 1,5 раза большая доза L-DOPA. После устранения различий в уровне NO между крысами Вистар и Август путем блокады NOS поведенческие нарушения у крыс Август оказались более сильными [1].

При избыточной активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы выявляют тахикардию и рост сосудистого тонуса, который при сохранении повышенной симпатической активности может перейти в стойкую гипертензию. В этой ситуации компенсаторное усиление синтеза NO, которое возникает в сердце и мозговом веществе почек в ответ на повышение уровня норадреналина, служит защитным фактором и препятствует развитию гипертензии [19]. Наиболее изучена роль оксида азота в регуляции и поддержании параметров сердечно-сосудистой системы, а также в защитных и других адаптивных реакциях организма. Мощным источником оксида азота считают эндотелий сосудов – эндокринный орган массой около двух килограммов. Стимулирует синтез NO в тканях сердечно-сосудистой системы сдвиги артериального давления и пульсовые колебания кровотока. NO во-первых, он может участвовать в центральных механизмах регуляции артериального давления с помощью угнетения активности прессорного центра; во-вторых, оксид азота коронарного и эндокардиального эндотелия

влияет на продолжительность систолы (сократимость миокарда). Продуцируемый эндотелием оксид азота является одним из наиболее активных гуморальных регуляторов сосудистого тонуса. В экспериментах выявлено, что эндотелий регулирует тонус сосудов, освобождая тем самым ряд сосудосуживающих (эндотелин, тромбоксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$, эндопероксиды и другие) и сосудорасширяющих (простагландин I_2 , натрийуретический пептид С, адреномедуллин и NO) факторов [9, 10, 17, 18]. Оценка вазодилатации (ВД) в 6.00, 11.00 и вечером, перед сном в группе 28 здоровых людей в возрасте 41 года показала, что ВД, зависящая от действия NO, была минимальной в 6.00 и составляла $4,4 \pm 0,7\%$, в 11.00 и вечером – соответственно $7,04 \pm 0,7\%$ и $6,8 \pm 0,8\%$. Возможно, снижение в ранние утренние часы ВД может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию инфарктов миокарда, внезапной смерти и инсультов [цит. по 1].

Сформировавшаяся долговременная адаптация организма к фактору среды характеризуется полным отсутствием стресс-реакции в ответ на очередное воздействие. Биологическое значение стойкой активации стресс-лимитирующей системы в процессе адаптации состоит в том, чтобы без стресс-реакции поддерживать устойчивость организма к действию этого фактора. Механизм увеличения мощности NO-системы при адаптации, по-видимому, зависит от природы адаптирующего фактора. Например, при адаптации к физической нагрузке главная роль, вероятнее всего, принадлежит увеличению скорости кровотока, т.е. напряжения сдвига, которое сопровождает каждый сеанс физической тренировки.

Увеличение напряжения сдвига активирует эндотелиальную NO-синтазу. При дальнейшей тренировке активация NO-синтазы дополняется увеличением экспрессии ее гена. Примерно через две недели после начала адаптации увеличивается экспрессия гена эндотелиальной NO-синтазы, что делает адаптацию более надежной и долговременной [16, 18]. Некоторые стресс-гормоны, в особенности адреналин, прямо индуцируют экспрессию мРНК NO-синтазы. Поскольку стресс-реакция является неотъемлемым компонентом формирования адаптации любого типа, можно думать, что этот последний механизм адаптивного стимулирования NO-системы является наиболее универсальным [12, 16]. Активация NO-системы способствует активации других стресс-лимитирующих систем, что дополнительно усиливает ее антистрессорные и адаптогенные функции. Так, под действием NO увеличивается мощность центральной ГАМК-ергической системы (NO ингибирует ГАМК-трансаминазу и увеличивает концентрацию ГАМК в мозге). Этому способствует совместная локализация ГАМК и NO-синтазы в одних и тех же нейронах. Аналогичным образом NO активирует другую центральную стресс-лимитирующую систему - опиоидергическую,

стимулируя в мозге высвобождение опиоидных пептидов и усиливая действие агонистов опиоидных рецепторов [5, 6, 10]. Также NO стимулирует синтез цитопротекторных простагландинов групп E и I₂ за счет активации циклооксигеназ, увеличивает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов, активирует синтез протекторных стресс-белков HSP70 [13].

В совокупности приведенные примеры свидетельствуют об антистрессорной роли NO, который ограничивает чрезмерную стресс-реакцию и ее повреждающие эффекты на центральном и периферическом уровне. Если это предположение, верно, то увеличение уровня NO, например, путем введения доноров или предшественника NO должно предупреждать, а блокада синтеза NO, напротив - усиливать стрессорные нарушения.

Выводы

Установлено, что NO-система отвечает основным критериям теории Ф.З. Меерсона [2, 3] стресс-лимитирующей системы: 1) система синтеза NO обладает способностью активироваться под действием стресса; 2) NO может ограничивать выброс и/или продукцию стресс-гормонов; 3) NO способен ограничивать стрессорные повреждения организма; 4) NO-система активируется в процессе адаптации к повторным воздействиям факторов среды. Понимание стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов позволит разработать методы предупреждения и устранения стрессорных повреждений организма на основе направленных воздействий эти системы, а также выявить новые пути повышения адаптивных возможностей организма.

Литература

1. Барбараш Н.А., Барбараш О.Л., Кувшинов Д.Ю., Калентьева С.В., Тавлуева Е.В., Якушева Е.Ю. Сердце женщины. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2009. 207 с.
2. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical LTD, 1993. 331 с.
3. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
4. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. 1998. Т. 63, №7. С. 992-1006.
5. Addicks K., Bloch W., Feelisch M. Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission at the prejunctional level // Microscopy Research and Technique. 1994. Vol. 29, №2. P. 161-168.
6. Armstead W.M. Nitric oxide contributes to opioid release from glia during hypoxia // Brain Res. 1998. Vol. 813, №2. P. 398-401. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)01022-1

7. Brann D.W., Bhat G.K., Lamar C.A., Mahesh V.B. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology*. 1997. Vol. 65, №6. P. 385-395. DOI: 10.1159/000127201
8. Dietz N.M., Rivers J.M., Effener S.E., Fix R.T., Warner D.O., Joyner M.J. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans // *J Physiol*. 1994. Vol. 480 (Pt2)(Pt2). P. 361-368. DOI: 10.1113/jphysiol.1994.sp020366
9. Gulati K., Joshi J.C., Ray A. Recent advances in stress research: Focus on nitric oxide // *Eur J Pharmacol*. 2015. Vol. 765. P. 406-414. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.055
10. Karanth S., Lyson K., McCann S.M. Role of nitric oxide in interleukin 2-induced corticotropin-releasing factor release from incubated hypothalamic // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. Vol. 90, №8. P. 3383-3387. DOI: 10.1073/pnas.90.8.3383
11. Kishimoto J., Tsuchiya T., Emson P.C., Nakayama Y. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats // *Brain Res*. 1996. Vol. 720, №1-2. P. 159-171.
12. Lovallo W.R. *Stress and Health: Biological and Psychological Interactions*. 3-nd ed. Thousand Oaks: SAGE Publications, Inc; 2015. 352 p.
13. Malyshev I.Yu., Zenina T.A., Golubeva L.Yu., Saltykova V.A., Manukhina E.B., Mikoyan V.D., et al. NO-dependent mechanisms of adaptation to hypoxia // *Nitric Oxide*. 1999. N3. P. 105-113.
14. Persoons J.H., Schornagel K., Brevé J., Berkenbosch F., Kraal G. Acute stress affects cytokines and nitric oxide production by alveolar macrophages differently // *Am J Resp Crit Care Med*. 1995. Vol. 152, N2. P. 619-624.
15. Sander M., Hansen P.G., Victor R.G. Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide // *Hypertension*. 1995. Vol. 26, N4. P. 691-695.
16. Schneiderman N., Ironson G., Siegel S.D. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants // *Annu Rev Clin Psychol*. 2005. N1. P. 607-628.
17. Szentivanyi M.Jr., Zou A.P., Maeda C.Y., Mattson D.L., Cowley A.W. Increase in renal medullary nitric oxide synthase activity protects from norepinephrine - induced hypertension // *Hypertension*. 2000. Vol. 35, N1(Pt 2). P. 418-423.
18. Tachi K., Goto H., Hayakawa T., Sugiyama S. Prevention of water immersion stress - induced gastric lesions through the enhancement of nitric oxide synthase activity in rats // *Aliment Pharmacol Ther*. 1996. N10. P. 97-103.
19. Uribe R.M., Lee S., Rivier C. Endotoxin stimulates nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus through nitric oxide synthase I:

correlation with hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation // Endocrinology. 1999. Vol. 140, N12. P. 5971-5981.

20. Weidenfeld J., Feldman S., DeKeyser F.G., Ovadia H. Effect of exogenous nitric oxide and inhibitors of nitric oxide synthase on the hypothalamic pituitary adrenal axis responses to neural stimuli // Neuroendocrinology. 1999. Vol. 70, N3. P. 153-159.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦНС И МИКРОЦЕФАЛИЯ КАК ФАКТОРЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ЗИКА

Горелова И.В., Федорова Д.С.

Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

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

MALFORMATIONS OF CNS AND MICROCEPHALY AS FACTORS OF INTRAUTERINE ZIKA VIRUS INFECTION

Gorelova I.V., Fedorova D.S.

Department of Microbiology, Immunology and Virology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

Введение

Вирус Зика – вид вирусов рода *Flavivirus*, переносчиками которых являются комары рода *Aedes*. Вирусы данного рода вызывают у людей заболевание с одноименным названием, которое характеризуется слабо выраженными симптомами и протеканием в легкой форме. В процессе эволюционных изменений вирус приобрел мутации, повлекшие за собой дополнительные осложнения, выражающиеся в развитии микроцефалии у плода. В 2015 году осведомленность общественности о вирусе Зика (ZIKV) выросла в ответ на тревожные статистические данные о младенцах с микроцефалией, рожденных женщинами, которые были инфицированы вирусом во время беременности [16]. В октябре 2019 года в Европе были зарегистрированы первые случаи заражения вирусом Зика, передающимся от комаров на местном уровне [17]. Это вызвало глобальную озабоченность по поводу этих потенциально разрушительных последствий. Вследствие этого вирус Зика в XXI веке стал проблемой, требующей немедленного решения [7]. Это привело к необходимости изучения способов его передачи, клинических проявлений и разработки этиологического лечения.

Материалы и методы. Обобщение научной литературы по теме исследования, анализ и синтез.

Результаты и обсуждение

Данный возбудитель принадлежит к царству *Vira*, семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Основным методом изучения структуры вируса Зика является метод криоэлектронной микроскопии. Вирион имеет $d=50\text{nm}$, икосаэдрическую симметрию. Подобно другим флавивирусам, вирус Зика окружен оболочкой, в составе которой имеется 3 типа белков: Е, М, С. Поверхностные белки Е и М формируют регулярную сферическую оболочку вирусной частицы, а при заражении позволяют вирусу связаться с рецепторами на поверхности клетки и проникнуть внутрь. К белку Е, играющему основную роль в проникновении вируса в клетку, присоединены молекулы олигосахаридов [9, 10].

Отличительной чертой вирионов является высокая термостабильность, благодаря которой сохраняется их регулярная структура даже при 40°C . Это становится возможным в результате наличия характерной сети водородных связей и различных взаимодействий между эктодоменами белка Е.

В центре вирусной частицы располагается одноцепочечная положительная геномная РНК, связанная с капсидными белками С. Попадая в клетку, РНК может напрямую становиться матрицей для синтеза белков вируса.

Помимо трех структурных белков, геном флавивирусов кодирует 7 белков, не входящих в состав вириона (NS1 - 7). Их задача – координировать репликацию вируса внутри клетки и ингибировать иммунный ответ [11].

Вирусные инфекции ZIKV у людей известны с 1947 года. Однако микроцефалия и невропатология, связанные с вирусом Зика, были зарегистрированы лишь недавно. Филогенетический анализ показывает, что современные эпидемические штаммы накопили множественные замены от своего азиатского предка. Результатом данных изменений стала мутация в белке prM - S139N (замена серина на аспарагин [$\text{Ser}^{139} \rightarrow \text{Asn}^{139}$]), возникшая в 2013 году во Французской Полинезии до того, как вирус попал в Бразилию в 2015 году. Это аминокислотное изменение сделало вирус более опасным для нейральных клеток-предшественников и способствовало их апоптозу в антенатальном периоде. Главным последствием данной мутации стало формирование микроцефалии у плода [3].

Внутриутробная инфекция, вызванная вирусом ZIKV, способствует развитию широкого спектра патологий. Это могут быть аномалии развития ЦНС, инфекционные заболевания плода, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, преждевременное прерывание беременности и антенатальная гибель плода.

Инфицирование вирусом Зика характеризуется развитием различных аномалий и патологии у плода на любом сроке беременности, но риск данной патологии, а также мальформации головного мозга достигает максимума именно при заражении в ранние сроки беременности [2].

Микроцефалия – это неонатальная мальформация, при которой возникает существенное уменьшение размеров черепа и головного мозга при нормальных размерах других частей тела. Наиболее надежным способом определения микроцефалии у ребенка является измерение окружности головы через 24 часа после рождения. При этом обнаруживается уменьшение данного параметра до 25-27 см (при норме – 35-37 см) [12].

При этом у детей до года определяются характерные изменения в очертаниях черепа:

- размер мозговой части уменьшен;
- лицевая часть головы имеет обычные размеры, из-за чего возникает диспропорция;
- выпуклые надбровные дуги и наклоненный кзади лоб;
- непропорционально большие уши;
- короткий и широкий нос;
- в затылочной области формируются кожные складки.

С возрастом у некоторых детей диспропорция между лицевой и мозговой частью черепа становится менее заметной [12].

Симптомы микроцефалии при рождении могут отсутствовать, но позднее проявляются эпилепсией, церебральным параличом, умственной недостаточностью [5]. Показано, что

Выраженность когнитивных расстройств у детей с микроцефалией сильно варьирует. Количественно умственные способности определяют как коэффициент интеллекта (КИ, IQ). Для этого разработаны специальные тесты (Стэнфорд-Бине, Айзенка и др). В зависимости от степени нарушения интеллекта в международной классификации болезней (МКБ-10) выделяют следующие формы умственной отсталости:

Легкая – дебильность, коэффициент интеллекта (КИ) 50-69.

Умеренная – легкая имбецильность, КИ 35-49.

Тяжелая – выраженная имбецильность, КИ 20-34.

Глубокая – идиотия, КИ менее 20 [13, 14].

Также микроцефалия может проявляться потерей слуха, поражением органов зрения (атрофия луковицы и патология развития зрительного нерва), возможны нарушения функций костно-мышечной системы по типу артрогрипоза (контрактурой и деформацией конечностей, дисгенезом суставов и мышц, а также фиброзом) [5].

Сроки жизни при микроцефалии прямо коррелируют с тяжестью симптомов. Незначительные нарушения развития существенно не влияют на продолжительность жизни. Закономерно тяжелые неврологические и психические нарушения сокращают ее в среднем до 12-15 лет [15].

Микроцефалию определяет примерно на 10-й неделе беременности с помощью УЗИ. Но для большей достоверности скрининг при помощи УЗИ проводится трижды в течение беременности: 10-15 недель, 20-25 недель, 29-35 недель. При проведении УЗИ в сроки 29-30 недель могут быть выявлены ярко выраженное уменьшение размеров черепа, атрофия мозговой ткани, кальцификаты в лобных долях головного мозга, мозжечке, по периферии желудочков мозга, дисгенезия мозолистого тела, расширение большой цистерны. При этом могут отмечаться асимметрия мозжечка с выраженной односторонней вентрикуломегалией и смещением средней линии, гипоплазия мозговой ткани на пораженной стороне с деструктивными изменениями в базальных ганглиях, агенезия мозолистого тела и дисгенезия/агенезия таламуса, внутриорбитальные кальцификаты, асимметрия размеров глазных яблок [1].

Дополнительным методом диагностики микроцефалии является амниоцентез. Оптимальным временем для его проведения считается 21-я неделя беременности, когда в околоплодных водах вирус ZIKV выявляется методом ПЦР [4].

Этиотропного лечения микроцефалии не существует, поэтому вся помощь больным детям сводится к поддерживающей терапии [6]. Она может включать в себя ЛФК, физиотерапию, массаж и мануальную терапию, гимнастику, сочетающиеся с педагогическими тренингами. Применяют также медикаментозные методы: ноотропные препараты (положительное воздействие на высшие интегративные функции мозга), ангиопротекторы (улучшение микроциркуляции и нормализация реологических свойств крови), противосудорожные препараты, витамины группы В, С и РР. Терапия ограничивается симптоматическим лечением: постельным режимом, обильным питьем, жаропонижающими и болеутоляющими препаратами.

Тенденция к распространению лихорадки Зика и, как следствие, росту числа новорожденных с микроцефалией, приводит к необходимости создания этиотропного лечения и специфической профилактики заболевания. На сегодняшний день такого лечения не существует, но для экстренной вакцинации женщин детородного возраста, включая беременных, разрабатывается 45 кандидатных вакцин.

Выводы

В нашей работе приведены основные сведения о вирусе Зика и подробно рассмотрены вызываемые им пороки развития нервной системы плода.

Наиболее опасным последствием внутриутробного инфицирования является микроцефалия. Данное осложнение возникло в результате замены аминокислоты серин на аспарагин (S139N) в вирусном полипротеине в 2013 году.

На основе систематического обзора литературы было показано, что инфекция, вызванная вирусом Зика во время беременности, является причиной врожденных патологий мозга, таких как микроцефалия, и играет роль «спускового механизма» для возникновения других пороков развития ЦНС у плода, таких как атрофия мозговой ткани, дисгенезия различных отделов головного мозга, нарушений развития органов слуха и зрения. Все вышеперечисленное влечет за собой психические, умственные и физические нарушения, существенно снижающие качество жизни.

В настоящее время главная опасность заболевания выражается в отсутствии его этиологического лечения. Следовательно, необходимо учитывать серьезность сложившейся эпидемиологической ситуации и важность скорейшей разработки вакцины против вируса Зика.

Литература

1. Oliveira Melo A.S., Malinger G., Ximenes R. Intrauterine Zika virus infection causes malformations of the central nervous system and microcephaly // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2016. Vol. 15, N1. P. 77-80.
2. Cauchemez S., Besnard M., Bompard P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia 2013-2015 // Lancet. 2016. Vol. 387, N10033. P. 345-356.
3. Yuan L., Huang X.Y., Liu Z.Y., Zhang F., Zhu X.-L., Yu J.-Y., et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly // Science. 2017. Vol. 358, N17. P. 933-936.
4. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вирус Зика: новый фактор внутриутробного инфицирования плода // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, №6. С. 57-61.
5. Беженарь В.В., Рухляда Н.Н., Резник В.А. Инфекция, вызванная вирусом Зика: связь с микроцефалией у плода // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. 2017. Т. 16, №3. С.40-42.
6. WHO. Director-General briefs Executive Board on Zika situation [Электронный ресурс]. 2016. URL: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/zika-situation/en/> (дата обращения 25.05.2020).
7. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире [Электронный ресурс] / Роспотребнадзор. 2015. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/zika.php> (дата обращения 11.06.2020).

8. Gatherer D. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas // J Gen Virol. 2016. Vol. 97, N2. P. 269-278.
9. Шестакова И.В. Болезнь, вызванная вирусом Зика: новый взгляд на известную болезнь // Инфектология. 2016. Т. 8, №1. С. 5-18.
10. Haddow A.D., Schuh A.J., Yasuda C.Y. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage // PLoS Negl Trop Dis. 2012. Vol. 6, №2. P. 147-152.
11. Faye O., Freire C.C., Iamarino A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century // PLoS Negl Trop Dis. 2014. Vol. 8, №4. P. 263-268.
12. WHO. Zika virus. Microcephaly and Guillain-Barre syndrome. Situation report [Электронный ресурс]. URL:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204491/1/zik> (дата обращения 13.06.2020).
13. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: МКБ-10/УСД-10: Клинические описания и указания по диагностике. СПб.: АДИС, 1994. С. 6-22.
14. Исаев Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков: руководство. СПб.: Речь, 2007. 389 с.
15. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. М.: Практика, 1996. 358 с.
16. Christian K.M., Song H., Ming G. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System // Annual review of neuroscience. 2019. Vol. 42, N3. P. 249-269.
17. Brady O.J., Hay S.I. The first local cases of Zika virus in Europe // The Lancet. 2019. Vol. 394, N10213. P. 1991-1992.

**АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЛАУКОМЫ В РЕСПУБЛИКЕ
КАЗАХСТАН**

Есболатова А.Е.

*Кафедра организации, управления и экономики
фармации и клинической фармации*

*Казахского Национального медицинского университета имени
С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан*

Научный руководитель – к.фарм. наук, профессор А.Р. Шопабаева

ANALYSIS OF MEDICAL-SOCIAL AND EPIDEMIOLOGICAL FACTORS OF GLAUCOMA MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Yesbolatova A.E.

*Department of Organization, Management and Economics
of Pharmacy and Clinical Pharmacy*

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Supervisor: PhD, Professor, A.R. Shopabayeva

Глаукома становится все более актуальной медико-социальной проблемой во всем мире, в том числе и в Республике Казахстан (РК). В настоящее время глаукома по-прежнему занимает лидирующее положение среди причин инвалидности [1,2] и является одним из основных причин необратимой слепоты во всем мире [1,9].

В соответствии с материалами Резолюции Шестьдесят шестой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВОЗ): «Всеобщий доступ к здоровью глаз. Глобальный план действий на 2014-2019гг.» (2013) общей целью государств-членов является сбор фактических данных и их использование для укрепления информационно-разъяснительной деятельности по повышению политической и финансовой приверженности делу сохранения здоровья глаз. Этим определяется актуальность проведения анализа медико-социальных и эпидемиологических аспектов глаукомы для повышения уровня оказания офтальмологической помощи населению. В настоящее время есть множество данных, свидетельствующих о том, что комплексная офтальмологическая помощь должна стать неотъемлемой частью первичной медико-санитарной помощи и работы по развитию систем здравоохранения.

По данным ВОЗ в настоящее время в мире 105 млн. людей больны глаукомой, из них 9,1 млн. лиц, слепых на оба глаза. Глаукома является распространенным глазным заболеванием, часто связанным с повышенным внутриглазным давлением (ВГД), которое затрагивает более 2 миллионов человек в США, и ожидается, что к 2020 году заболеваемость превысит 3 миллиона [4].

Цель исследования – на основе анализа научных публикаций изучить медико-социальные и эпидемиологические аспекты глаукомы в РК.

Результаты и обсуждение.

В мире медицинских ученых глаукому рассматривают как мультифакторное заболевание, в котором различают основные структуры-мишени, факторы риска, а также патогенные факторы. Взаимодействие данных критериев в комплексе приводит к формированию этапов патогенеза, способствующих развитию и течению данной патологии [6,7].

Факторы риска подразделяют как общие системные и локальные. К общим системным относятся расовая принадлежность, пожилой возраст, наследственная предрасположенность, табакокурение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, сосудистые заболевания. К местным локальным факторам риска относят индивидуальные анатомические особенности строения головки зрительного нерва, сосудистых структур глаза, дренажной системы, а также наличие таких сопутствующих заболеваний, как псевдоэксфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, миопия и пресбиопия [6,7,8].

Некоторые авторы так же выделяют так называемые факторы антириска, тормозящие или препятствующие развитию глаукомы, и делят их на анатомические и физиологические. К анатомическим факторам относятся малые размеры диска зрительного нерва и склерального канала, к физиологическим - сохранение функциональной активности цилиарной мышцы и высокие показатели внутриглазной гемодинамики и гидродинамики [6,7,8]. Немаловажное значение в пусковом механизме развития глаукомы играют потенцирующие факторы, такие как блок шлемов канала функционального характера и ухудшение оттока водянистой влаги, вызванное дистрофическими изменениями трабекулярной диафрагмы, а также гипоксию и ишемию головки зрительного нерва.

Кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, артериальная гипертензия и ночная артериальная гипотония, нарушения кровоснабжения головного мозга относятся к факторам риска и занимают значительную роль в развитии, прогрессировании глаукомы [10,11]. Следовательно, изучение эпидемиологии сосудистых заболеваний способствует определению группы риска развития первичной глаукомы [12].

Немаловажное место среди всех видов глауком занимает врожденная глаукома. Встречается относительно редко: 1 случай на 10–20 тыс. новорожденных [14].

Но, несмотря на этот факт, врожденная глаукома на сегодняшний день остается одним из актуальных проблем [14,15]. По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается около 1,5 млн. детей с тяжелыми расстройствами зрения и полностью слепых. На долю врожденной глаукомы приходится 0,1% всей глазной патологии. Учитывая, что до 90% информации от внешнего мира ребенок получает через зрительный анализатор, медико-социальная значимость врожденной глаукомы велика [14,15,16,23,24].

Распространённость вторичных глауком среди других заболеваний глаз выявляется в 2-5% [17]. Отмечены различия в частоте вторичных глауком при разной этиологии заболевания: при повреждениях органа зрения вторичная глаукома встречается в 35-64%, при контузиях – в 43-64%, при ожогах – в

2-16%, при увеитах – в 12-36%, при неоваскуляризации радужки и угла передней камеры – в 6-16%, при витреальном блоке – в 0,6-3%. Заболевание встречается во всех возрастных группах: у детей, подростков, взрослых, пожилых. Преобладающую группу составляют больные в возрасте 18-50 лет, что определяет социальную значимость заболевания [18,19,21,22].

Анализ истории вопроса показывает, что к началу 2009 года по официальным статистическим данным в Казахстане было зарегистрировано 35755 больных глаукомой, в том числе 7360 впервые выявленных. Заболеваемость глаукомой составила 73,6 на 100 тыс. населения. В апреле 2011 года в Казахстане в рамках Госпрограммы «Саламатты Казахстан» стартовал скрининг по выявлению глаукомы, в результате которого выявлено 24 750 случаев глаукомы. Продолжением данной программы является Госпрограмма «Денсаулық», в рамках которой в настоящее время продолжается скрининг на выявление глаукомы. В соответствии с этой программой, каждый житель РК в возрасте 40-70 лет один раз в два года должен пройти бесплатное измерение внутриглазного давления и опрос на наличие факторов риска глаукомы. Далее, при подозрении на глаукому проводится дообследование и уточнение диагноза у специалиста-офтальмолога. Внедрение такой системы ранней диагностики позволило повысить выявляемость глаукомы на 30%.

В настоящее время отмечен рост заболеваемости глаукомой в РК за 15 летний период с 40,0 до 55,3%, также увеличилась в 5 раз доля глаукомы в структуре первичной инвалидности по зрению с 5,9 % до 29,7% [3].

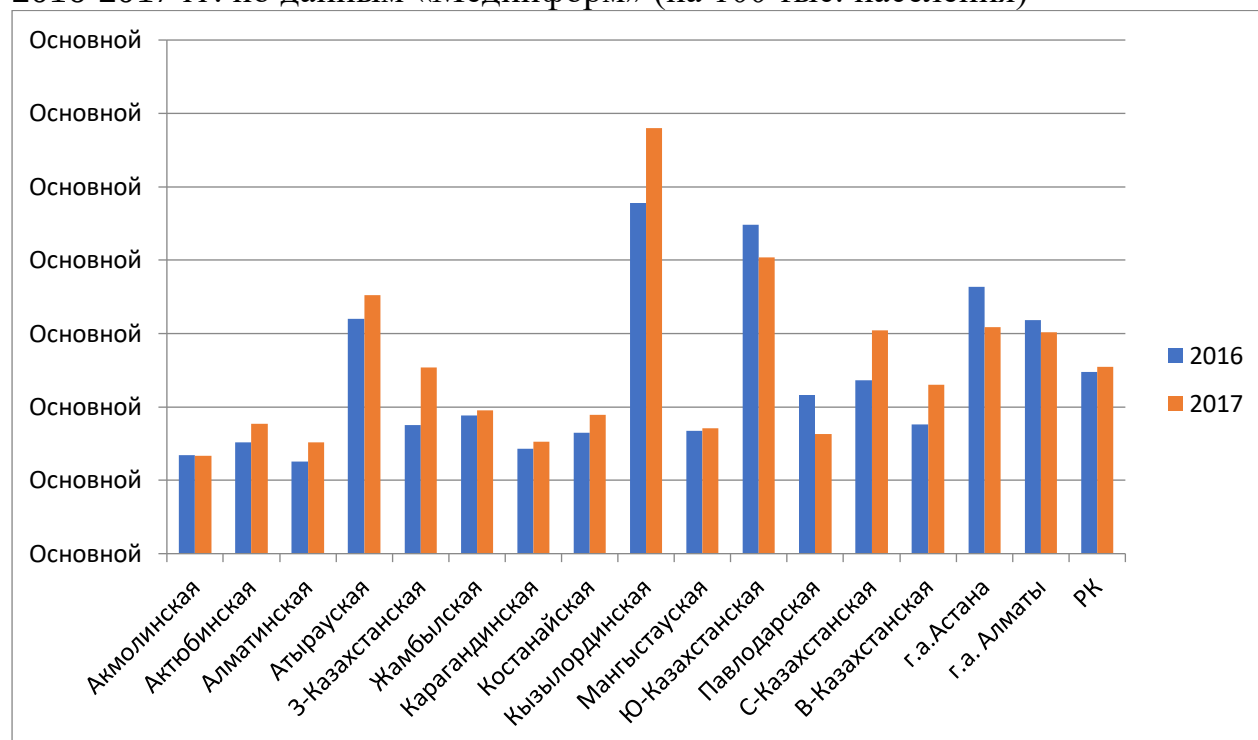
По статистическим данным МЗ РК (2017) заболеваемость глаукомой составила 127,2 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость среди городского населения была выше, чем среди сельского. К примеру, заболеваемость среди городского населения Жамбылской области составляет 117.7 на 100000 населения и 83.8 среди сельского населения. Возможно, причина заключается в нехватке, как специалистов, так и необходимого оборудования, отсутствие которых в сельской местности затрудняет диагностику.

По данным литературы, глаукома зачастую диагностируется в далеко зашедшей стадии. Заболеваемость и распространенность глаукомой в разрезе регионов не одинакова, так как данные показатели зависят от многих факторов: возраста, пола, географических, климатических, социальных факторов и т.д. Достоверным фактором риска для пациентов с глаукомой является возраст. В возрасте 40-45 лет глаукомой страдает 0,1%, в 50-60 лет — 1,5-2%, в 75 лет и старше — 10%.

Наиболее высокий уровень заболеваемости глаукомой в 2017 г. (Таблица 1) наблюдается в Кызылординской (290.1), Южно-Казахстанской (201.9),

Атырауской (176.0), Северо-Казахстанской (152.1) областях, г. Астана (154.5) и г. Алматы (150.7). Минимальный уровень этого показателя регистрируется в Акмолинской (66.8), Алматинской (75.9) и Карагандинской (76.4) областях. Ниже среднереспубликанского показателя, но примерно на одном уровне этот индикатор в Павлодарской (81.5), Мангыстауской (85.3), Западно-Казахстанской (89.1) областях.

Таблица 1. Динамика заболеваемости глаукомой в РК по областям за 2016-2017 гг. по данным «Мединформ» (на 100 тыс. населения)



Необходимо отметить о росте заболеваемости за 2016-2017 гг., который характерен для большинства областей, в особенности высокие темпы роста наблюдаются в Кызылординской, Северо-Казахстанской, Восточно-Казахстанской и Атырауской областях. Иная же ситуация со снижением уровня показателей отмечается в Павлодарской, Южно-Казахстанской областях, а также в г. Астана.

И в заключение, необходимо отметить, что наблюдается устойчивая тенденция роста заболеваемости и инвалидности по глаукоме во всех демографических группах населения. Задачей государственной важности является ведение «Школ глаукомного больного» в Казахстане в рамках Государственной программы «Саламатты Казахстан» и последовавшей за ней Государственной программы «Денсаулык». «Школа глаукомного больного» играет важную роль в оптимизации системы диспансерного мониторинга

больных глаукомой, а также в повышении осведомленности, профилактики и индивидуальной ответственности человека за свое здоровье. Для улучшения подходов в подборе методов диагностики и лечения данной нозологии требуются дополнительные исследования эпидемиологических, медико-социальных факторов и этиологических факторов возникновения заболевания.

Литература

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally // Bull World Health Organ. 2004. Vol. 82, N11. P. 887-888. DOI: S0042-96862004001100019
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 280 с.
3. Ботабекова Т.К., Алдашева Н.А., Исламова С.Е., Краморенко Ю.С. Эффективность выявления глаукомы при различных формах скрининга // Офтальмологические ведомости. 2010. №4. С. 29-30.
4. Quaranta L., Riva I., Gerardi C., Oddone F., Floriani I., Konstas A.GP. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature // Advances in Therapy. 2016. Vol. 33, N6. P. 959-981.
5. Перфузионное давление при глаукоме // Новости глаукомы. 2017. №3.
6. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
7. Шаргородская И.В., Гурская Д.Д., Леменева А.А., Симчук И.В. Современные проблемы медикаментозного лечения глаукомы // Офтальмология. Восточная Европа. 2014. №4. С. 10-20.
8. Нестеров А.П. Глаукома. М.: МИА, 2008. 360 с.
9. Бирич Т.А. Глаукома нормального давления (особенности клиники лечения) // Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию кафедры глазных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и актуальным вопросам офтальмологии». Минск, 2013.
10. Johnson G.J., Minassian D.C., Weale R.A., West S.K., Gower E.W., Kuper H., et al. The epidemiology of eye disease, third edition // Imperial College Press. 2012. № 645. URL: <https://doi.org/10.1142/P742> (дата обращения 25.06.2020).
11. Quigley H.A. Community screening for eye disease by laypersons: The Hoffberg program // Am J Ophthalmol. 2002. Vol. 133, N3. P. 386-392.

12. Грищук А.С., Юрьева Т.Н., Мищенко Т.С., Микова О.И. Эпидемиологические аспекты в изучении первичной глаукомы // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 113, №6. С. 24-25.
13. Дмитриева Е.И., Ким Т.Ю., Конкина Д.И., Пытель Н.О. Современный взгляд на этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы // Медицина и образование в Сибири. 2014. №3. С. 35.
14. Гасанова Н.А. Распространенность и методы лечения врожденной глаукомы // Вестник проблем биологической медицины. 2013. Т. 2, №2. С. 016-022.
15. Пятышина О.В., Сорокин Е.Л. Структура и динамика ургентной детской заболеваемости органа зрения в Хабаровском крае // Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе: сб. науч. работ. Хабаровск, 2012. С. 24.
16. Султанова М.М., Гашимова Н.Ф. Анализ характера и частоты травматических повреждений органа зрения у детей // Oftalmologiya. 2015. №1 (17). С. 88-93.
17. Травмы глаза / под ред. Р.А. Гундаревы, В.В. Нероева, В.В. Кашникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 553 с.
18. Сухина Л.А., Голубов К.Э. Контузионные повреждения глаз у детей // Офтальмологический журнал. 2002. №4. С. 28-30.
19. Тлеубаев Н.Т., Кравцов А.С., Назарбаева С.М. Анализ глазного травматизма по данным стационара Алматинской многопрофильной клинической больницы // Офтальмологический журнал Казахстана. 2012. №2. С. 71.
20. Хайвинбо Т.А., Иванов В.В. Особенности травм придаточного аппарата у детей // Восток-Запад 2012: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. по офтальмохирургии с междунар. участием. Уфа, 2012. С. 401.
21. Atlas of Ocular Trauma / Hua Yan, edit. Springer, 2019. 189 p. DOI: 10.1007/978-981-13-1450-6
22. Khataminia G., Eidizadeh M., Latifi M. Profile of Eye Injury-Related Risk Factors in an Urban Area, Ahvaz, Iran // Jentashapir J Cell Mol Biol. 2016. Vol. 7, N3: e34339. DOI: 10.17795/jjhr-34339
23. Сулайманова Г.М. Региональные особенности эпидемиологии травмы глаза у детей в СНГ // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LII-LIII междунар. науч.-практ. конф.– Новосибирск: СибАК, 2016. № 2-3(47). С. 24-31.
24. Малеванная Н.В., Афолина Е.А., Салахова Н.Э. Данные о распространенности первичной открытоугольной глаукомы среди населения г. Санкт-Петербурга // Глаукома: теория и практика: сб. науч. тр. СПб., 2012. С. 143-146.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕТЧАТЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ СТРЕССОВОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЕ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН

Ефимова Е.В., Иванов А.О.

Кафедра общей, факультетской хирургии и урологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент А.А. Шапкин

RESULTS OF USING SYNTHETIC MESH MATERIALS IN STRESS AND COMBINED URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

Efimova E.V., Ivanov A.O.

Department of General, Faculty Surgery and Urology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor A.A. Shapkin

Введение

Недержание мочи (НМ) является одной из важных социально значимых проблем среди женщин. По данным литературы им страдает около 38,6% всего женского населения, при этом на долю пациенток с НМ при напряжении приходится 41%, а на комбинированную форму – 45%. Несмотря на важность данного заболевания мало работ посвящено сравнительной оценке эффективности применения сетчатых протезов у женщин со стрессовой и смешанной формами НМ.

Материалы и методы

Для оценки эффективности хирургического лечения стрессовой и комбинированной форм НМ, проведен анализ медицинской документации 88 пациентов, проходивших лечение с 2012 по 2019 гг. в ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева.

Нами был создан опросник из 14 пунктов, отвечая на которые можно было оценить проведенное оперативное лечение, а именно: наличие либо отсутствие потери мочи у пациенток, определить степень тяжести НМ, появление признаков ургентности при стрессовой форме, процент снижения выраженности симптомов НМ после операции, а так же оценить влияние подтекания мочи на повседневную жизнь. Опрос проводился посредством телефонного разговора. Все пациенты, учувствовавшие в исследовании, были разделены на две группы на основании жалоб, анамнеза и объективного осмотра:

I группа – пациенты со стрессовой формой НМ.

II группа – пациенты с комбинированной формой НМ.

Результаты операции в обеих группах пациенток изучались по трем временным промежуткам:

- а) краткосрочный (срок наблюдения до 1 года включительно);
- б) среднесрочный (от 1 года до 5 лет включительно);
- в) долгосрочный (более 5 лет).

Лечение по поводу стрессовой формы НМ было проведено у 52 женщин в возрасте 30-77 лет. Для коррекции НМ использовались 4 вида синтетических петель (выбор петли был связан с государственными закупками по программе оказания высокотехнологичной медицинской помощи в определенные периоды времени и не зависел от формы НМ):

- трансобтураторная техника TVT-O с использованием slingа TVT-O Obtryx II System (Boston Scientific Corporation, США);
- трансобтураторная техника TVT-O с использованием slingа TVT-O Swing Band (Textile Hi-Tec, Франция);
- трансобтураторная техника TVT-O с использованием slingа TVT-O («Gynecare», США);
- мини-слинговая система с использованием slingа «TVT-Secur» («Gynecare», США).

Сроки послеоперационного наблюдения женщин составили 2-91 мес. Распределение числа пациенток в зависимости от техники операции и сроков наблюдения показано на рис.1.



Рисунок 1. Распределение пациенток со стрессовой формой НМ в зависимости от техники слинговой операции и сроков послеоперационного наблюдения

Лечение по поводу стрессового компонента комбинированной формы НМ было проведено у 36 женщин в возрасте 37-79 лет. Для коррекции НМ использовались 2 вида синтетических петель:

- трансобтураторная техника TVT-O с использованием слинга TVT-O Obtryx II System (Boston Scientific Corporation, США);
- трансобтураторная техника TVT-O с использованием слинга TVT-O Swing Band (Textile Hi-Tec, Франция);

Сроки послеоперационного наблюдения женщин составили 2-86 мес. (рис.2)

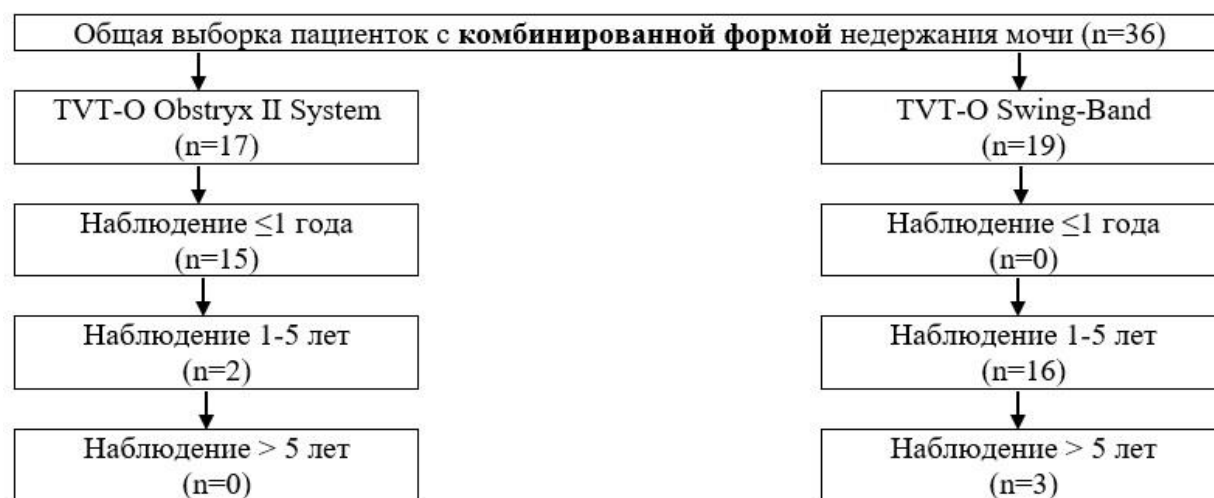


Рисунок 2. Распределение пациенток с комбинированной формой НМ в зависимости от техники слинговой операции и сроков послеоперационного наблюдения

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью «SPSS Statistics». Три и более группы пациентов сравнивались по различным признакам с применением критерия χ^2 . Связь различных признаков и риска рецидива заболевания оценивалась с помощью однофакторного анализа. При всех статических тестах различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Критерием эффективности лечения при стрессовой и комбинированной форме НМ являлось отсутствие потери мочи при натуживании, поднятии тяжелых предметов, а также при изменении положения тела (табл.1 и 2).

Таблица 1. Показатели эффективности оперативного лечения стрессовой формы недержания мочи

Период послеоперационного наблюдения	п (%) с объективным успехом лечения				p
	Группа 1 (TVT-O Obstryx II System)	Группа 2 (TVT-O Swing-Band)	Группа 3 (TVT-O)	Группа 4 (TVT-Secur)	
Краткосрочный	13/15 (86,7%)	1/1 (100%)	-	-	> 0,05
Среднесрочный	2/3 (66,7%)	19/23 (82,6%)	-	-	> 0,05
Долгосрочный	-	4/7 (57,1%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	> 0,05

Таблица 2. Показатели эффективности оперативного лечения комбинированной формы недержания мочи

Период послеоперационного наблюдения	п (%) с объективным успехом лечения		p
	Группа 1 (TVT-O Obstryx System)	Группа 2 (TVT-O Swing-Band)	
Краткосрочный	12/15 (80%)	-	> 0,05
Среднесрочный	1/2 (50%)	13/16 (81,3%)	> 0,05
Долгосрочный	-	2/3 (66,7%)	> 0,05

В виду отсутствия статистически достоверных различий между вариантами слинговых операций, оценку факторов риска рецидива НМ после операции проводили по всей выборке пациентов среди групп с комбинированной и стрессовой формами (табл. 3 и 4).

Таблица 3. Факторы риска рецидива стрессового недержания мочи после операции в долгосрочной перспективе

Предикторы и их градации		Однофакторный анализ		р
		Рецидив НМ, n (%)		
		Да	Нет	
Возраст	≤ 60 лет	6 (11,5%)	31 (59,6%)	> 0,05
	> 60 лет	5 (9,6%)	10 (19,2%)	> 0,05
Количество родов	≥ 2	8 (15,3%)	26 (50%)	
Длительность анамнеза	≥ 5 лет	10 (19,2%)	31 (59,6%)	> 0,05
	< 5 лет	1 (1,9%)	10 (19,2%)	> 0,05
Опыт хирурга	< 200 операций	1 (1,9%)	3 (5,8%)	< 0,05
	≥ 200 операций	10 (19,2%)	38 (73%)	< 0,05

Таблица 4. Факторы риска рецидива комбинированного недержания мочи после операции в долгосрочной перспективе

Предикторы и их градации		Однофакторный анализ		p
		Рецидив НМ, n (%)		
		Да	Нет	
Возраст	≤ 60 лет	4 (11,1%)	18 (50%)	> 0,05
	> 60 лет	4 (11,1%)	10 (27,8%)	> 0,05
Количество родов	≥ 2	3 (8,3%)	20 (55,5%)	> 0,05
Длительность анамнеза	≥ 5 лет	4 (11,1%)	20 (55,6%)	> 0,05
	< 5 лет	4 (11,1%)	8 (22,2%)	> 0,05
Опыт хирурга	< 200 операций	2 (5,6%)	1 (2,8%)	< 0,05
	≥ 200 операций	6 (16,7%)	27 (75%)	< 0,05

Операции, выполненные по поводу стрессовой и комбинированной формы НМ, обладают практически одинаковой эффективностью в отношении стрессового компонента.

Риск рецидива недержания мочи у пациенток со стрессовой и комбинированной формой НМ не зависит от длительности анамнеза мочевого инконтиненции, возраста и количества родов, типа петли, которая использовалась при операции, но напрямую зависит от опыта хирурга, выполняющего имплантацию слинга.

Большинство пациенток в обеих группах отметили, что довольны результатом проведенной операции более чем на 90%, даже несмотря на то, что у некоторых женщин сохранялось подтекание мочи (табл. 5 и 6). Во второй группе 28 пациенток указали на снижение urgency в среднем на 83,6%.

Так же было установлено, что в группе, где проводилось лечение по поводу комбинированной формы НМ у 18 пациенток, сохранялись симптомы недержания мочи при императивных позывах в послеоперационном периоде, при этом только восемь из них продолжали принимать М-холиноблокаторы.

Наряду с этим только 45,5% при стрессовой форме и 44,5% женщин при комбинированной форме обращались повторно к врачу при сохраняющихся потерях мочи.

Таблица 5. Оценка общей удовлетворённости результатами операции по поводу стрессовой формы НМ

Срок наблюдения	Подтекание мочи		Без изменений	Улучшение более чем на 70%	Улучшение более чем на 90%	p
Короткий срок (≤ 1 года)	Да	2 (3,8%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	$< 0,01$
	Нет	14 (26,9%)	-	-	14 (26,9%)	$< 0,01$
Средний срок (от 1 года до 5 лет включительно)	Да	5 (9,6%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)	$< 0,01$
	Нет	21 (40,4%)	-	1 (1,9%)	20 (38,5%)	$< 0,01$
Длительный срок (> 5 лет)	Да	4 (7,7%)	3 (5,8%)	1 (1,9%)	-	$< 0,01$
	Нет	6 (11,5%)	-	1 (1,9%)	5 (9,6%)	$< 0,01$

Таблица 6. Оценка общей удовлетворённости результатами операции по поводу комбинированной формы НМ

Срок наблюдения	Подтекание мочи		Без изменений	Улучшение более чем на 50%	Улучшение более чем на 70%	Улучшение более чем на 90%	p
Короткий срок (≤ 1 года)	Да	3 (8,3%)	3 (8,3%)	-	-	-	$> 0,05$
	Нет	12 (33,3%)	-	3 (8,3%)	1 (2,8%)	8 (22,2%)	$> 0,05$
Средний срок (от 1	Да	4 (11,1%)	4 (11,1%)	-	-	-	$> 0,05$

года до 5 лет включительно)	Нет	14 (38,9%)	-	-	2 (5,6%)	12 (33,3%)	> 0,05
Длительный срок (> 5 лет)	Да	1 (2,8%)	1 (2,8%)	-	-	-	> 0,05
	Нет	2 (5,6%)	-	-	-	2 (5,6%)	> 0,05

Данные о характере и частоте послеоперационных осложнений представлены в таблицах 7 и 8. Статистически значимые различия между представленными типами слинговых операций отсутствуют. Процент осложнений рассчитан от общего числа пациенток за весь наблюдаемый период для каждой формы НМ и соответствует данным мировой литературы.

Таблица 7. Послеоперационные осложнения при стрессовой форме НМ

Вид осложнения	n (%) осложнений				
	Группа 1 (TVT-O Obstryx II System)	Группа 2 (TVT-O Swing-Band)	Группа 3 (TVT-O)	Группа 4 (TVT-Secur)	p
Рецидив стрессового НМ	1 (5,6%)	3 (9,7%)	0	0	> 0,05
Наличие остаточной мочи > 100 мл	0	2 (6,4%)	0	0	> 0,05
Императивное НМ de novo	2 (11,1%)	5 (16,1%)	1 (50%)	1 (100%)	> 0,05

Таблица 8. Послеоперационные осложнения при комбинированной форме НМ

Вид осложнения	n (%) осложнений		p
	Группа 1 (TVT-O Obstryx II System)	Группа 2 (TVT-O Swing-Band)	
Рецидив стрессового НМ	4 (23,5%)	4 (21%)	> 0,05
Хронический болевой синдром	1 (5,9%)	0	> 0,05
Наличие остаточной мочи > 100 мл	0	1 (5,3%)	> 0,05

Выводы

Оперативное лечение стрессовой и комбинированной форм НМ позволяет достичь удовлетворительных результатов. При этом процент неудовлетворительных результатов оперативного лечения не зависит от формы НМ, длительности анамнеза, возраста, количества родов, типа петли, которая использовалась при операции, а связан с опытом хирурга и количеством проведенных им слинговых операций.

В случае оперативного лечения при комбинированной форме НМ пациенткам необходимо обязательное возобновление медикаментозной терапии, позволяющей снизить симптомы ургентности. К сожалению, не все пациентки придерживаются этих рекомендаций. Даже в случае сохраняющегося подтекания мочи после операции, больше половины пациенток не обращаются за помощью к врачу-специалисту. В связи с этим всем пациенткам при выписке необходимо настоятельно рекомендовать посещать врача-уролога амбулаторно в назначенные сроки.

Литература

1. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Досрочные результаты применения синтетических сетчатых материалов при недержании мочи и пролапсе тазовых органов у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №2. С. 106-112.
2. Гвоздев М.Ю., Попов А.А., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Каппушева Л.М., Чернышев И.В., и др. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ Российского опыта 2002-2012гг // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. №4. С. 29-37.
3. Пушкарь Д.Ю. Ошибки и осложнения в урогинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 384 с.
4. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 400 с.

5. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И МЕТОДЫ БОРЬБЫ С НИМИ

Ефимович К.В.

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

ROLE OF BACTERIAL BIOFILMS IN HUMAN INFECTIOUS PATHOLOGY AND METHODS TO COMBAT THEM

Efimovich K.V.

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

Введение

В начале XX века А.Т. Хенричи, а позже Дж. Костертон с коллегами узнали о существовании микроорганизмов, которые могут заселять различные поверхности. Примерно в то же время ученые выяснили, что такие бактерии способны проявлять новые свойства, важнейшим из которых является устойчивость к антимикробным агентам.

Некоторые микроорганизмы (грибы и бактерии) в различных условиях способны сменять свободноживущий на прикрепленный образ жизни, используя биопленку как фактор колонизации, патогенности и защиты от условий среды.

Способностью к образованию биопленки обладают грамположительные (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus viridans*), грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *B. ceracia*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*) бактерии, а также другие патогенные, условно-патогенные, непатогенные бактерии [5].

Цель исследования

Анализ современных данных о биопленках, их формировании, составе, характеристике и роли в природе и патологии человека, а также о мерах борьбы с этим явлением.

Материалы и методы

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Проанализированы особенности методов борьбы с образованием биопленок в организме человека.

Результаты и обсуждение

Понятие о биопленке и чувстве кворума. Биопленка – это совокупность микроорганизмов, осевших на различных поверхностях, которые связаны друг с другом при помощи внеклеточного матрикса (слизи, которую они сами же и выделяют). Микроорганизмы могут адгезироваться на любых поверхностях как живого организма (желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, зубы, имплантаты и т.д.), так и неживой природы (камни, трубы). В течение всего цикла образования биопленки клетка способна изменять свое поведение [6]. Это явление получило название «чувства кворума».

«Чувство кворума» (Quorum sensing) – довольно широко распространенный в природе механизм, при помощи которого скопления бактерий обретают способность выполнять слаженные действия. Такое явление можно сравнить с поведением клеток многоклеточного организма. В скоплении отдельных микроорганизмов нет общего алгоритма действий, в связи с этим согласованность достигается при помощи «чувства кворума». Этот процесс основывается на химической связи между бактериями, образующими биопленку. Находясь в группе, они выделяют сигнальное вещество, которое при пороговой концентрации расценивается как сигнал для одновременной смены поведения (например, сбор в группы или биосинтез какого-либо вещества).

Образование биопленки, ее свойства и структура. На сегодняшний день известно, что многие бактерии существуют в природе в виде биопленок. В состав биопленки входят не только сами бактерии, но большую часть (около 70%) составляет внеклеточный матрикс, синтезируемый бактериями для защиты. Структура матрикса пористая, что позволяет избирательно пропускать низкомолекулярные частицы и задерживать крупные. В структуре биопленки выделяют «водные каналы» [7], которые помогают доставлять растворенные вещества к бактериям, лежащим в нижних слоях биопленки.

После адгезии к субстрату микробным сообществом вырабатывается слизисто-полимерный слой, который является основным фактором устойчивости биопленок. Он состоит из липополисахаридов, протеогликанов, гликопротеидов, эндополисахаридов, сходных с веществами клеточной стенки, капсул и гликокаликса бактерий. Плазмиды кодируют генетический код о формировании и функционировании всей биопленки [7].

Среди стадий образования биопленки выделяют 5 основных:

1. Адгезия (сорбция), при которой микроорганизмы прикрепляются к какой-либо поверхности. Это происходит в водной (камни, растения, трубы и

т.д.), воздушной (медицинский инструментарий) и во внутренней среде организма (имплантаты). Эта стадия обратима.

2. Фиксация – окончательное прикрепление. Бактерии выделяют вещества, обеспечивающие необратимое прикрепление к субстрату.

3. Созревание (созревание-1). Прикрепившиеся микроорганизмы способствуют адгезии последующих клеток. Внеклеточный матрикс создает слизистую «перину», которая удерживает все клетки вместе. Происходит запасание необходимых для жизнедеятельности веществ и деление клеток.

4. Рост (созревание-2). Во время этой стадии возможна смена формы и размеров при полном формировании биопленки. Внеклеточный матрикс защищает от вредных факторов внешней среды.

5. Дисперсия (выброс бактерий): после деления молодые бактерии отсоединяются от колонии и начинают формировать новые, адгезируясь на других поверхностях.

Некоторые авторы выделяют еще одну стадию – планктонную. Она является промежуточной между откреплением от колонии и формированием новой биопленки, когда подвижность бактерии сохраняется.

По окончании цикла развития биопленки микроорганизмы существуют отдельно, но при необходимости могут снова ее образовать.

Основные свойства биопленки:

- взаимодействие различных типов и видов микроорганизмов;
- сбор микроорганизмов в микроколонии;
- защита микроколоний внеклеточным матриксом;
- внутри каждой микроколонии создается различная среда;
- микроорганизмы имеют систему связи;
- микроорганизмы в биопленке устойчивы к антимикробным средствам и реакциям организма хозяина.

Роль биопленок в природе и инфекционной патологии человека. По современным данным, до 99% бактерий существуют в природе в виде биопленок [6]. Биопленки покрывают как различные природные поверхности, так и органы, ткани живых организмов. В природе бактерии существуют как отдельно, так и в сообществах, состоящих из представителей разных видов. Сообщества микроорганизмов могут нормально существовать в природных условиях. Например, плотные биопленки способны существовать на стенах пещер или отложениях минералов. Также бактерии образуют биопленки на поверхности корней растений. Вследствие этого стимулируется рост растений, выделяется большое количество различных биологически активных веществ и осуществляется защита растения от патогенной микрофлоры почв. Также биопленки могут образовываться на влажных камнях и объектах под водой.

Нормальная микрофлора человека тоже может существовать в виде биопленок – например, микроорганизмы полости рта, кишечника, кожи и слизистых [6]. В гинекологии встречаются бактериальные вагинозы, аэробный вагинит, кандидозный вагинит, трихомонадный вагинит, являющиеся результатом формирования биопленок [9]. Биопленка может образовываться на поверхностях различных инородных тел в организме, таких как эндоматочные устройства, контрацептивные имплантаты, пессарии.

В урологии биопленка в мочевом пузыре способна вызывать хронический цистит с острыми эпизодами каждый раз, когда происходит дисперсия биопленки [5]. При такой этиологии заболевания антибиотикотерапия оказывается малоэффективной. Биопленки, патогенные для мочевого пузыря, содержат уропатогенные штаммы *Escherichia coli*.

В стоматологии биопленками является зубной налет, который образован в большей степени актиномицетами и спирохетами. Из-за этого часто развивается кариес, гингивит, пародонтоз [6].

Образование биопленок на хирургических имплантатах и оборудовании в большинстве случаев приводит к обсеменению нежелательной микрофлорой, низкой эффективности биотехнологических систем, коррозии и порче оборудования. Они часто образуются на искусственном бедренном протезе, искусственном голосовом протезе, центральном венозном катетере, внутримочеточниковых устройствах, протезированном клапане сердца, мочевом катетере [4].

Методы борьбы с биопленками. Можно выделить несколько основных и наиболее доступных способов борьбы с этой формой существования микроорганизмов.

Первый способ – использование материалов, которым свойственно длительное противостояние обсеменению. Установлено, что к таким материалам можно отнести полиуретан, тефлон и силикон – они замедляют скорость обсеменения сосудистых катетеров по сравнению с полиэтиленом [2].

Второй способ – использование биоцидов в чистом виде для ухода за имплантируемыми устройствами, которые обязательно подвергаются обсеменению (такие как сосудистые и мочевые катетеры, шунты и стенты, порты для гемодиализа и т.д.) [5]. Наиболее подходящими для использования в таких целях являются антисептики, которые более действенны, нежели антибиотики. Их преимуществами являются: неспецифический механизм действия (из-за чего значительно снижается риск развития устойчивости микроорганизмов) и прогнозируемая фармакокинетика при местном применении.

Также при борьбе с биопленками можно использовать вещества, препятствующие оседанию микроорганизмов и влияющих на образование клеточных структур или разрушающих, их внеклеточный матрикс. Например, N-ацетилцистеин, предшествуя L-цистеину и глутатиону, обладает муколитическими свойствами. Это является основанием для широкого применения при инфекциях дыхательных путей [2].

Активные ингредиенты, эффективные при профилактике и борьбе с биопленками, не содержащие антибиотиков: D-манноза, n-ацетилцистеин, пробиотики, лактоферрин, моринда цитрусолистная, высшие жирные кислоты [10, 28]. Было продемонстрировано, что n-ацетилцистеин способен разрушить биопленку, сделав бактерии доступными для D-маннозы или антибиотиков [11].

Применение наноматериалов для профилактики образования биопленок на медицинском инструментарии и имплантатах. Агрессивные биопленки, связанные с имплантатами и медицинскими инструментами, привели к многочисленным исследованиям, направленным на выявление и совершенствование мощных стратегий, – главным образом, для профилактики и эффективной терапии. Растущая резистентность к антибиотическим препаратам среди патогенных для человека штаммов микроорганизмов требует разработки альтернатив. Наночастицы металлов (железа, меди, цинка, серебра, золота и т.д.) возможно применять как отдельно, так и в комплексе с органическими веществами: декстранами и фосфолипидами [12]. Наноматериалы обладают хорошей химической активностью и благодаря этому могут образовывать комплексные связи с органическими и неорганическими веществами и приобретать новые свойства. Так, наночастицы могут связываться с нуклеиновыми кислотами, белками, встраиваться в мембраны, проникать в клеточные органеллы, изменяя функции различных биоструктур [14, 15].

Наночастицы серебра являются претендентами на роль альтернативы современным антибиотикам. Они способны доставлять терапевтические препараты, воздействуют на мембраны микробных клеток, нарушая их жизнедеятельность и приводя к гибели, также они менее токсичны, чем ионы серебра.

Наночастицы являются хорошим средством как в борьбе с образующимися на медицинских принадлежностях биопленками, так и в профилактике их образования. Наночастицы положительно зарекомендовали себя в борьбе со многими резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, в том числе *P. aureginosa*. Механизм действия серебра на бактериальную клетку, следующий: ионы, попадают в клетку и нарушают некоторые ее функции, например репродуктивную, оставляя микроорганизм

живым. Также серебро может ингибировать ферменты, участвующие в дыхательной цепи, что нарушает процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, в результате чего наступает гибель бактерии [16, 17, 20].

Наночастицы железа вызывают окислительный стресс бактериальной клетки. Выраженность антибактериального действия прямо пропорциональна размеру частиц. Чем меньше частицы, тем эффективнее их использование [13, 21]. Наночастицы FeO и Fe₂O₃ уничтожают штаммы *E. coli*, нарушая дыхательный цикл повреждающими клеточную мембрану активными формами кислорода.

Наночастицы золота проявляют антимикробный эффект в отношении тест-штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. cereus*, *V. vulnificus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Flexibacter sp.* и *K. pneumoniae* [18, 21]. Механизм их действия основан на повреждении мембраны и выходе содержимого клетки в окружающую среду. Также они ингибируют транскрипцию путем связывания с ДНК бактерии [18].

Механизм проникновения наночастиц оксида цинка через мембрану бактерии изучен не до конца, но в ходе многочисленных экспериментов выявлено, что клетки гибнут из-за неспособности регулировать транспорт веществ через плазматическую мембрану, проницаемость которой увеличивают наночастицы. Также не исключено влияние наночастиц оксида цинка на репликацию клеточных белков [18, 22, 23].

В одной из работ было выявлено, что при исследовании взаимодействия магнитных наночастиц ферригидрита с ампициллином лабораторные крысы в два раза быстрее восстанавливались от ран, чем крысы, получавшие только ампициллин [24]. Уменьшение воспаления связано с сохранением антибактериальных и противовоспалительных свойств комплекса наночастица/ампициллин, что влияло на сроки заживления ран.

Применение ионов металлов для ослабления гидрофобности биопленок и снижения антибиотикорезистентности. Поверхностная гидрофобность делает бактериальные биопленки труднодоступными, и именно сочетание их состава и сложной шероховатой поверхности защищает их от контакта с водой. Попытки уничтожить биопленки с помощью водных растворов антибиотиков является обычной практикой, но это может быть бесполезным подходом, если биопленки имеют сверхгидрофобные свойства. Недавние исследования показали, что воздействие медью и цинком во время и после образования биопленки дает возможность снизить их гидрофобность и эффективно воздействовать на них антибиотиками.

Гидрофобность формирует поверхностные водоотталкивающие слои биопленки, которые можно классифицировать как розовые и лотосоподобные. Их названия были получены от лепестков растений, на которых лучше всего было изучено особое поведение воды. Первая категория (розовая) относится к

поверхности, где капли жидкости прилипают при наклоне. Это связано с ярко выраженными силами адгезии, действующими между поверхностью и каплей жидкости. Во втором случае (лотосоподобная поверхность) адгезионные силы между жидкостью и поверхностью малы, поэтому капли легко скатываются, как только поверхность наклонена.

Макромолекулярный состав матрицы биопленки зависит от вида и бактериального штамма и может существенно варьировать. Каждый штамм может секретировать уникальную смесь внеклеточных полимерных веществ. Например, известно три основных компонента, образующих биопленочную матрицу *Bacillus subtilis* (модельный организм для образования биопленки): гидрофобный белок (BslA); экзополисахарид, который производится опероном *epsA-O*; волокнообразующий белок (TasA). Каждый компонент имеет одну или несколько функций: гидрофобный белок образует слой на поверхности биопленки, способствуя

ее водоотталкивающим свойствам; экзополисахарид, синтез которого необходим для локализации белков BslA в матрице биопленки, связывает клетки и способствует, вместе с BslA, шероховатости биопленок. Волокна, образованные белком TasA, соединяют клетки внутри матрицы, тем самым делая структуру биопленки более компактной и стабильной. Сочетание комплекса этих факторов приводит к возникновению высокоэффективной смачивающей способности биопленок. Поэтому исследования, направленные на разрушение защитного слоя биопленки, в основном сосредоточены на ферментативной деградации компонентов внеклеточных полимерных веществ.

По результатам вышеупомянутых исследований было доказано, что наличие катионов металлов Cu^{2+} или Zn^{2+} в процессе культивирования бактерий вызывает изменения в матрице биопленки и ее поверхность изменяется так, что сверхгидрофобные биопленки полностью поддаются обработке растворами антибиотиков. Также было выявлено, что ионы меди и цинка могут оказывать воздействие как на формирующиеся, так и на уже сформированные биопленки.

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день формирование биопленок на медицинском инструментарии, имплантатах и других поверхностях, связанных с человеком и его здоровьем, остается очень серьезной проблемой. Вместе с этим растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что значительно осложняет лечение многих инфекционных болезней. Однако новейшие разработки показали, что применение наноматериалов (наночастиц металлов) для профилактики образования биопленок значительно снижает риски их возникновения. Также огромный вклад внесли исследования

применения ионов металлов для ослабления гидрофобности биопленок и снижения антибиотикорезистентности.

Литература

1. Кабанов Д.А., Марданова А.М., Рудакова Н.Л., Шарипова М.Р. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие. Казань: К(П)ФУ, 2016. 33 с.

2. Голуб А.В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13, №1. С. 56-66.

3. Глушанова Н.А., Блинов А. И., Алексеева Н.Б. Клинические и диагностические особенности ведения пациентов, относящихся к контингенту особого внимания. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека // Медицина в Кузбассе. 2015. Спецвып. №2. С. 30-35.

4. Божкова С.А., Краснова М.В., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, №2. С.149-156.

5. Романова Ю.М., Диденко Л.В., Толордава Э.Р., Гинцбург А.Л. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками // Вестник РАМН. 2011. №10. С. 31-39.

6. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. №3. С. 99-109.

7. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II / под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. М.: БИНОМ, 2012. 1152 с.

8. Long T., Tu K.C., Wang Y., Mehta P., Ong NP, Bassler B.L., et al. Quantifying the Integration of Quorum-Sensing Signals with Single-Cell Resolution // PLoS Biology. 2009. Vol. 7, N3:e1000068. DOI:10.1371 / journal.pbio.1000068

9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.А. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты // Гинекология. 2010. Т. 12, №6. С. 12.

10. Gaziottin A., Zanella P.P., D'Errico G. Cistiti e vaginiti recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla Fisipatologia a nuove strategie terapeutiche. // Minerva Ginecologica. 2014. Vol. 66, N5. P. 497-512.

11. Marchese A., Bozzolasco M., Gualco L., Debbia E. A, Schito G.C., Schito A. M. Effect of fosfomycin alone and in combination with n-acetylcystein on E. coli biofilms // *Int J Antimicrobl Agents*. 2003. Vol. 22, Suppl 2. P. 95-100.
12. Stoica P., Chifiriuc M.C., Rapa M., Lazar V. Overview of biofilm-related problems in medical devices Author links open overlay panel // In book: *Biofilms and Implantable Medical Devices. Infection and Control*. Chapter: 1. WoodPublisher Elsevier, 2016. 238 p. DOI: 10.1016/B978-0-08-100382-4.00001-0
13. Behera S.S., Patra J., Pramanik K., Panda N. Characterization and Evaluation of Antibacterial Activities of Chemically Synthesized Iron Oxide Nanoparticles // *World Journal of Nano Science and Engineering*. 2012. Vol. 2, N4. P. 196-200.
14. Патон Б.Э., Москаленко В.Ф., Чекман И.С., Мовчан Б. Нанонаука и нанотехнологии: технический, медицинский и социальный аспекты // *Вестник НАН Украины*. 2009. №6. С. 18-26.
15. Терещенко В.П., Картель Т.Н. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы. Киев: Наукова думка, 2010. 240 с.
16. Хмель И.А. Кокшарова О.А., Радциг М.А. Антибактериальные эффекты ионов серебра: влияние на рост грамотрицательных бактерий и образование биопленок // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009. №4. С. 27-31.
17. Arora S., Rajwade J.M., Paknikar K.M. Nanotoxicology and in vitro studies: The need of the hour // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012. N258. P. 151-165.
18. Prema P., Thangapandian S. In-vitro antibacterial activity of gold nanoparticles capped with polysaccharide stabilizing agents // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 5, Issue 1. P. 310-314.
19. Ravishankar R.V., Jamuna B.A. Nanoparticles and their potential application as antimicrobials // In: *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*. 2011. p. 197-209.
20. Soni I., Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study of E. coli as a model fr gram-negative bacteria // *J Colloid Interface Sci*. 2004. N275. P. 177-182.
21. Tran N., Mir A., Mallik D., Sinha A. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus* // *Int J Nanomedicine*. 2010. N5. P. 277-283. DOI:10.2147/ijn.s9220
22. You J., Zhang Y., Hu Z. Bacteria and bacteriophage inactivation by silver zinc oxide nanoparticles // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011. T. 85, N2. P. 161-167.

23. Xie Y., He Y., Irwin P.L., Jin T., Shi X. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Zinc Oxide Nanoparticles against *Campylobacter jejuni* // Applied and Environmental Microbiology. 2011. Vol. 77, N7. P. 2325-2331.

24. Сипкин А.В., Афонькин В.Ю., Добрецов К.Г., Столяр С.В., Коленчукова О.А., Лопатин А.С. Использование магнитных наночастиц в лечении раневых процессов на лабораторных животных // Вестник оториноларингологии. 2009. №5. С. 19-21.

25. Гладких П.Г. Эффект наночастиц серебра в отношении биопленок микроорганизмов [Электронный ресурс] // Вестник новых медицинских технологий». 2015. №1. С. 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5108.pdf> (дата обращения: 25.06.2020).

26. Джаванаев Т.К. Наноразмерные и вещества и наночастицы: биологические свойства и анализ потенциальных возможностей применения // Постулат. 2019. №3. С. 85.

27. Falcón García C., Kretschmer M., Lozano-Andrade C.N., Schönleitner M., Dragoș A., Kovács Ákos T. et al. Metal ions weaken the hydrophobicity and antibiotic resistance of *Bacillus subtilis* NCIB 3610 biofilms // npj Biofilms and Microbiomes. 2020. Vol. 6, N1. DOI:10.1038/s41522-019-0111-8

28. Pérez-López M., García-Contreras R., Soto-Hernández M., Rodríguez-Zavala J.S., Martínez-Vázquez M., Prado-Galbarro F.J., et al. Antiquorum sensing activity of seed oils from oleaginous plants and protective effect during challenge with *Chromobacterium violaceum* // J Med Food. 2018. Vol. 21. N4. P. 356-363. DOI:10.1089/jmf.2017.0080

29. Kanematsu H. Biofilm formation behaviors formed by *e. coli* under weak alternating electromagnetic fields //Advances in Ceramics for Environmental, Functional, Structural, and Energy Applications I I. 2019. Vol. 266. P. 195. DOI:10.1002/9781119631460.ch18

30. Kanematsu H., Katsuragawa T., Barry D.M., Yokoi K., Umeki S., Miura H., et al. Biofilm formation behaviors formed by *E.coli* under weak alternating electromagnetic fields. Ceramic Transactions (Advances in Ceramics for Environmental, Functional Structural, and Energy Applications II). 2019. Vol. 266. P. 195-208.

ДОЗИРОВАННАЯ ХОДЬБА КАК ОДИН ИЗ КОМПОНЕНТОВ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Жидкова Е.И., Медведева К.Ю., Сумина С.В., Филатова О.Е., Черенева Л.А.

Кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Т.Н. Зверева

DOSED WALKING AS ONE OF THE COMPONENTS OF THE REHABILITATION PROGRAM FOR CARDIAC PATIENTS

Zhidkova E.I., Medvedeva K.Yu., Sumina S.V., Filatova O.E., Chereneva L.A.

Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor T.N. Zvereva

Введение

Реабилитация представляет собой совокупность мероприятий, призванных обеспечить лицам с нарушениями функций в результате болезней, травм и врожденных дефектов приспособление к новым условиям жизни в обществе, в котором они живут. В настоящее время существует множество программ реабилитации пациентов различного профиля (кардиологического, урологического, неврологического и др.), которые в Российской Федерации регулируются приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации». Данный приказ регулирует вопросы организации медицинской реабилитации взрослого и детского населения на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.

В понятие медицинской реабилитации (МР) входит комплекс лечебно-восстановительных средств, среди которых наибольшим оздоровительным эффектом обладают физические упражнения, природные факторы, различные виды массажа, занятия на тренажерах, а также ортопедические приспособления, трудотерапия, психотерапия и аутотренинг. Из всего разнообразия предлагаемых видов МР ведущая роль принадлежит методам физического воздействия. Так, опираясь на результаты анализа специализированных баз данных [4], можно утверждать, что у пациентов кардиологического профиля пул доказательных исследований представлен преимущественно различными видами физических упражнений (61,7%); у пациентов эндокринологического профиля (41,7%); у пациентов онкологического профиля (38%); у пациентов неврологического профиля (36,4%); у пациентов с заболеваниями суставов, соединительной ткани и позвоночника (35,4%); у пациентов травматологического профиля (31,1%); у пациентов с дезадаптозами и психическими расстройствами (29,8%); у пациентов урологического профиля (29,1%); у пациентов гинекологического профиля (24,1%); у пациентов с инфекционными заболеваниями (21,2%); у пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой системы (17,7%); у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (12,5%); у пациентов с

заболеваниями дыхательной системы (12,1%); у пациентов оториноларингологического профиля (9,9%).

На основании данных вышеупомянутого исследования можно сделать вывод о необходимости физической реабилитации как метода доказавшего свою эффективность в полном восстановлении или

компенсации физических возможностей, а также коррекции образа жизни, модификации факторов риска и психологической адаптации к наличию хронических заболеваний, в особенности у пациентов кардиологического профиля.

Американская ассоциация кардиологов определяет кардиореабилитацию как скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность.

На разных этапах реабилитации применяются разнообразные виды физических тренировок (ФТ): ЛФК, гимнастика, дозированная ходьба, подъем по лестнице, велотренировки, тредмилтренировки, спортивные игры, плавание, ходьба на лыжах. При составлении программы физической реабилитации (ФР) следует соблюдать следующие принципы: индивидуальный подход, строгое дозирование, регулярность занятий, постепенное увеличение нагрузки, контроль переносимости и эффективности.

Установлено, что комплексная кардиореабилитация улучшает клиническое течение заболевания и даже оказывает положительное влияние на торможение прогрессирования атеросклероза, повышает толерантность к физической нагрузке (ФН) и нормализует липидный спектр крови, позитивно воздействует на статус курения и психологическое состояние пациента. Такие локальные эффекты кардиореабилитации в итоге определяют снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, заболеваемости сердечно-сосудистой системы, частоты последующих коронарных событий, количества госпитализаций и смертности. ФТ применяются совместно с обучением больных и консультированием их по поведенческим стратегиям, что является программой всеобъемлющей вторичной профилактики пациентов кардиологического профиля.

Материалы и методы

1. Разработка прогулочных маршрутов: были детально изучены Центральный, Заводский, Ленинский, Рудничный, Кировский районы и Лесная Поляна. С учётом расположения парковых зон и скверов были выбраны места для удобного и комфортного выполнения ФТ. Измерение

километража проводилось с помощью приложения для смартфона «Pacer: Pedometer&FitnessApp». Графическое изображение маршрутов на картах выполнялось посредством приложения «MAPS.ME (MapsWithMe)».

2. Разработка системы для контроля проведённых тренировок посредством анкетирования.

3. Разработка опросника для проведения еженедельных телефонных контактов с пациентами для обсуждения недостатков разработанной программы и рассмотрения предложений по ее усовершенствованию.

Результаты

Многочисленными исследованиями установлено, что под действием дозированных динамических ФН увеличивается количество коллатералей в миокардиальной ткани, открываются нефункционирующие анастомозы, в результате чего улучшается кровоснабжение участков миокарда, находящихся в состоянии гипоксии. Регулярные ФН по 30-60 минут в день имеют доказанность: класс I и уровень A.

Согласно данным исследованиям, была разработана программа прогулочных маршрутов для осуществления дозированной ходьбы пациентами кардиологического профиля.

С учетом расположения парковых зон и скверов в городе Кемерово было разработано 9 прогулочных маршрутов с удобной транспортной развязкой, приемлемой как для людей, передвигающихся на общественном транспорте, так и на личных автомобилях. Траектория прогулочных маршрутов представляет собой замкнутый круг, что позволяет пациентам начинать движение из любой точки маршрута, а также самостоятельно при необходимости увеличивать расстояние путём прохождения нескольких кругов.

Центральный район «Набережная» (2.3 км) и «Комсомольский парк им. Веры Волошиной» (2.4 км); Заводский район «ФПК» (2.65 км); Ленинский район «Бульвар» (1.9 км) и «Кузбасский парк» (2.3 км); Лесная поляна (2.5 км); «Радуга» (2.2 км); Рудничный район «Сосновый бор» (2.3 км); Кировский район «Березовая роща» (2.1 км).

В каждом районе представлены маршруты с четким измерением километража с помощью приложения для смартфона «Pacer: Pedometer&FitnessApp». Данное приложение позволяет синхронизировать данные о пройденных шагах и потраченных калориях. Результаты были зафиксированы и использовались для графического изображения маршрута посредством приложения «MAPS.ME (MapsWithMe)». К готовым маршрутам добавлены указания пройденной дистанции в километрах, остановок общественного транспорта, мест отдыха и санитарных комнат. Также каждый из 9 маршрутов сопровождается не только графическим изображением, но и

кратким текстовым описанием, что значительно облегчает ориентирование в пространстве. Помимо этого, маршруты подкрепляются фотографиями известных мест (памятники, предметы ландшафтного дизайна, места культурного досуга), визуально наиболее значимых по ходу следования.

Пациент может начать движение из любой точки маршрута, так как указан точный километраж для каждого круга. В результате этого не возникнет трудностей с определением пройденного расстояния, а также не будет необходимости в использовании дополнительного оборудования для измерения пройденной дистанции. Предусмотрена возможность прохождения нескольких кругов, что позволит пациентам индивидуально дозировать ФН, меняя длительность и темп тренировок, постепенно увеличивая расстояние. Каждый маршрут отображен на карте.

Пациентам будут выданы на руки заламинированные и скрепленные между собой программы вышеуказанных маршрутов. Кроме этого, будут также выданы памятки, которые составляются индивидуально для каждого пациента с учетом исходного уровня тренированности, особенностей течения основного заболевания и наличия сопутствующей патологии, что позволяет максимально персонифицировать маршруты. Разработанные памятки служат системой для контроля проведённых тренировок: результаты каждой тренировки фиксируются пациентом в специальной анкете, в которой указываются дата тренировки, пройденное расстояние, самочувствие пациента во время прогулки. Удобство данной методики состоит в том, что каждый вопрос подразумевает краткий ответ или выбор одного ответа из предложенных.

Еженедельно с пациентами осуществляются телефонные контакты - проводится беседа, во время которой выясняются причины невыполнения ФТ, а также обсуждаются недостатки разработанной программы и рассматриваются предложения по ее усовершенствованию.

Карты прогулочных маршрутов, дополнительно подкрепленные дневник пациента и еженедельный опросник позволят качественно и быстро создать удобную для применения в клинической практике базу для реабилитации пациентов кардиологического профиля, что значительно повысит доступность программ ФР, будет способствовать повышению приверженности пациентов к ФТ, что в свою очередь положительно скажется на прогнозе и качестве жизни больных.

Обсуждение

Кардиореабилитация является одним из основных направлений ведения больных кардиологического профиля. Она детально изучается специалистами данного профиля. Так, за период 2018-2020 гг. издано 69 научных работ («КиберЛенинка»), затрагивающих данную тему. В большинстве из них

представлена важность немедикаментозного, а именно физического аспекта кардиореабилитации [1-3, 5-12].

Созданная программа прогулочных маршрутов является дополнительной возможностью для пациентов кардиологического профиля, которая позволит им не только восстановить свой привычный образ жизни, подкрепив его такой физической активностью как дозированная ходьба, входящая в бытовую привычку каждого из пациентов, но и повысить уровень кардиореабилитации по всей Российской Федерации.

Выводы и дальнейшие перспективы исследования.

Разработанные прогулочные маршруты являются одним из компонентов реабилитации пациентов кардиологического профиля. Данная программа ФТ имеет ряд достоинств:

- удобство воплощения: разработан понятный буклет с отображением каждого маршрута на карте с указанием мест отдыха, остановок общественного транспорта и санитарных комнат;
- пациент сам составляет расписание: он может выйти на прогулку в любое удобное для него время;
- прогулочные маршруты разработаны в разных районах города Кемерово, что делает их доступными для каждого пациента;
- пациентам не требуется дополнительное оборудование для подсчёта пройденного расстояния, так как каждый маршрут рассчитан на определённое количество километров;
- траектория движения по каждому маршруту имеет форму круга, что делает возможным начать движение из любой точки маршрута и вернуться в это же место;
- маршруты построены преимущественно в парковых зонах и скверах, что делает прогулки максимально комфортными.

Предполагается, что данная программа прогулочных маршрутов станет неотъемлемой частью бытовых привычек пациентов кардиологического профиля, что сделает эту форму ФР более эффективной.

В дальнейшем планируется усовершенствование разработанной программы по нескольким направлениям.

1. Повышение доступности: разработка дополнительных прогулочных маршрутов в городе Кемерово и других городах Кемеровской области (Новокузнецк, Гурьевск).

2. Оценка функциональности маршрутов в разные времена года (предусмотреть возможность лыжной ходьбы в зимний период и велопогулки в летний).

3. Внедрение системы для контроля проведённых ФТ: заполнение анкет-дневников пациентами после каждой прогулки для самостоятельного

контроля и проведение еженедельных опросов в виде телефонных контактов с пациентами.

4. Учёт индивидуальных особенностей каждого пациента для того, чтобы максимально персонифицировать маршруты.

5. Поддержание непрерывной обратной связи с пациентами для оценки эффективности: выяснения недостатков разработанной программы и рассмотрения предложений для ее усовершенствования.

Мы рассчитываем, что разработанная нами программа прогулочных маршрутов для пациентов кардиологического профиля города Кемерово станет неотъемлемой частью физического аспекта реабилитации и продемонстрирует высокую эффективность.

Литература

1. Аронов Д.М., Поздняков Ю.М., Ефремушкин Г.Г., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе. (Российское кооперативное исследование) // Кардиология. 2009. №3. С. 49-56.

2. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru> (дата обращения: 27.06.2020).

3. Ковлен Д.В. Лечебные эффекты физических факторов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Физиотерапевт. 2012. №2. С. 20-29.

4. Ковлен Д.В. Научные основы разработки клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине: автореферат дис. ... докт. мед. наук : 14.03.11. Санкт-Петербург, 2018. 32 с.

5. Миронова Е.Н. Основы физической реабилитации [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие. Орел: Межрегиональная Академия безопасности и выживания, 2017. 199 с. URL: <http://www.iprbookshop.ru/73252.html>. (дата обращения: 13.06.2020).

6. Федеральный закон от 27.12.2019 N 452-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. 2019. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341765/ (дата обращения: 13.06.2020).

7. Памятка для больных ИБС после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [Электронный ресурс]. URL: <http://mccic.ru> (дата обращения: 27.06.2020).

8. Ковлен Б.М., Адхамов А.В., Мерзликин А.В., Пономаренко Г.Н. Разработка клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине: современное состояние вопроса // Современные проблемы науки и образования. 2017. №4. С. 34.

9. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика [Электронный ресурс]: российские клинические рекомендации. М., 2016. 187 с. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Koronarnoe_shuntirovanie_pacientov_IBS_19.07.2016.pdf. (дата обращения: 17.06.2020).

10. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика [Электронный ресурс]: российские клинические рекомендации. М., 2014. 98 с. URL: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/rekom.-reabilitaczii-oimpst-final-2014-new.pdf>. (дата обращения: 17.06.2020).

11. Ходьба после АКШ. Жизнь после шунтирования сосудов сердца. Аортокоронарное шунтирование: послеоперационный период [Электронный ресурс]. URL: <https://lahtasever.ru> (дата обращения: 13.06.2020).

12. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). URL: <https://www.aacvpr.org> (дата обращения: 17.06.2020).

13. Thomas R.J., Balady G., Banka G., Beckie T.M., Chiu J., Gokak S., et al. 2018 ACC/AHA clinical performance and quality measures for cardiac rehabilitation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures [published online March 29, 2018] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018. Vol. 11, N4:e000037. DOI:10.1161/HCQ.0000000000000037

КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С РАССТРОЙСТВАМИ ЛИЧНОСТИ

Зайка А.М., Богомолов Е.Д.

*Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии
Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*
Научный руководитель – к.м.н., доцент Ю.Ю. Кирина

COMORBIDITY OF MENTAL ILLNESS WITH PERSONALITY DISORDERS

Zayka A.M., Bogomolov E.D.

*Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*
Supervisor: MD, PhD, Associate Professor Y.Y. Kirina

По уточненным данным, распространенность расстройств личности в населении варьирует от 10,3 до 13,5 %. Коморбидность расстройств личности с другими психическими заболеваниями достигает высоких значений. Например, существуют данные, что до 56% людей с обсессивно-компульсивным расстройством страдают тревожным расстройством личности¹. Также, существуют данные, указывающие на то, что коморбидность РЛ с другими психическими заболеваниями влияет на течение и эффективность проводимой терапии. Так, биполярные пациенты с наличием РЛ имеют худший ответ на терапию и более тяжелое течение БАР, чем в случае «чистого» БАР². Отсюда следует, что своевременная диагностика расстройств личности при других психических заболеваниях позволит назначить более эффективное лечение с учетом всех особенностей смежных патологий, а также выявить предрасположенность к тем или иным заболеваниям у людей с определенным видом РЛ.

Методы и материалы, используемые в работе:

- Статистический метод
- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Выборка больных была сформирована с 2019 по 2020 г.г. С этой целью был создан опрос, участие в котором принимали люди из сообществ социальных сетей, посвященных психическим заболеваниям. Изученная выборка включала 211 человек. Критерии включения: наличие психического заболевания или РЛ/их сочетание. Цели опроса: выявление людей с диагностированными/предполагаемыми РЛ и другими психическими заболеваниями, выявление их коморбидности друг с другом, оценка проводимой терапии.

Результаты

Таблица 1. Распространенность психических расстройств среди участников опроса

Расстройство	Диагностировано	Подозревает
БАР	28	3
Депрессия	94	9
РПП	63	8
Шизоаффективное расстройство	5	

¹ Van Velzen C J.M. Social phobia and personality disorders: Comorbidity and treatment issues. University Library Groningen, 2002

² Симуткин Г.Г., Яковлева А.Л., Бохан Н.А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности // Социальная и клиническая психиатрия. 2014.

Шизофрения	6	1
Алкогольная/наркотич.зависимость	16	1
Шизотипическое расстройство	8	1
Расстройство аутистического спектра	3	3
Тревожные расстройства	92	11
Отсутствуют	12	

Таблица 2. Распространенность РЛ среди участников опроса

Расстройство личности	Диагностировано	Подозревает
Отсутствует	23	4
Шизоидное	3	
Диссоциальное	2	1
Пограничное	133	31
Истерическое	5	1
Параноидное	3	1
Ананкастное	2	4
Тревожное	33	6
Зависимое	6	2
Нарциссическое	3	2

Таблица 3. Коморбидность диагностированная специалистом

	БАР	Депрессия	РП П	Шизоа ф	Шизо фр	Алкона рк	Шизот ип	Аути с	Тре в
Шиз	1		1		1		1		2
Диссоц	1		1						1
Погр	21	70	54	1		14	3	2	68
Истер	1	3	1						2
Паран	1	1	2				1		3
Ананк	1	2	2				1		3
Тре в	4	14	15	2		3		1	26
Зав	3	2	3	1		2			4
Нарцис с	2	1	1						2

Примечание: Шиз - шизоидное, диссоц - диссоциальное, погр - пограничное, истер - истерическое, паран - параноидное, ананк - ананкастное,

трев - тревожное, зав - зависимое, нарцисс – нарциссическое, БАР – биполярное аффективное расстройство, РПП – расстройство пищевого поведения, шизоаф – шизоаффективное, алконар – алкогольная/наркотическая зависимость, шизотип – шизотипическое, аутист – расстройства аутистического спектра, трев – расстройства тревожного спектра.

Таблица 4. Самодиагностированная

	БА Р	Депресс ия	РП П	Шизоа ф	Шизо фр	Алкона рк	Шизот ип	Аути ст	Тре в
Шиз									
Диссо ц		1						1	1
Погр	3	12	10		1	3	1	1	13
Истер							1		
Паран		1						1	1
Ананк	1	2	1				1	1	2
Трев	1	5	1				1	1	5
Зав		1					1		1
Нарци сс	1	2	1					1	2

Примечание: см. к табл. 3

Таблица 5. Вид проходимой терапии

	Отсутствует	Медикаментозная	Психотерапия
Есть расстр+РЛ	17	113	79
Есть расстр+подозр РЛ	2	10	5
Подозр расстр+есть РЛ	2		1
Подозрев РЛ+подозр расстр	12	3	1
Есть расстр, нет РЛ	2	17	11
Есть РЛ, нет расстр	1	5	2
Подозр РЛ	5		
Подозр расстр	2		1

Примечание: Расстр – расстройство, РЛ – расстройство личности, подозр – подозревает

Таблица 6. Период наступления улучшений от проводимой терапии

	Не прохожу	Месяц	Неск мес	6-12 мес	Неск лет	Нет улучшений	Только начал (-а)
Есть растр+РЛ	17	27	26	18	8	23	19
Подозр РЛ+есть расстр	2	3	1	2	1	2	4
Подозр расст+есть РЛ	2						1
Подозр РЛ+подозр расстр	12		1			1	1
Есть растр, нет РЛ	2	8	2	5	1	4	1
Есть РЛ, нет расстр	1	1	4	1		1	
Подозр РЛ	5						
Подоз расст	2			1			

Обсуждение.

Результаты показывают, что среди опрошенных превалирует число тех, кто имеет психические заболевания, коморбидные с расстройствами личности, что еще раз доказывает актуальность проблемы. Таблица 3 отражает наиболее вероятное сочетание того или иного РЛ с конкретным заболеванием. Так, при пограничном расстройстве личности (эмоционально-неустойчивое по МКБ-10), которое по распространенности занимает среди участников опроса лидирующую позицию (133 диагностированных случаев), наиболее часто в качестве коморбидных состояний встречаются БАР (16,8%), депрессия (52,6%), расстройства пищевого поведения (40,6%), расстройства тревожного спектра (51,1%), наркотическая/алкогольная зависимость (10,5%). Второе место по распространенности заняло тревожное расстройство личности (33 диагностированных случая), коморбидное с расстройствами тревожного спектра (78,8%), расстройствами пищевого поведения (45,4%), депрессией (42,4%). Данные о других расстройствах и их коморбидности представлены в таб.3,4.

Второй частью работы являлось определение вида проводимой терапии и его эффективности при психических расстройствах, сочетанных с РЛ, по

сравнению с терапией при других вариантах, в которых не присутствует коморбидность. Данные опроса показали приверженность к медикаментозной терапии (70% опрошенных), по сравнению с психотерапией (47,4%). Остальные участники (20,4%) терапию не проходят.

В вопросе проводимой терапии нет точных данных, указывающих на более низкую эффективность лечения коморбидных состояний по сравнению с не коморбидными. Среди людей, имеющих и расстройство личности, и иное психическое заболевание, улучшение от проводимой терапии наступало через месяц в 19,5% случаев, несколько месяцев в 18,8%, не было улучшений в 16,6%, через полгода-год в 13%, несколько лет в 5,8%. Похожая разобщенность в сроках наступления улучшений наблюдается и при отсутствии коморбидности (таб.6).

Выводы.

1. Коморбидность психических расстройств с расстройствами личности является распространенной проблемой в психиатрической практике.
2. Существует приверженность определенных расстройств личности к конкретным психическим заболеваниям, что позволяет сделать своевременную диагностику и проводимое лечение более эффективными.
3. Большой процент среди опрошенных, имеющих диагностированное расстройство личности или иное психическое заболевание/их сочетание, не получают должного лечения, что ставит вопрос о доступности психиатрической помощи.
4. В результате проведенного статистического анализа данные о низком ответе на терапию коморбидных заболеваний по сравнению со случаями без коморбидности не подтвердились.

Литература

1. Симуткин Г.Г., Яковлева А.Л., Бохан Н.А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, №2. С. 92-97.
2. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Читлова В.В. Расстройства личности и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, №9. С. 4-11.
3. Дерман Е.В Алгоритм диагностики расстройств личности у пациентов с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами // Медицинские новости. 2014. №12 (243). С. 80-84.
4. Захаров М.Г. Алкоголизм и паранойяльность: передающийся через поколения коморбидный аспект деструкции социального [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России. 2010. N3(4). URL: http://www.mprj.ru/archiv_global/2010_3_4/nomer/nomer04.php (дата обращения 15.05.2020).

5. Тальникова Е.С., Сидорова П.В. Коморбидность алкогольной аддикции и личностных расстройств // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2006. Т. 4, №3. С. 40-44.

6. Ассанович М.А., Дерман Е.В. Разработка шкал специфических расстройств личности на основе ММРІ // Журнал Гродненского медицинского университета. 2014. №1. С. 77-80.

7. Степанов И.Л., Васкман А.В. Особенности течения циркулярных депрессий у больных с сопутствующим личностным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, №4. С. 32-35.

ВЛИЯНИЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГАСТРИТА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОЛЕЙ В ЖИВОТЕ У ДЕТЕЙ

Зубцов М.С., Разинькова Н.С.

Кафедра педиатрии

Курского государственного медицинского университета, г. Курск

Научный руководитель – к.м.н., доцент И.И. Жизневская

EFFECT OF HELICOBACTER INFECTION AND GASTRITIS ON RECURRENT ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN

Zubtsov M.S., Razinkova N.S.

Department of Pediatrics

Kursk State Medical University, Kursk

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor I.I. Zhizhevskaya

Введение.

Инфицирование *Helicobacter pylori* является установленной причиной язвенной болезни и гастрита у взрослых. Однако его связь с синдромом хронической диспепсии противоречива [1]. В то же время *H. pylori* вызывает антральный гастрит у детей. У детей гастрит чаще бывает «узелковым» (30-100%) по сравнению со взрослыми (0-20%) [2] и характеризуется лимфоцитарной, а не нейтрофильной инфильтрацией [3]. Частота язвенной болезни у детей невысока, но, как и у взрослых, 90-100% детских язв двенадцатиперстной кишки ассоциированы с *H. pylori*-гастритом [4]. Распространенность *H. pylori* инфекции варьируется в зависимости от возраста и географического положения. В Европе и Северной Америке она колеблется от 6 до 16% детского населения [5], в то время как в развивающихся странах она обычно выше [6].

Рецидивирующая боль в животе – распространенная проблема в педиатрии, для которой обычно не находят органической причины [7]. В

нескольких крупных рандомизированных исследованиях изучалась связь между болью и *H. pylori* инфекцией, однако результаты довольно противоречивы [8].

Материалы и методы. Был произведен ретроспективный анализ историй болезни детей, прошедших эндоскопическое обследование в гастроэнтерологическом отделении ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» в течение 2018 года. Дети были разделены на две группы по 35 человек в каждой. Первая группа детей (исследуемая группа) имела жалобы на периодическую боль в животе. Критерии включения в группу: не менее трех приступов боли в животе в течение 3 месяцев, интенсивность, негативно влияющая на качество жизни ребенка. В исследуемой группе было 13 мальчиков и 22 девочки, средний возраст которых составлял $11,5 \pm 3,9$ года (диапазон от 3 до 17 лет). Вторая группа (контрольная группа) была обозначена как "гетерогенная группа" и состояла из детей, которым была проведена эндоскопия по другим показаниям. В этой группе был 21 мальчик и 14 девочек, средний возраст которых $8,4 \pm 5,2$ года (диапазон от 0,7 до 17 лет), и ни у одного из них боль в животе не была главной жалобой или основным симптомом в заболевании.

Всем пациентам было проведено клиническое обследование, эндоскопическое исследование поверхности слизистой желудка и дыхательный уреазный тест. Эндоскопическое исследование выполнялось одним и тем же врачом (модель эндоскопа – GIF XP20; Olympus, Токио, Япония) после внутривенной седации мидазоламом. Через 24 часа после эндоскопического исследования пациентам натошак был проведен стандартный 13C-уреазный дыхательный тест.

Результаты исследования. Эндоскопически гастрит был диагностирован у 19 больных в исследуемой группе (54,2%) и у 15 больных в контрольной группе (42,9%). Статистически значимой разницы выявить не удалось. *H. pylori* был обнаружен у 16 пациентов в исследуемой группе и у 8 пациентов группы контроля (45,7% против 22,8%, $P < 0,01$). Все дети с *H. pylori*, за исключением одного ребенка в контрольной группе, имели сопутствующий гастрит. С другой стороны, гастрит без инфицирования *H. pylori* наблюдался у 7 детей в группе исследуемой группы и у 15 – в контрольной группе. У 26 из 34 детей с гастритом были выявлены узловатость и гиперемия.

Гастрит без наличия *H. pylori* диагностирован у 12% мальчиков и у 8,8% девочек. *H. pylori* был обнаружен у 64% мальчиков исследуемой группы и только у 35,5% девочек ($P < 0,01$).

Сведения о семейном анамнезе язвенной болезни имелись у 58 детей. Отягощенный семейный анамнез был обнаружен у большего числа детей,

имевших эндоскопически верифицированный гастрит (10 из 14, 71%), чем у детей с нормальной эндоскопической картиной (19 из 44, 48%) ($p < 0,01$).

Сопутствующие заболевания были обнаружены у 5 детей в исследуемой группе. У 2 детей была обнаружена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 1 ребенка – непереносимость лактозы, нервная анорексия и ГЭРБ.

Стандартную трехкомпонентную терапию (ингибитор протонной помпы в комбинации с двумя антибиотиками) 28 детей получали в течение 2 недель, 9 детей – в течение 3 недель. Улучшение клинической картины было обнаружено у 14 детей с *H. pylori* ассоциированным гастритом (87,5%), у 2 из 4 детей с гастритом, не ассоциированным с *H. pylori* (50%) и у 4 детей с идиопатическими болями в животе (57,1%) ($p < 0,01$).

Обсуждение. Результаты исследований, в которых производились попытки установления роли инфицирования *H. pylori* в возникновении рецидивирующих болей в животе у детей, противоречивы. Ранние исследования предполагали, что *H. pylori* присутствует у 30-60% пациентов с рецидивирующими болями [9]. Инфицирование *H. pylori* было обнаружено у 54% российских детей с рецидивирующими болями в животе, и 85% из них отметили клиническую ремиссию после лечения [10].

Другие исследования не смогли продемонстрировать связь между рецидивирующей болью в животе и инфицированием *H. pylori*. Не было также обнаружено различий в симптоматике между инфицированными и неинфицированными детьми [11], и не было обнаружено связи между инфицированием *H. pylori* и рецидивирующими болями в животе у детей.

В нашем исследовании была выявлена высокая частота (45,7%) инфицирования *H. pylori* у детей с рецидивирующими болями в животе. Частота инфицирования в контрольной группе составила 22,8%, что несколько выше, показателей заболеваемости в других развитых странах (6-16%) [12]. Частота инфицирования *H. pylori*, которую мы обнаружили у детей с рецидивирующими болями в животе, аналогична 54% заболеваемости, зарегистрированной в аналогичном исследовании в группе детей с рецидивирующими болями [13]. Другие авторы не обнаружили статистически значимых различий в частоте инфицирования *H. pylori* между детьми с рецидивирующими болями и контрольной группой [14]. Эта разница может быть связана с тем, что наша группа подвергалась тщательному отбору. Тот факт, что наша контрольная группа была на 3 года моложе исследуемой группы, возможно, также способствовал различию в частоте инфицирования *H. pylori*. В исследуемой группе было больше женщин, чем мужчин, в отличие от большего числа мужчин в контрольной группе, но никаких гендерных различий в частоте встречаемости *H. pylori* в литературе не отмечено.

У одного ребенка в контрольной группе, инфицированного *H. pylori*, не было эндоскопических признаков гастрита. Хотя гастрит встречается в большинстве случаев инфицирования *H. pylori*, есть данные о случаях с нормальной эндоскопической картинкой. Процент нормальной структуры слизистой оболочки, по данным различных авторов, составляет 6.64% [15], 12.5% [16], и 33% [17]. Вполне возможно влияния ошибки выборки на результаты.

Довольно интересным открытием оказалось наличие гастрита без инфицирования *H. pylori* у 4 детей исследуемой группы и у 8 детей в контрольной группе. В других исследованиях подобный результат был обнаружен у 38,9% [4], 37,5% [3], 54,2% случаев.

Более высокая частота семейного анамнеза язвенной болезни у наших пациентов, вероятно, также является результатом тщательного отбора историй болезни, так как проспективные популяционные исследования не обнаружили такой корреляции [6].

Положительная динамика лечения в 85% случаев указывает на влияние *H. pylori* на симптоматику гастрита, в то же время у детей, не инфицированных *H. pylori* эффект лечения сопоставим с эффектом плацебо (50-53%).

Выводы.

В результате проведенного исследования нами установлено, что инфицирование *H. pylori* и гастрит могут быть связаны с синдромом рецидивирующей боли в животе у выделенной подгруппы детей. Мы рекомендуем провести полное обследование, включая методы диагностики *H. pylori*. Трехкомпонентное лечение больных с рецидивирующей болью достоверно эффективно.

Литература

1. Белоусов Ю.В. Хронический атрофический гастрит у детей // Здоровье ребенка. 2011. №5 (32). С. 76-80.
2. Волынец Г.В., Потапов А.С. Адаптированная классификация хронического гастрита у детей // Российский педиатрический журнал. 2010. №5. С. 17-21.
3. Казмирова А.А., Казачков Е.Л. Морфо-микробиологические характеристики гастробиоптатов у детей и подростков с хроническим *Helicobacter Pylori*-ассоциированным гастритом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89, №2. С. 23-27.
4. Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Гузеева О.Д. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей // Врач-аспирант. 2011. Т. 47, №4.1. С. 248-254.

5. Сичинава, И. И. Горелов, А. Шершевская Патоморфоз хронического гастрита (гастродуоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения // Врач. 2011. №8. С. 11-14.
6. Blecker U. Helicobacter pylori disease in childhood // Clin Pediatr 1996. Vol. 35, N4. P. 175-183.
7. Bujanover Y., Konikoff F., Baratz M. Nodular gastritis and Helicobacter pylori // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990. Vol. 11, N1. P. 41-44. DOI:10.1097/00005176-199007000-00008
8. Dodge J.A. Recurrent abdominal pain in children // Br Med J. 1976. N1(6006). P. 385-387. DOI:10.1136/bmj.1.6006.385
9. Glassman M.S., Schwarz S.M., Medow M.S., Beneck D., Halata M., Berezin S., et al. Campylobacter pylori-related gastrointestinal disease in children. Incidence and clinical findings // Dig Dis Sci. 1989. Vol. 34, N10. P. 1501-1504. DOI:10.1007/BF01537100
10. Hassall E., Dimmick J.E. Unique features of Helicobacter pylori disease in children. // Dig Dis Sci. 1991. Vol. 36, N4. P. 417-423. DOI:10.1007/BF01298868
11. Heldenberg D., Wagner Y., Heldenberg E., Keren S., Auslaender L., Tenenbaum G. The role of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain // Am J Gastroenterol. 1995. Vol. 90, N6. P. 906-909.
12. Holtmann G., Talley N.J., Mitchell H., Hazell S. Antibody response to specific H. pylori antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health // Am J Gastroenterol. 2018. Vol. 93, N8. P. 1222-1227.
13. Mitchell H.M., Bohane T.D., Tobias V., Bullpitt P., Daskalopoulos G., Carrick J., et al. Helicobacter pylori infection in children: potential clues to pathogenesis // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993. Vol. 16, N2. P. 120-125.
14. Oderda G., Vaira D., Holton J., Dowsett J.F., Ansaldi N. Serum pepsinogen 1 and IgG antibody to Campylobacter pylori in nonspecific abdominal pain in childhood // Gut. 1989. Vol. 30, N7. P. 912-916.
15. Oderda G., Vaira D., Holton J. Age-related increase of Helicobacter pylori frequency in symptom-free and in dyspeptic children // Lancet. 1992. Vol. 340, N8820. P. 671-672. DOI:10.1016/0140-6736(92)92204-s
16. Radhakrishna S., Al Nakib B., Kalaoui M., Patric J. Helicobacter pylori associated gastritis in Kuwait: endoscopy-based study in symptomatic and asymptomatic children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013. Vol. 16, N2. P. 126-129. DOI:10.1097/00005176-199302000-00005
17. Thomas J.E., Whatmore A.M., Barer M.R., Eastham E.J., Kehoe M.A. et al. Serodiagnosis of Helicobacter pylori infection in childhood // J Clin Microbiol. 1990. Vol. 28, N12. 2641-2646.

ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРНОЗИНА И ДРУГИХ ДИПЕПТИДОВ НА ФОНЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Курбанова А.А.

Кафедра химии

Оренбургского государственного медицинского университета, г. Оренбург

Научный руководитель – доцент С.Н. Афонина

PROTECTIVE EFFECT OF CARNOSINE AND OTHER DIPEPTIDES IN OXIDATIVE STRESS

Kurbanova A.A.

Department of Chemistry

Orenburg State Medical University Orenburg

Supervisor: PhD, Associate Professor S.N. Afonina

Введение

Карнозин (бета-аланил-L-гистидин) – дипептид, состоящий из остатков аминокислот β-аланина и гистидина. Карнозин впервые был обнаружен в составе мышечной ткани в 1900 г. российскими биохимиками Гулевичем и Амира-джиби. В дальнейшем было показано, что карнозин и родственные ему гистидинсодержащие дипептиды (ГСД) присутствуют в возбудимых тканях позвоночных животных и человека, в том числе в мозге (карнозин и гомокарнозин), скелетных мышцах (карнозин и анзерин) и в сердце (ацетилированные формы карнозина, гомокарнозина и анзерина).

Цель исследования – провести обзор литературы по теме протекторной активности карнозина.

Материал и методы исследования:

1. Сбор и изучение материалов по заданной теме.
2. Рассмотрение принципов и механизмов действия карнозина
3. Оценка протекторной способности карнозина в условиях окислительного стресса.

Результаты и их обсуждение

В последние десятилетия наибольший интерес исследователей привлекали антиоксидантная и мембранопротекторная активности карнозина. Причиной этому стало возрастание внимания к изучению роли активных форм кислорода (АФК) и образующихся при их участии других свободных радикалов (СР) в нарушении клеточного гомеостаза и развитии многих патологических процессов в организме [1]. Особенностью АФК является то, что эти высокореакционные соединения, образующиеся в ходе нормальных физиологических и метаболических процессов, способны в условиях неконтролируемого избыточного образования повреждать биологические

макромолекулы и клеточные структуры [1]. Для регуляции уровня АФК и СР клетки обладают многокомпонентной антиоксидантной системой. Совокупная активность низкомолекулярных и ферментативных антиоксидантов, а также некоторых липолитических и протеолитических ферментов, разрушающих модифицированные окислением клеточные липиды и белки, обеспечивает сохранение внутренней среды организма и поддержание его основных функций [1].

Мембранопротекторные и антиоксидантные свойства карнозина были впервые описаны С.Е. Севериным и его сотрудниками 20 лет назад. Полученные на моделях *in vitro* экспериментальные данные указывают на наличие у карнозина и родственных ему ГСД супероксид-перехватывающей активности, способности тушить синглетный кислород и гидроксил-радикал, сохранять активность мембранных ферментов в условиях индукции перекисного окисления [8]. Эти исследования открыли принципиально новую страницу в истории исследования функций карнозина в организме. В настоящем обзоре представлены результаты изучения карнозина как эндогенного корректора антиоксидантной системы организма, полученные коллективом, объединившим усилия сотрудников Международного биотехнологического центра МГУ им. М.В. Ломоносова, лаборатории клинической нейрехимии ГУ НИИ неврологии РАМН и зарубежных коллег, представляющих кафедру медицинской химии Братиславского университета им Я. Коменского и лабораторию ЯМР-исследований Словацкого технологического университета.

Влияние гистидинсодержащих дипептидов на активность ферментов и мембранные структуры в условиях активации перекисного окисления липидов. Активность многих ферментов и рецепторов зависит от состояния мембранных структур и уровня активных форм кислорода. В экспериментах *in vitro* было исследовано влияние карнозина и родственных ГСД на активность Na, K-АТФазы, Са-АТФазы, тирозингидроксилазы, липоксигеназы, на систему ферментов полиморфноядерных лейкоцитов, обеспечивающих окислительный катаболизм ксенобиотиков и течение воспалительных процессов, а также на состояние мембран эритроцитов.

Са²⁺ выполняет в организме функцию вторичного мессенджера, поэтому баланс ионов Са является одним из ведущих факторов регуляции активности многих ферментов, осуществляющих посттрансляционную модификацию внутриклеточных белков. Нарушения кальциевого гомеостаза индуцируют каскад метаболических процессов, приводящих к развитию окислительного стресса в клетках. В частности, интенсивная мышечная нагрузка, нарушение кровоснабжения мышцы, ишемические повреждения и другие состояния ткани, близкие к патологическим, сопровождаются гиперпродукцией окислителей, например, гипохлорит-аниона, образующегося в результате

активации миелопероксидазной реакции.

Na, K-АТФаза и являются важнейшими ферментами, регулирующим ионный гомеостаз и обеспечивающим проведение сигнала в электровозбудимых клетках. Будучи мембранно-интегрированным тиоловым ферментом, Na, K-АТФаза и **Са-АТФаза** зависят от состояния окружающих мембранных структур и легко повреждаются в условиях окислительного стресса. Экспериментально подтверждено, что обработка везикул саркоплазматического ретикулума гипохлоритом натрия приводит к снижению активности Са-насоса и разобщению транспорта ионов Са с гидролизом АТФ. Этот эффект реализуется за счет необратимого ингибирования гидролитической активности фермента, сопровождающегося снижением общего количества SH-групп фермента на 50%. Кроме того, в присутствии гипохлорита наблюдается индукция процессов перекисного окисления в мембранах ретикулума, которая сопровождается увеличением пассивной проницаемости везикул для ионов Са и снижением микровязкости липидного бислоя.

В исследованиях *in vitro* в модельных экспериментах было показано, что в присутствии карнозина или гомокарнозина при окислительной модификации Na, K-АТФазы пероксидом водорода наблюдается значительная сохранность активности фермента. ГСД в этих условиях не только напрямую взаимодействовали с продуктами перекисного окисления мембранных структур СПР, но и обеспечивали сохранность активности Са-АТФазы и Са-транспортной функции СПР [2,3].

Тирозингидроксилаза катализирует начальную реакцию биосинтеза катехоламинов - окисление Z-тирозина в Z-диоксифенилаланин. В окислении кофактора реакции - тетрагидроптерина ($H_4\text{-Pter}$) - участвует атомарный кислород, а в качестве промежуточного продукта образуется короткоживущий пероксидный радикал $H_3\text{-PterOOH}$. Превращение нестабильного пероксидного радикала в стабильный $H_3\text{-PterOH}$ сопряжено с переносом активированного кислорода на молекулу субстрата, высвобождением молекулы воды и образованием окисленного кофактора $H_2\text{-Pter}$, восстановление которого необходимо для возобновления реакции [7]. Тирозингидроксилаза высокочувствительна к повреждающему воздействию свободных радикалов и к действию антиоксидантов.

ГСД - карнозин, анзерин, гомокарнозин - проявляли разную эффективность ингибирования тирозингидроксилазы [5]. Наиболее выраженным был эффект карнозина: при концентрации 25 мкМ скорость тирозингидроксилазной реакции составляла 20% от исходной, измеренной в той же пробе до добавления этого дипептида. Более детальное исследование влияния карнозина показало, что его ингибирующий эффект на ТГ

определяется не только прямым антиоксидантным действием, но и воздействием на состояние уже сформировавшегося фермент-субстратного комплекса [5].

В отличие от других антиоксидантов и SH-протекторов (эмоксипин, дитиотреитол, меркаптоэтанол), ингибирующих тирозингидроксилазу при внесении в инкубационную среду до субстрата реакции - тирозина, карнозин проявляет свое действие и при внесении после тирозина, что указывает на различия в механизмах влияния карнозина и антиоксидантов другой природы.

Для **липоксигеназ** характерна активация липоперекисями, другие природные активаторы этих ферментов неизвестны, хотя в качестве ингибиторов описаны соединения различной природы, в том числе антиоксиданты, поскольку окисление ненасыщенных жирных кислот представляет собой свободнорадикальный процесс.

Мощным фактором индукции АФК являются реакции клеточного иммунитета. Клеточные элементы крови, осуществляющие фагоцитоз, в активированном состоянии обладают способностью к образованию супероксид-аниона, гидроксильного и пероксильного радикалов, гипохлорит-аниона [4]. Известно, что карнозин является хорошей ловушкой пероксильных и гидроксильных радикалов, а также супероксид-аниона кислорода [1]. В модельных экспериментах было исследовано влияние карнозина на генерацию АФК клетками белой крови [6]. **Активация лейкоцитов** приводила к вспышке хемилюминесценции, характер развития которой зависел от применяемого индуктора. Известно, что ФМА, проникая в клетки, активирует протеинкиназу C, которая запускает работу NADPH- оксидазного комплекса, обеспечивающего продукцию супероксид-радикала, в то время как BaSO₄ приводит к активации миелопероксидазы и к образованию гипохлорит-аниона. Таким образом, карнозин по-разному влиял на различные системы продукции АФК. Низкие концентрации карнозина, близкие к наблюдающимся в тканях организма, оказывали, в основном, тормозящее действие на активацию лейкоцитов индукторами, за исключением случая индукции супероксид-радикала под действием BaSO₄. Высокие концентрации карнозина в различной степени стимулировали реакцию лейкоцитов на активаторы. Такой характер ответа лейкоцитов на воздействие карнозина, как и в случае липоксигеназы, указывает, что карнозин проявляет себя не только как антиоксидант прямого действия, но и как модификатор систем индукции АФК [6]. Таким образом, регуляцию иммунных свойств лейкоцитов можно рассматривать как одно из вероятных направлений модулирующего действия карнозина на систему клеточного иммунитета.

Регуляторное действие карнозина на апоптоз.

Апоптозом называется один из природных механизмов физиологической

деструкции клеток, приводящий к утилизации составных частей разрушенной клетки на нужды других тканей. Считается, что одной из причин возникновения апоптоза является активация продукции свободных радикалов.

При постановке эксперимента одним из распространенных способов индукции апоптоза является экспозиция клеток с экзайтотоксическими соединениями. Продолжительная активация глутаматных рецепторов агонистами глутамата NMDA и каиновой кислотой приводит к активации ряда биохимических процессов, приводящих в конечном счете к клеточной гибели. Предварительная нагрузка клеток карнозином, а также его аналогами гомокарнозином и ацетилкарнозином, эффективно препятствует возрастанию внутриклеточной концентрации свободных радикалов в ходе апоптической трансформации. Однако при, собственно, апоптических изменений в присутствии дипептидов оказалось, что только карнозин является агентом, специфически препятствующим собственно процессу апоптоза, тогда как его аналоги не оказывали такого действия.

В рамках современных представлений, реакция неэнзиматического гликозилирования белков (гликирование), то есть неспецифическая модификация белков углеводными остатками, активируется на ранних стадиях апоптоза и приводит к деструктивным изменениям цитоскелета и ДНК нейронов. В ходе эксперимента было установлено, что карнозин эффективно препятствует образованию поперечных сшивок между молекулами актина и снижением уровня NH₂-групп гистонов, тогда как родственные ему соединения подобным эффектом не обладают. Таким образом, можно заключить, что механизм защитного действия карнозина от апоптической трансформации реализуется за счет подавления процесса гликирования белков, что расширяет наши представления о карнозине как веществе, защищающем клеточные структуры не только от кислородных радикалов, но и от атаки углеводными остатками.

Использование для защиты от повреждений ГСД сберегает функции клеточных мембран и мембранно-связанных ферментов, и это действие не ограничивается только антиоксидантными свойствами этих соединений. Модельные эксперименты *in vitro* позволили предположить возможность регуляции на уровне целого организма с помощью ГСД функциональной активности клеточных белков и мембранных структур в условиях повреждающего действия окислительного стресса, сопровождающего патологические процессы. Эта гипотеза была проверена экспериментально на моделях *in vivo*.

Для исследования эффектов карнозина на целом организме нами был разработан ряд биологических моделей, провоцирующих развитие окислительного стресса различной степени тяжести и локализации.

Радиопротекторное действие карнозина. Ионизирующая радиация - мощный повреждающий фактор, индуцирующий образование в тканях организма липоперекисных продуктов. Основной токсический эффект обусловлен гидроперекисями и липоперекисями полиненасыщенных жирных кислот. Образование липоперекисей в составе мембранных липидов приводит к нарушению белок-липидных взаимодействий, нарушению структуры и функции мембран, следствием чего, в частности, является разрушение структуры дыхательной цепи митохондрий и возникновение дефицита АТФ. Дефицит макроэргов приводит к серьезным нарушениям транспорта ионов и, следовательно, функций электровозбудимых клеток. За счет повреждения целостности мембранных структур происходит выброс гидролитических ферментов, разрушение цитоскелета и другие патологические изменения на клеточном и субклеточном уровне.

Можно предположить, что в этом случае стимуляция карнозином пролиферации обусловлена не только его антиоксидантными свойствами. Известно, что активация MAPKs (митоген активируемых протеин киназ, отвечающих за запуск пролиферации) происходит не только после активации рецепторов, но и при окислительном стрессе, и в процессе воспаления. В настоящее время считают, что пролиферативный потенциал (предел Хейфлика) определяется укорачиванием теломер. И, действительно, про карнозин известно, что он замедляет укорачивание теломер [9]. На первый взгляд эта гипотеза вполне объясняет механизм действия карнозина на пролиферацию клеток, но она не объясняет способности карнозина влиять на уже состарившуюся культуру клеток, когда укорочение теломер уже произошло. Похоже, в этом случае более логично предположить, что карнозин прямо стимулирует пролиферацию. Сходный результат, а именно, “быстрое” омолаживающее действие карнозина, проявляющееся в увеличении репликативной способности и в изменении морфологии клеток, описан МакФарландом еще в 1999 году.

Результаты показали, что улучшение реабилитации животных после облучения может быть связано с повышением эффективности восстановления системы кроветворения и иммунитета под действием карнозина, так как было обнаружено, что введение мышам карнозина сопровождается стимуляцией гемопоэтических стволовых клеток, которая проявляется в увеличении числа эндогенных колоний в селезенке [14].

Выявление активирующего действия карнозина на систему гемопоэза, по нашему мнению, открывает возможности применения карнозина в клинической практике в качестве иммуномодулятора.

Защитные эффекты карнозина в условиях развития ишемических повреждений мозга. В развитие ишемического повреждения мозга вовлека-

ются множественные взаимосвязанные метаболические процессы, характерные для развития окислительного стресса: снижение уровня АТФ, накопление лактата, нарастание уровня АФК, свободных радикалов, токсичных продуктов перекисного окисления и экзайтотоксических аминокислот, вход Ca^{2+} в поврежденные нейрональные клетки, активация протеаз, индукция каскада апоптических и некротических процессов. Сложность выделения ведущего патогенетического фактора ишемии препятствует принятию общепризнанного протокола лечения ишемических поражений мозга и обуславливает потребность в разработке препаратов, способных обеспечивать нейропротекцию по широкому спектру показаний. В соответствии с этими представлениями мы исследовали на экспериментальных моделях ишемии мозга возможности использования в качестве нейропротектора карнозина, обладающего, как было показано выше, широким спектром биологической активности.

Результаты исследования указывают на то, что в условиях развития ишемического поражения мозга применение карнозина как в качестве профилактического средства, так и в период реперфузии после ишемического эпизода обеспечивает снижение смертности, облегчает неврологическую симптоматику и корректирует биохимические параметры мозга, восстанавливая антиоксидантный статус, нормализуя обмен катехоламинов, работу Na, K-насоса и реакцию глутаматных рецепторов. Таким образом, можно сделать заключение о том, что карнозин - эффективный регулятор гомеостаза в ткани мозга, подвергнувшегося воздействию окислительного стресса, вызванного ишемией.

Выводы

Результаты исследований, проведенных на различных экспериментальных моделях, позволяют рассматривать карнозин как эффективный протектор от окислительного стресса, провоцируемого в организме различными повреждающими факторами. Особенность карнозина - сочетание прямых антиоксидантных эффектов, направленных на нейтрализацию активных форм кислорода, с одной стороны, и модулирующего действия на активность вовлеченных в развитие окислительного стресса ферментов и AMDA-рецепторов, с другой. Таким образом, карнозин может найти применение для разработки биологически активных добавок и лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики повреждающего воздействия различных внешних факторов и лечения патологий, при которых существенная роль в патогенезе принадлежит окислительному стрессу.

Литература

1. Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса.

М.: Диалог-МГУ, 1999. 362 с.

2. Бурнаевский Н.С., Вишнякова Х.С., Сафенина А.В., Рыбалко Д.В., Попов К.В., Егоров Е.Е. Влияние парциального давления кислорода на эффективность колониеобразования и дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток человека, полученных из различных источников // Гены и клетки. 2010. №4. С. 24-30.

3. Минеева М.Ф., Стволинский СЛ. Влияние гистидинсодержащих дипептидов на тирозингидроксилазу мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1996. Т. 121, №4. С. 420-422.

4. Рыбакова Ю.С., Болдырев А.А. Влияние карнозина и родственных соединений на пролиферацию клеток культуры феохромоцитомы крысы РС-12 // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. №3. С. 143-147.

5. Стволинский С.Е., Соуза Понтеш Э., Сергиенко В.И. Иммуномодулирующие эффекты карнозина в экспериментах in vitro и in vivo // Биологические мембраны. 1996. Т. 13. С. 299-306.

6. Sale C., Artioli G.G., Gualano B., Saunders B., Hobson M R., Harris C R. Carnosine: from exercise performance to health // Amino Acids. 2013. Vol. 44, N6. P. 1477-1491.

7. Zhang Z., Miao L., Wu X., Liu G., Peng Y, Xin X. Carnosine inhibits the proliferation of human gastric carcinoma cells by retarding Akt/mTOR/p70S6K signaling // J Cancer. 2014. Vol. 5, N5. P. 382-389.

8. Iovine B., Iannella M.L, Nocella F., Pricolo M.R., Bevilacqua M.A. Carnosine inhibits KRAS-mediated HCT116 proliferation by affecting ATP and ROS production // Cancer Lett. 2012. Vol. 315, N2. P. 122-128.

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лапасов С.Х., Хакимова Л.Р.

Кафедра общей практики / семейной медицины факультета последипломного образования

*Самаркандского государственного медицинского института, г. Самарканд,
Республика Узбекистан*

Научный руководитель – д.м.н., профессор Ш.А. Агзамова

DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH FALLOT'S TETRAD

Lapasov S.H., Khakimova L.R.

*Department of General Practice/Family Medicine, Faculty of Postgraduate
Education, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan*

Supervisor: MD, PhD, Professor S.A. Agzamova

Введение.

Тетрада Фалло (ТФ) составляет 7-10% врожденных аномалий сердца. Ассоциированные аномалии включают повреждение правой дуги аорты (25%), изменение анатомии коронарных артерий (5-10%), стеноз ветвей легочной артерии, наличие аортолегочных коллатеральных сосудов, открытый артериальный проток, полный атриовентрикулярный дефект перегородки, дефект межпредсердной перегородки, дополнительные мышечные дефекты межжелудочковой перегородки и недостаточность аортального клапана. Тетраду Фалло диагностируют у 8-13% всех больных с врожденным пороком сердца. Среди пороков, требующих хирургического лечения в раннем детском возрасте, на долю тетрады Фалло приходится 15%. Частота порока у новорожденных колеблется от 4 до 7%. Средняя продолжительность жизни больных с тетрадой Фалло составляет 12–13 лет и зависит от степени стеноза ЛА. Смертность в течение первого года жизни – 25%, к 3 годам – 40%, к 10 годам – 70%, к 40 годам жизни – 95%. При «бледных» формах порока продолжительность жизни несколько больше, чем при цианотической форме. Обычно тяжелые неоперированные пациенты умирают от тромбоэмболии в сосуды головного мозга с образованием абсцессов, сердечной недостаточности, инфекционного эндокардита [1, 5, 9, 12].

Диагностика тетрады Фалло.

Клиника тетрады Фалло может быть различна, что обусловлено вариабельностью гемодинамических нарушений. Выраженность гемодинамических расстройств и тяжесть течения порока в первую очередь определяются степенью сужения легочной артерии, которое может быть от незначительного стенозирования до ее полной атрезии. Чаще всего при этом пороке стеноз легочной артерии бывает инфундибулярным (низким, высоким или в виде диффузной гипоплазии) либо комбинированным (сочетание инфундибулярного стеноза с клапанным стенозом, гипоплазией кольца и ствола легочной артерии). Атрезия клапанов легочной артерии, крайняя форма обструкции, встречается значительно реже. Анатомическая обструкция выводного отдела правого желудочка может сочетаться с гипоплазией и стенозом ветвей легочной артерии, возможно – с атрезией левой ветви легочной артерии. Для тетрады Фалло характерны высокий большой дефект межжелудочковой перегородки (перимембранозный субаортальный) и декстропозиция аорты, то есть смещение устья аорты вправо так, что она как бы «сидит верхом» на межжелудочковой перегородке, а из правого желудочка имеется непосредственный выход в просвет аорты. Таким образом, в аорту поступают два потока крови – из правого желудочка (венозная) и левого желудочка (артериальная) [4, 5, 8, 17, 22, 30].

Жалобы и анамнез. При сборе анамнеза и жалоб рекомендуется расспросить пациента о наличии одышки, синюшности губ и кончиков пальцев, рекомендуется обратить внимание на отставание пациента в физическом развитии, на присаживание на корточки. При нарастании одышки и цианоза состояние пациентов ухудшается, и без остановки они могут делать всего лишь несколько шагов. Рекомендуется обратить внимание на степень утомляемости, одышку при физической нагрузке, иногда в покое [5, 12, 24, 27].

Физикальное обследование. Необходимо обратить внимание на форму грудной клетки. Пациенты с тетрадой Фалло, как правило, гипостеники. Грудная клетка у них обычно цилиндрической формы и не имеет сердечного горба. Кожные покровы и видимые слизистые синюшные. Рекомендуется аускультация сердца – аускультативно по левому краю грудины во втором-третьем межреберье выслушивается грубый систолический шум, обусловленный током крови через стеноз. II тон на легочной артерии ослаблен, I тон усилен. Если у пациента выполнен системно-легочный анастомоз, то выслушивается систолодиастолический шум. После выполнения подключично-легочного анастомоза по Блелоку-Тауссиг плечевой и радиальный пульс отсутствует на стороне анастомоза [3, 4, 5, 10, 23].

Лабораторная и инструментальная диагностика. Рекомендуется исследовать в динамике уровень насыщения крови кислородом в капиллярах или с помощью пульс-оксиметра. Также необходимо контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, коагулограмму – исследование проводится с целью оценки состояния пациента, косвенной оценки уровня легочного кровотока и состояния свертывающей системы крови [5, 26, 30].

Среди инструментальных методов диагностики рекомендуется выполнять рентгенографию и электрокардиограмму. Рентгенологически определяется обеднение легочного рисунка. Тень сердца небольших размеров в форме сапожка, с западением в области дуги легочной артерии. Для ТФ характерно отклонение электрической оси сердца вправо (от $+100$ до $+180^\circ$), гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого предсердия. Также необходимо выполнять рентгенографию грудной клетки. При этом визуализируется повышение прозрачности легочных полей, которая появляется за счет уменьшения кровотока в легких, представленности легочных сосудов узкими тяжами, уменьшения корней легких. Поперечник тени сердца остается нормальным или несколько расширен влево за счет увеличения ПЖ. Верхушка сердца приподнята и закруглена. Талия сердца подчеркнута за счет западения дуги легочной артерии. Форма сердца напоминает «деревянный башмачок». Во 2-й косой проекции отчетливо видно

увеличение ПЖ, который оттесняет кзади и приподнимает небольшой левый желудочек ЛЖ («шапочка»). Декстропозиция аорты лучше видна в боковой проекции [5, 9, 13].

Кроме этого, рекомендуется выполнять эхокардиографию (ЭХОКГ). Она необходима для оценки размеров правых и левых отделов сердца, расположения и размера дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), степени декстропозиции аорты, выраженности гипертрофии ПЖ, протяженности и степени сужения выводного тракта ПЖ, сочетания подклапанного и клапанного стенозов, размеров клапанного кольца и ствола легочной артерии (ЛА). Наличие стеноза ЛА и величину градиента между ПЖ и ЛА рекомендуется определять с помощью доплер-эхокардиографии [1, 4, 5, 12].

При проведении ультразвукового исследования характерны следующие изменения: при сканировании по длинной оси сердца определяется нарушение продолжения межжелудочковой перегородки в переднюю стенку аорты; расширение аорты и расположение ее ближе к передней грудной стенке, в результате смещения аорта имеет вид аорты «наездника» или «сидящей верхом» аорты; наличие большого дефекта межжелудочковой перегородки; гипертрофия миокарда и повышенная трабекулярность правого желудочка; стеноз выходного тракта правого желудочка и обструкция легочной артерии; перерыв ультразвукового луча при переходе от полости левого желудочка к корню аорты при М-сканировании; турбулентный поток в правом желудочке в период систолы в результате шунта крови из левого в правый желудочек; усиление скорости кровотока и турбулентный поток в легочной артерии из-за наличия стеноза [5, 7, 17, 22].

При необходимости рекомендуется выполнять катетеризацию сердца и ангиокардиографию. Это необходимо для выявления гемодинамических нарушений, имеющиеся у больных с тетрадой Фалло: высокое давление в ПЖ, равное давлению в ЛЖ и аорте, систолическое давление в ЛА низкое, большой градиент систолического давления между ПЖ и ЛА. В правых отделах венозная кровь, в аорте насыщение крови кислородом снижено соответственно величине веноартериального сброса. При правой вентрикулографии одновременно контрастируются ЛА и восходящая аорта, отмечается комбинированный стеноз ЛА. Выявляются особенности анатомии коронарных артерий, ход и распределение ветвей коронарных артерий в выводном тракте ПЖ. После паллиативных вмешательств с помощью АКГ рекомендуется оценить степень подготовки пациентов к выполнению радикальной коррекции, степень развития системы ЛА, деформацию ветвей ЛА в области наложения системно-легочного анастомоза, степень увеличения ЛЖ. С помощью эндоваскулярных вмешательств до радикальной операции

рекомендуется корректировать стенозы ветвей ЛА, устранять системно-легочные анастомозы. Если есть возможность, рекомендуется выполнять магнитно-резонансную томографию. Исследование необходимо для получения изображений ствола, ветвей и периферических ветвей ЛА, определения степени регургитации на ЛА и трехстворчатом клапане [5, 9, 12, 19, 24].

Критерии постнатальной диагностики

1. Клинические: цианоз, который может наблюдаться с первых месяцев жизни, но чаще появляется к году и позднее, усиливающийся при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, плаче, крике и т.п., цвет кожи при цианозе варьирует от голубого до фиолетового; ребенок присаживается на корточки (характерно для тетрады Фалло и редко встречается при других «синих» пороках) или лежит с приведенными к животу ногами; низкий вес при рождении, задержка развития; одышно-цианотические (гипоксемические) приступы, во время которых происходит усиление цианоза, одышки, развиваются тахикардия, беспокойство, слабость, иногда – потеря сознания. Продолжительность приступов – от нескольких минут до 10-12 часов. Возможно нарушение мозгового кровообращения; утолщение и изменение формы ногтей в виде «часовых стекол» и ногтевых фаланг («барабанные палочки»), расширение кожных капиллярных сетей на венах и в области лба, эпигастральная пульсация; систолическое дрожание в нижней части грудной клетки слева; может отмечаться сердечный горб; границы сердца расширены не только вправо, но и умеренно влево; при аускультации определяется типичный для стеноза легочной артерии грубый систолический шум, достигающий максимума во II–III межреберьях слева у грудины (может выслушиваться в III–IV межреберьях). Интенсивность шума варьирует и находится в обратной зависимости от степени стеноза легочной артерии. У детей со значительной обструкцией выходного тракта правого желудочка выявляются выраженный цианоз и негромкий систолический шум, а у детей с меньшей степенью стеноза легочной артерии на фоне отсутствия цианоза выслушивается продолжительный громкий систолический шум, иногда сопровождающийся систолическим дрожанием грудной клетки в области выходного тракта правого желудочка; второй тон на легочной артерии чаще ослаблен или представлен аортальным компонентом, однокомпонентный второй тон (закрытие клапана легочной артерии не выслушивается) [5].

2. Параклинические: анализ крови клинический – компенсаторная полицитемия за счет высокого эритроцитоза (до 8 Т/л) и полиглобулия за счет увеличения содержания гемоглобина (до 250 г/л); рентгенологически: форма сердца в виде деревянного башмачка за счет закругленной, приподнятой над

диафрагмой верхушки и западения дуги легочной артерии. Такая форма сердца обусловлена гипертрофированным правым желудочком, который занимает всю переднюю поверхность и оттесняет левый желудочек кзади и вверх. Гипертрофия правого желудочка выявляется в боковой и второй косой проекциях. Отмечаются небольшое увеличение размеров сердца (так как в результате снижения легочного кровотока застойная сердечная недостаточность не развивается), дилатация правого предсердия, правосторонняя дуга аорты (у 25% больных), повышение прозрачности легочных полей за счет обеднения легочного рисунка. У 1/3 детей старшего возраста явного обеднения может и не быть, и даже выявляются небольшое усиление и хаотичная петлистость легочного рисунка, обусловленная выраженной коллатеральной сосудистой сетью; ЭКГ: типично выраженное отклонение электрической оси сердца вправо (угол альфа от $+120^\circ$ до $+180^\circ$), признаки гипертрофии правого желудочка, правого предсердия (повышение и заострение зубца Р в отведениях II и V1–2); эхокардиография: праворасположенность и расширение основания аорты и полости правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка и левого предсердия, гипертрофия правого перерыв эхо-сигналов в межжелудочковой перегородке, сужение выходного тракта правого желудочка [1, 3, 5].

Методы лечения тетрады Фалло.

Консервативное лечение. Медикаментозное лечение неоперированных пациентов является индивидуальным и рекомендуется принимать антикоагулянтные препараты при фибрилляции предсердий, а также после тромбоэмболии в головной мозг или транзиторных ишемических атаках. Необходимо умеренная диуретическая терапия при сердечной недостаточности, антиаритмическая терапия. Кроме того, рекомендуется для снижения уровня гемоглобина и улучшения реологии крови применение внутривенного введения кристаллоидных растворов, препаратов, улучшающих состояние сосудистой стенки [3, 5, 18].

Для купирования одышно-цианотического приступа рекомендуется положение ребенка с приведением коленей к груди для уменьшения венозного возврата крови к сердцу. Проводят постоянную ингаляцию кислорода, подкожно вводят кордиамин по 0,02 мл/кг массы и 1% раствор промедола по 0,1 мл на год жизни подкожно или внутримышечно. Для снятия спазма легочной артерии назначают обзидан 0,1 мг/кг внутривенно капельно со скоростью 0,005 мг/мин. Применение сердечных гликозидов не рекомендуется, так как они увеличивают склонность инфундибулярного стеноза к спазму [5].

Хирургическое лечение. Радикальная коррекция может быть выполнена как первичная операция при благоприятной анатомии ЛА, обычно на первом

году жизни больного или в качестве второго этапа коррекции после паллиативного вмешательства, если клиническая оценка состояния больного указывает на благоприятную анатомию и гемодинамику. Рекомендуется выполнять радикальную коррекцию тетрады Фалло при соблюдении следующих условий: удовлетворительное клинико-функциональное состояние пациентов (уровень гемоглобина менее 180–190 г/л, насыщение крови кислородом в аорте более 70–75%). Анатомические критерии операбельности порока: удовлетворительное развитие системы легочной артерии, отсутствие гипоплазии ПЖ и ЛЖ, фракция выброса желудочков более 50%, отсутствие множественных, крупных коллатеральных артерий и гемодинамические критерии. Показания к радикальной коррекции определяются на основании оценки общего состояния больного, изучения анатомии и гемодинамики [1, 3, 5, 12, 30].

Паллиативные вмешательства. паллиативные операции выполняют при тетраде Фалло при соблюдении следующих условий: насыщении артериальной крови кислородом менее 70%, уровне гемоглобина более 190 г/л, частых одышечно-цианотических приступах (2–3 раза в день), длительной терапии бета-блокаторами, наличие сопутствующей экстракардиальной патологии (врожденные внесердечные аномалии ЦНС, легких, печени, почек, инфекционные осложнения и острое нарушение мозгового кровообращения [1, 5].

Цель паллиативного лечения заключается в увеличении объема легочного кровотока и подготовке к радикальной коррекции порока. В результате выполнения повторных операций происходит увеличение насыщения артериальной крови кислородом, снижается уровень гемоглобина, увеличивается объём ЛЖ (более 40 мл/м²), происходит развитие системы ЛА, повышение давления в ЛА. В дальнейшем пациентам возможно выполнение радикальной коррекции порока. Рекомендуется при тетраде Фалло выполнение следующих типов паллиативных операций: создание системно-легочных анастомозов, реконструкция путей оттока ПЖ без пластики ДМЖП, создание центрального анастомоза, стентирование ОАП, ветвей ЛА, транслуминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза ЛА [5].

Реабилитация. Рекомендуется пациентам после радикальной коррекции ежегодно обследоваться у врача-кардиолога, который является экспертом по ВПС. В зависимости от осложнений и остаточных ВПС, обследование рекомендуется проводить чаще. ЭКГ должна выполняться с целью оценки сердечного ритма и продолжительности комплекса QRS. Холтеровское мониторирование рекомендуется проводить, если есть предположение о наличии нарушений ритма сердца [4, 5, 14, 17, 27].

Профилактика и диспансерное наблюдение. Рекомендуется пациентам после коррекции тетрады Фалло выполнять ЭхоКГ ежегодно. Пациентам после коррекции тетрады Фалло выполнять МРТ 1 раз в 2–3 года у специалистов, имеющих опыт работы с ВПС. Исследование наследственной патологии (eg, 22q11) выполнять всем пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. Рекомендуется проведение аускультации пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. Выслушиваются небольшой систолический шум на выводящем тракте ПЖ и диастолический шум в области ЛА, обусловленный легочной регургитацией. У таких пациентов обычно отсутствует легочный компонент II тона. При наличии сброса на заплате ДМЖП выслушивается пансистолический шум. Не рекомендуется большинству пациентов регулярное лечение при отсутствии остаточных гемодинамических проблем. Необходимо медикаментозное лечение сердечной недостаточности при дисфункции ПЖ и ЛЖ. Также рекомендуется проведение электрокардиографии пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. У пациентов, перенесших радикальную коррекцию чрезжелудочковым доступом, почти всегда имеется блокада правой ножки пучка Гиса, а ширина комплекса QRS отражает степень расширения ПЖ. Ширина комплекса QRS 180 мс или более является фактором риска внезапной сердечной смерти. Выявление трепетания или фибрилляции предсердий, приступов желудочковой тахикардии косвенно свидетельствует о выраженных нарушениях гемодинамики. Кроме этого, проводится рентгенография грудной клетки пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. У пациентов с хорошим результатом радикальной коррекции легочный рисунок обычно нормальный. Расширение сердца отражает выраженную легочную регургитацию, недостаточность трикуспидального клапана [3, 5].

Рекомендуется ЭхоКГ пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. Она необходима для оценки состояния пациента после операции. Определяются наличие и выраженность остаточного стеноза выводящего тракта ПЖ, ЛА, значимость легочной регургитации, наличие и выраженность недостаточности трикуспидального клапана. Оценивают герметичность закрытия ДМПП, ДМЖП, размер правого предсердия, степень расширения корня аорты. Измерение миокардиального индекса работы ПЖ может быть полезным дополнением к оценке систолической функции ПЖ [1, 5, 11, 29].

Не рекомендуется катетеризация сердца и ангиокардиография у пациентов, которым выполнена радикальная операция, кроме тех случаев, когда пациент нуждается в дальнейшем лечении. Рекомендуется магнитно-резонансная томография пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. Может быть полезным методом для оценки объема ПЖ, его

систолической функции и в оценке выраженности легочной регургитации, остаточных ВПС, особенно при стенозах легочных артерий и расширении аорты. Рекомендовано исследование толерантности к физической нагрузке пациентам после радикальной коррекции тетрады Фалло. Исследование необходимо для объективной оценки функциональной способности сердца и наличия потенциальных аритмий [5].

Литература

1. Белова Ю.К., Джавадова П.А. Хирургическое лечение врождённых пороков сердца у детей на современном этапе // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 2, №2(17). С. 43-45.
2. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространённость врождённых пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. №6. С. 7-11.
3. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; под ред. Л. А. Бокерия. М.: НЦХСС им. А. Н. Бакулева, 2015. 341 с.
4. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неведрова М.Н. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врождённых пороков сердца // Педиатрия. 2015. Т. 94, №2. С. 31-37.
5. Бокерия Л.А. Тетрада Фалло. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. М., 2016. 156 с. URL: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Tetralogy-Fallot.pdf> (дата обращения 25.05.2020).
6. Волосовец О.П., Сенаторова Г.С., Гончарь М.О., Бойченко.-Х. Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених: навч. посібник. Харьков, 2013. 108 с.
7. Гончарь М.О. Современные подходы к диагностике врождённых пороков сердца // Здоровье Украины. 2016. №1. С. 58-60.
8. Джонас Р.А. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 736 с.
9. Искакова А.К., Макжан А.Т., Корниенко Ю.Ю., Мельдеханова Г.К., Плешкова О.А., Ильясова А.А. с соавт. К проблеме факторов риска развития врожденных пороков сердца // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №5(1). С. 104-107.
10. Квашевич В.А., Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Врожденные пороки сердца: структура, особенности течения гемодинамически значимых пороков // Медицина и образование в Сибири. 2013. №4. С. 1-8.
11. Запорожан В.Н., Бабий И.Л., Галич С.Р. Врожденные пороки развития: практическое руководство. Одесса: ОНМедУ, 2012. 320 с.

Кэмм А.Дж., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 2294 с.

13. Подзолков В.П., Алесян Б.Г., Кокшенев И.В., Чебан В.Н. Повторные операции после коррекции врожденных пороков сердца. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. 560 с.

14. Царегородцев А.Д., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В. Кардиология детского возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 784 с.

15. Ailes E., Gilboa S., Honein M., Oster M.E. Estimated Number of Infants Detected and Missed by Critical Congenital Heart Defect Screening // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, №6. P. 1000-1008.

16. Alenezi A.M., Albawardi N.M., Ali A., Househ M. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review // *J Pub Health Epidemiol*. 2015. Vol. 7, №7. P. 232-240.

17. Asim A., Agarwal S., Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in Indian children with Down syndrome // *Austin J Genet Genomic Res*. 2016. Vol. 3, N1. P. 1-3.

18. Bakker M., Jorieke E., Bergman H., Krikov S., Amar E., Cocchi G., Cragan J., et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study // *BMJ*. 2019. N9. P. 1-12.

19. Dixit R., Rai S.K., Yadav A.K., Lakhota S., Agrawal D., Kumar A., et al. Epidemiology of congenital heart disease in India // *Congenit Heart Dis*. 2015. Vol. 10, N5. P. 437-446.

20. Czeizel A.E., Dudas I., Vereczkey A., Bánhidý F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N11. P. 4760-4775.

21. Duct Dependent Congenital Heart Disease. This guideline has been agreed by both NTS & CATS. Clinical Guidelines / NHS, Children's Acute Transport Service. 2016. URL: http://site.cats.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/12/cats_chd_2013.pdf

22. Herskind A.M., Almind Pedersen D., Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins // *Circulation*. 2013. Vol. 128, N11. P. 1182-1188.

23. Kasparian N., Winlaw D., Sholler G. "Congenital heart health": how psychological care can make a difference // *MJA*. 2016. Vol. 205, N3. P. 104-106.

24. Lantin-Hermoso M., Berger S., Bhatt B., Richerson E., Morrow R., Beekman R. The Care of Children with Congenital Heart Disease in Their Primary Medical Home. *Pediatrics*. 2017; Vol. 140, N15. P. 2-10.

25. Lelong N., Goffinet F., Khoshnood B. Epidemiology of Congenital Heart Defects (CHD): Results from a Prospective, Population-Based Cohort Study (EPICARD) // J Neonatal Biol. 2017. Vol. 6, N2. P. 2-4.

26. Lui G., McGarry C., Bhatt A., Book W., Riehle-Colarusso T.J., Dunn J.E., et al. Surveillance of Congenital Heart Defects among Adolescents at Three U.S. Sites // Am J Cardiol. 2019. Vol. 124, N1. P. 137-143.

27. Writing Group Members; Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 133, N4. P. 38-360.

28. Nishimura R., Otto C., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2014; Vol. 63, N22. P. 2438-2488. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.537

29. Oster M.E., Lee K.A., Honein M.A., Riehle-Colarusso T., Shin M., Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects // Pediatrics. 2013. Vol. 131, N5. P. 1502-1508.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРТОКЕРАТОЛОГИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Овечкина М.М.

*Кафедра хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии с курсом
офтальмологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.м.н., доцент Г.Г. Басова

USE OF ORTHOKERATOLOGY IN OPHTHALMIC PRACTICE

Ovechkina M.M.

*Department of Surgical Dentistry, Maxillofacial Surgery with Ophthalmology
Course*

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Associate Professor G.G. Basova

Введение

Ортокератология (ОК-терапия) – это современный метод временной коррекции аномалий рефракции (близорукости, дальнозоркости и астигматизма) при помощи планового применения жестких газопроницаемых контактных линз (ночные линзы, ОК-линзы), которые используются во время сна и посредством запрограммированной перестройки эпителия роговицы улучшают остроту зрения. Этот метод может быть использован как альтернатива очкам, рефракционной хирургии, а также для тех, кто

предпочитает не носить контактные линзы в течение дня. Последнее может быть связано с дискомфортом при работе в линзах в условиях кондиционированного или пыльного помещения, при работе за монитором компьютера или во время спортивных мероприятий. Торможение прогрессирующей близорукости у детей и подростков – новое направление ортокератологии, обеспечивающее лидирующие позиции в контактной коррекции.

В середине XX в. у врачей-исследователей возникла идея коррекции зрения при помощи изменения формы роговицы. В результате было обнаружено, что во время использования стеклянных склеральных линз, как побочный эффект, наблюдалось изменение формы роговицы. Джордж Джессен (George Jessen) первым предложил конструкцию ОК-линзы из полиметилметакрилата и назвал ее «ортофокус». Вскоре после этого Ньютон Уэсли (Newton Wesley) предложил термин «ортокератология». В 60-е гг. прошлого столетия эффект от применения ОК-линз был слабым, нестабильным, плохо предсказуемым, и достижение его занимало длительное время. Американский офтальмолог Ричард Влодига (Richard Wlodyga) в конце 80-х гг. первым разработал ортокератологическую линзу так называемой обратной геометрии, у которой центр был плосче, чем периферия. Однако не только это позволило повысить эффективность и безопасность ОК-терапии. В конце 80-х – начале 90-х гг. появились высокоточные координатные токарные станки с числовым программным управлением, благодаря которым стало возможным изготовление ОК-линз обратной геометрии. Тогда же был создан компьютерный кератотопограф, позволяющий создавать точную топографическую карту передней поверхности глаза – роговицы. Кроме того, разработка новых высокогазопроницаемых материалов для изготовления жестких контактных линз открыла возможность «ночной» ортокератологии, в то время как ранее ОК-линзы применялись только в дневное время. Эта предсказуемая, безопасная, точная методика позволяла за несколько ночей, проведенных в линзах, добиться заданной остроты зрения. В России ОК-линзы появились в начале XXI в. Первое сообщение о них сделали новосибирские офтальмологи И. В. Богуш, Д. С. Мирсаяфов, В. В. Черных [11]. В настоящее время ортокератологию применяют в 28 городах России. Наиболее активно это новое направление в офтальмологии, как с научной, так и с практической точки зрения, развивается в Москве и в Новосибирске.

Материалы и методы

Проанализирована медицинская научная литература и статьи по вопросу применения ортокератологии в офтальмологии.

Результаты

Эффективность ортокератологии в отношении миопии в клинической практике ограничена 6-7 диоптриями по сферозэквиваленту, хотя есть примеры коррекции значительно более высокой близорукости (10-12D). Верхний предел близорукости нередко определяется также потребностями пациента в хорошем зрении: есть случаи коррекции близорукости выше 8 диоптрий линзами, рассчитанными на 6,5-7 диоптрий, при этом острота бинокулярного зрения в основном была около 0,8, и пациенты этим вполне довольны [2].

Астигматизм может ограничить успешность подбора линз вследствие их децентрации. Как правило, прямой астигматизм ниже двух диоптрий проблемы не предоставляет; также есть случаи успешного подбора при более высоком астигматизме (до 3,5 - 4 диоптрий). Кроме того, линза, сконструированная для сферической коррекции близорукости, убирает примерно половину даже чистого прямого астигматизма, что нередко дает приемлемое зрение и избавляет от необходимости подбирать торику.

Подавляющее число специалистов в настоящее время отмечают, что основной вклад в ортокератологический эффект вносит роговичный эпителий. Под линзой формируется неравномерный слезный слой, что создает адгезионное неравновесие. Роговичный эпителий стремится принять форму слезного слоя, чтобы минимизировать это неравновесие, поскольку находится между двумя механически прочными несжимаемыми элементами: линзой и стромой. Архитектоника эпителия постепенно меняется: он становится на 1-2 слоя тоньше в центре и соответственно толще в среднепериферической части; кроме того, эпителиальные клетки в центре становятся более плоскими.

Начальная фаза этого эффекта топографически заметна уже через 10-15 минут, что связано с перераспределением межклеточной жидкости. В этой фазе эффект регрессирует быстро – за время, сравнимое с тем, которое линза находилась на глазу.

Вторая фаза связана с постепенным изменением архитектоники эпителия по мере постепенной смены клеточных слоев. Эта фаза занимает одну-две недели и по срокам хорошо совпадает со временем полной или почти полной замены роговичного эпителия.

Последняя фаза длится два-три месяца; она связана со стабилизацией эффекта и наступлением равновесного состояния в смысле скорости регресса.

Клинически после первой ночи в линзах должно исчезнуть не менее 2/3 исходной близорукости. Если эффект меньше, то скорее всего, линзы рассчитаны неправильно. Через 7-10 дней можно судить о максимальном развитии эффекта. Если полной ожидаемой коррекции нет, то потребуется замена линз.

Геометрический смысл эффекта эксимер-лазерных рефракционных операций и ортокератологии не одинаков. При рефракционных операциях

имеет место только исчезновение части ткани роговицы в центре вследствие абляции, при ортокератологии, помимо исчезновения части эпителия в центре, имеется увеличение его количества на средней периферии.

Эффективность ортокератологии сейчас не может вызывать сомнений, чего нельзя сказать о следующих двух моментах: безопасности процедуры и эффекте торможения развития близорукости.

Показания:

- пациенты в возрасте от 7 до 60 лет с близорукостью до $(-)7,0D$ и астигматизмом до $(-)1,5D$. Это относительные показания, так как у некоторых пациентов можно добиться отличного зрения и при более высокой степени близорукости;

- прогрессирующий характер миопии у детей и подростков;
- дети и подростки, категорически отказывающиеся носить очки или контактные линзы;

- взрослые пациенты с близорукостью, которым по субъективным и объективным обстоятельствам выполнение рефракционной операции невозможно;

- взрослые пациенты с близорукостью, которым по профессиональным показаниям нельзя носить очки и контактные линзы: военные, спортсмены, водители, работники в задымленных или пыльных помещениях и др.

Противопоказания:

- воспалительные заболевания роговицы и конъюнктивы;
- кератоконус и кератоглобус;
- синдром сухого глаза;
- роговичный астигматизм более $1.75D$;
- хронические воспалительные заболевания век (блефариты, мейбомиты, халязионы);

- при отсутствии возможности или нежелании выполнять рекомендации врача в плане гигиены, обработки линз, контрольных визитов [9].

Безопасность.

Как и при ношении любых контактных линз, при ортокератологии возможны определенные осложнения. На современном этапе ее развития практически устранены осложнения, связанные с гипоксией роговицы, за счет применения высокогазопроницаемых материалов для изготовления линз. Нахождение пациента в ОК-линзах ограничено 7–8 ч, а не 16–17 ч, как в мягких линзах.

Наиболее существенным осложнением является только воспалительная реакция роговицы – микробный кератит, протекающий со значительным снижением остроты зрения. Практически возникновение всех кератитов при контактной коррекции связано с грубейшим нарушением пациентом правил

ухода за линзами: использование ОК-линз во время болезни, пропуск контрольных осмотров, самостоятельное увеличение срока их ношения, нарушение правил их обработки и др.

По данным сотрудников клиники «Доктор Линз», которые с 2001 г. (впервые в России) начали заниматься ортокератологией, частота осложнений, приводящих к значительному снижению максимально скорректированной остроты зрения (до 5 строк и менее), не превышает 9 случаев на 10000 глаз с ОК-линзой [10]. Этот показатель, по сравнению с количеством осложнений при ношении других видов контактных линз, в несколько раз меньше, чем при рефракционной хирургии. По данным современных исследований [5] применение ОК-линз не приводит к нарушению локального иммунного статуса, что подтверждает клиническую безопасность метода.

Обсуждения

Как известно, миопия – это самое распространенное нарушение рефракции у людей продуктивного возраста, более того, это одно из самых распространенных заболеваний вообще.

Любая близорукость снижает качество жизни, а высокая миопия чревата серьезными осложнениями, угрожающими слепотой, - отслойкой сетчатки и миопической ретинопатией. Именно поэтому во всем мире задаче торможения прогрессирования близорукости уделяется большое внимание.

Исследования CANDY [13], LORIC [12], проводимые в настоящее время при участии Джеффри Валлайн (Jeffrey J. Walline) [13], Паулин Хо (Pauline Cho) [9] и ряда других исследователей [9, 10, 11], показывают, что у детей, использующих в качестве коррекции миопии ортокератологические линзы, близорукость прогрессирует в 2–3 раза медленнее, по данным рефрактометрии, и в 3–4 раза медленнее, по данным УЗИ глаза, по сравнению с детьми, носящими очки, мягкие или жесткие контактные линзы. Это многообещающее направление исследования получило развитие в работах российских офтальмологов: Е. П. Тарутта [7,8], Т. Ю. Вержанская [1], Д. С. Мирсаяфов [2,3], Р. Р. Толорая [8], П. Г. Нагорский [4,5]. В своих исследованиях 2005–2011 гг. они показали, что ОК-линзы останавливают или значительно тормозят прогрессирование близорукости у детей.

Выводы

Можно утверждать, что ортокератология может стать методом первого выбора при коррекции близорукости у детей. Потому что детская ортокератология:

- дает хорошее зрение в активное время суток;
- тормозит развитие миопии, причем действует в течение длительного времени;
- дает свободу от очков и контактных линз днем;

- надевание и снятие линз, а также уход за ними происходит под контролем родителей;

- безопасность ортокератологии находится в пределах, принятых в мировой практике контактной коррекции зрения.

Таким образом, ортокератология хороша не только для детей и подростков. Она выручит любых людей, ведущих активный образ жизни – все по тем же причинам: хорошее зрение в активное время суток без дополнительных средств коррекции; отсутствие рисков необратимости, связанных с хирургическим вмешательством; безопасность, находящаяся в рамках современной медицинской практики.

Литература

1. Вержанская Т.Ю. Влияние ортокератологических линз на клиникофункциональные показатели миопических глаз и течение миопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 29 с.

2. Мирсаяфов Д.С. Ортокератология: Мифы и реальность // Глаз. 2010. № 4. С. 11-17.

3. Мирсаяфов Д.С., Хурай А.Р., Дьяковинова Е.А. Торможение прогрессирования близорукости при ортокератологии // Невские горизонты-2010 : материалы юбил. конф. СПб., 2010. Т. 2. С. 113.

4. Нагорский П.Г., Белкина В.В. Клиническое обоснование применения ортокератологических линз для оптической коррекции и лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков // Невские горизонты-2010: материалы юбил. конф. СПб., 2010. Т. 2. С. 123.

5. Нагорский П.Г., Белкина В.В. Отдаленные результаты применения ортокератологических линз при прогрессирующей миопии у детей // Актуальные вопросы офтальмологии: сб. науч. тез. Краснодар, 2011. С. 32-34.

6. Патрина В.В., Диковская М.А., Нагорский П.Г. Состояние эндотелия роговицы в динамике у детей при использовании ортокератологических линз // Актуальные проблемы офтальмологии: сб. науч. тез. Краснодар, 2011. С. 47-48.

7. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии // Российский офтальмологический журнал. 2008. №2. 26-30.

8. Толорая Р.Р. Исследование эффективности и безопасности ночных ортокератологических контактных линз в лечении прогрессирующей близорукости : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.

9. Хо П., Буст М. Ортокератология: Назад в будущее // Современная оптометрия. 2016. №5 (95). С. 3-9.

10. Хурай А.Р. Возможности ортокератологии в коррекции аномалий рефракции // Научный вестник здравоохранения Кубани. 2017. №2 (50). С. 98-107.

11. Черных В.В., Богуш И.В., Мирсаяфов Д.С. Опыт работы с ортокератологическими линзами // Научно-практическая конференция по вопросам коррекции аномалий рефракции: сб. науч. ст.; под ред. Х.П. Тахчиди. М., 2002. С. 371-375.

12. Cho P., Cheung S.W., Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control // Curr Eye Res. 2005. Vol. 30, N1. P. 71-80.

13. Walline J.J., Mutti D.O., Jones L.A., Rah M.J., Nichols K.K., Watson R., et al. The contact lens and myopia progression (CLAMP) study: design and baseline data // Optom Vis Sci. 2001. Vol. 78, N4. P. 223-233.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ

Пархомук Е.В.

Кафедра экологической медицины и радиобиологии

Международного государственного экологического института

им. А.Д. Сахарова

Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Научный руководитель – к. с/х н., доцент кафедры
экологической химии и биохимии В.О. Лемешевский

ADAPTIVE RESPONSES AND HEALTH OF STUDENTS IN URBAN ENVIRONMENT

Parkhomuk E.V.

Department of Environmental Medicine and Radiobiology

A.D. Sakharov International State Environmental Institute

Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Supervisor: PhD, Associate Professor V.O. Lemeshevsky

Введение

Загрязнение окружающей среды – фактор риска для здоровья человека. На это указывают данные эпидемиологических исследований, медицинской статистики, свидетельствующие о тенденции роста заболеваемости на загрязненных территориях. Опасность для состояния здоровья подтверждается данными специальных научных исследований, направленных на количественное определение связи между загрязнением окружающей среды и его влиянием на организм человека [1].

По данным национального доклада Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь, непрерывно воздействующими на население крупнейшими изменениями окружающей среды являются: увеличение спроса на энергию и транспорт, урбанизация, повышение мобильности людей, товаров и услуг. Нарушение баланса городской среды с экологически неустойчивыми транспортными системами и недостаточной доступностью общественных пространств и зеленых зон способствует увеличению загрязнения воздуха, усилению шума и появлению «тепловых островов», снижает возможности для физической активности и отрицательно сказывается на физическом и психическом здоровье населения.

С увеличением численности населения любого города, в том числе и г. Минска, возрастает уровень производственной деятельности, поэтому проблема взаимодействия человека с природой актуальна для улучшения окружающей среды.

За последнее десятилетие эффективность природоохранных мер значительно повысилась, что обеспечило сохранение положительных тенденций в состоянии окружающей среды по контролируемым параметрам загрязнения.

Несмотря на высокие достижения в области природоохранной деятельности, экологическую ситуацию в г. Минске нельзя оценить как благоприятную. Основными проблемами экологической обстановки являются атмосферное, водно-почвенное и шумовое загрязнение.

Одним из основных источников различных загрязнений считается автомобильный транспорт. Согласно статистическим данным Минского городского комитета природных ресурсов и охраны окружающей среды, вклад автотранспорта в загрязнение воздуха в г. Минске составляет более 80 % от всех выбросов.

На сегодняшний день ухудшаются, экологические, санитарно-гигиенические, психологические условия жизни населения, что особенно сильно влияет на состояние здоровья подрастающего поколения, являющегося объективным индикатором состояния окружающей среды [2].

Цель – изучить основные физиологические аспекты адаптивных реакций и состояние здоровья студентов, проживающих в городской среде.

Материалы и методы

Проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций.

Результаты и обсуждение

Студенческий возраст в аспекте индивидуального развития является периодом, когда завершается биологическое созревание человека и все морфофункциональные показатели достигают своих окончательных

параметров. Также совершенствуются основные механизмы соматической и вегетативной нервной системы.

Студенческий возраст – это период, когда приближается к завершению биологическое созревание организма и большинство морфофункциональных показателей достигает своих окончательных параметров. Происходит совершенствование основных механизмов соматической и вегетативной нервной системы.

Стоит отметить, что состояние здоровья в этот период является параметром, который контролирует эффективность системы гигиенических и профилактических мероприятий, проводимых на предшествующих этапах развития организма. Важным вопросом становится регламентирование и коррекция дальнейшей деятельности по оздоровлению подрастающего поколения.

Адаптация как приспособление человека к изменяющимся условиям существования, играет важную роль в его жизнедеятельности. Дезадаптация в свою очередь выражается в ощущении внутреннего дискомфорта, напряженности, чувства тревоги, снижении чувства уверенности в себе, что ограничивает возможность человека успешно взаимодействовать с окружающей средой и может привести к нарушениям психического здоровья.

Современные научные исследования адаптационных процессов стали базой для формулирования понятия «*экологическая адаптация*».

Экологическая адаптация – это приспособительная физиологическая и психофизиологическая реакция организма и личности человека к меняющимся условиям окружающей среды, ключевую роль в формировании которой, играет врожденное биолого-генетическое состояние высших регуляторных функций человека на сознательном и бессознательном уровнях.

Таким образом, социализация личности обуславливается способностью человека к активной трудовой деятельности, формирующейся в процессе воспитания и обучения [3].

Во время обучения в ВУЗе наиболее активно развиваются интеллектуальные, нравственные способности человека. Студенты в этот период формируются как специалисты, происходит становление их жизненных убеждений и идеалов [4].

В настоящее время происходит активное изучение адаптации организма к факторам окружающей среды различных возрастных категорий.

Проблема адаптации особенно актуальна для студенток первого курса. В большей степени данная проблема затрагивает девушек, ранее проживавших в сельской местности. Необходимым условием успешной деятельности учащихся является освоение новых для них условий жизни и учебы.

На первом курсе бывшие школьники, привыкшие к установленной системе обучения, поступают в ВУЗ и сталкиваются с требованиями в зависимости от специфики учебного заведения. Студент в таких условиях впервые знакомится с полным объемом предъявляемых ему требований, связанных с учебным планом.

Организм адаптируется к высоким требованиям на фоне перестройки привычного режима, что связано с удалённым расположением ВУЗа от места проживания, с уменьшением возможности наладить корректный режим питания, отдыха и самостоятельной работы [5].

В большинстве случаев адаптационный процесс не имеет видимых последствий. Однако литературные источники описывают потенциально высокую психосоциальную дезадаптацию студентов. Дезадаптация особенно проявляется в начальный период обучения и зачастую является результатом напряжённой умственной работы, стресса во время сдачи экзаменов, смены бытовой и социальной обстановки, наличия хронических заболеваний [6].

Психосоциальная дезадаптация имеет негативный характер и становится основной причиной нарушения важнейших психических процессов: внимания, мышления, памяти.

В связи с продолжающимся развитием организма студентов в период обучения, он более подвержен различным неблагоприятным воздействиям, что может привести к срыву процесса адаптации и развитию целого ряда заболеваний.

Тенденция роста заболеваемости студентов снижает эффективность учебного процесса, а в дальнейшем является ограничивающим фактором в их профессиональной деятельности [7].

Выводы

Значимость проблемы влияния окружающей среды на состояние здоровья студентов на сегодняшний день очень велика и требует систематизированного подхода к ее решению.

Для решения необходимы как широкомасштабные научные исследования, так и возможность интеграции комплекса практических мероприятий, направленных на оптимизацию учебного процесса, улучшение условий быта, питания, отдыха студентов, совершенствование медицинского обслуживания.

Литература

1. Стожаров А.Н. Медицинская экология. Минск: Вышэйшая школа, 2007. 368 с.
2. Агаджанян Н.А. Экологическая физиология: проблема адаптации и стратегия выживания // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы X междунар. симп., 29-31 января. М., 2001. С. 5-12.

3. Наймушина А.Г. Адаптационный потенциал системы кровообращения и высшей нервной деятельности у субъективно здоровых лиц при хроническом стрессе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Курган, 2011. 41 с.
4. Седин В.И. Адаптация студента к обучению в вузе: психологические аспекты // Высшее образование в России. 2009. №7. С.83-89.
5. Кротова И.Г. Показатели физического развития современных студентов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2004. Т. 90, №8. С. 375.
6. Armstrong A.F., Dudgeon P.F. Systemic approach to occupational stress // System Research. 1988. N2. P 101-106.
7. Севрюкова Г.А., Москвина О.Н. Современные подходы к проблеме здоровья студентов: физиологический подход // Физиология адаптации: материалы Всерос. науч.-практ. конф., 22-24 июня. Волгоград, 2010. С. 330-333.

НЕКОТОРЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Синякова П.А.

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

SOME TOPICAL FEATURES OF SALMONELLA INFECTION

Sinyakova P.A.

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

Введение

Острые кишечные инфекции в настоящее время остаются одной из ведущих групп инфекционных заболеваний по распространенности. Ежегодно на территории России большое количество людей страдают инфекциями пищевого происхождения, среди которых существенную часть занимает сальмонеллез. Такая инфекция у детей раннего возраста является одной из актуальных проблем детских инфекционных заболеваний в связи со значительной распространенностью и тяжелым течением заболевания.

Цель исследования: анализ современных данных по сальмонеллезу в Российской Федерации и за рубежом.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено с помощью анализа литературных данных по медицинской микробиологии и изучения статистического материала Роспотребнадзора по инфекционной заболеваемости в России за январь-декабрь 2018 года.

Результаты и их обсуждение

Сальмонеллез – это острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая многочисленными сероварами сальмонелл, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ, интоксикацией и сильным обезвоживанием. Первыми симптомами сальмонеллеза являются: резкое повышение температуры тела, тахикардия, диарея; далее появляются тошнота, общая слабость, боль в области живота и иногда даже рвота. Бессимптомно сальмонеллез протекает редко. Как правило, симптомы появляются через 12-36 часов после попадания возбудителя в организм. Обезвоживание у детей и пожилых людей может становиться тяжелым или представлять угрозу для жизни. В большинстве случаев сальмонеллез протекает относительно легко [1, 2, 5, 7].

Возбудители сальмонеллеза в настоящее время объединены в семейство *Enterobacteriaceae*, род *Salmonella*. Род *Salmonella* насчитывает более 2200 серотипов и включает 2 вида: *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Вид *Salmonella enterica* насчитывает 7 подвигов, которые дифференцируются путем ДНК-гибридизации или по биохимическим свойствам. *Salmonella bongori* является непатогенной и не опасна для человека [8].

По морфологическим свойствам бактерии рода *Salmonella* не отличаются друг от друга. Бактерия представляет собой палочку с закругленными концами. Жгутики служат аппаратом для передвижения. Сальмонеллы грамотрицательны и хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Основными факторами патогенности сальмонелл являются холероподобный энтеротоксин и эндотоксин липополисахаридной природы. Некоторые штаммы обладают способностью инвазии в эпителий толстой кишки. Сальмонелла довольно устойчива к условиям внешней среды: в воде сохраняет свою жизнеспособность до 5 месяцев, в мясе – полгода, в молоке – около 20 часов, на куриных яйцах – 2-3 недели, а в районах с жарким климатом имеет тенденцию к более высокому размножению. Способность к размножению сальмонелла сохраняет в некоторых продуктах питания, при этом не изменяя вкуса и внешнего вида этих продуктов. Замораживание увеличивает сроки выживания возбудителя [7].

Существует несколько форм сальмонеллеза:

- гастроинтестинальная форма – зависит от локализации процесса заболевания;
- генерализованная форма – тифоподобная и септическая;

- внекишечный сальмонеллез.

Гастроинтестинальная форма обычно проявляется отеком, гиперемией и точечными кровоизлияниями в слизистую тонкой кишки. Тяжелые формы охватывают подслизистый слой и сопровождаются сосудистыми расстройствами, образованием эрозий и язв, наличием пленчатых наложений. Генерализованная форма проявляется многочисленными метастатическими абцессами в жизненно важные органы и ткани. Инвазивный (внекишечный) сальмонеллез – относительно редкое, но тяжелое проявление сальмонеллезной инфекции. Около 1% случаев кишечного сальмонеллеза протекают с бактериемией, которая в ряде случаев может давать очаговые органические поражения. Заболеваемость в мире составляет около 0,5 на 1000 населения в год с выраженной вариабельностью по регионам [4].

Популяция сальмонелл, выделяемая от больных детей, неоднородна по уровню энтеротоксической и энтероадгезивной активности. Именно это определяет разнообразие клинических проявлений, тяжесть, течение, прогноз и исход заболевания. Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую форму сальмонеллеза. Между собой эти формы различаются видом лихорадки, частотой и длительностью стула, потерей жидкости относительно массы тела и нарушением функционирования других органов и систем органов.

Сальмонеллез является одним из более распространенных заболеваний, способных поражать как людей, так и животных, и поэтому встречается во всех регионах мира.

В Италии известны случаи заболеваемости редким видом сальмонеллезной инфекции, возбудителем которой является бактерия рода *Salmonella*, вида *Salmonella enterica* серовар Napoli. Основным и главным источником заражения являются готовые к употреблению овощи, орошаемые загрязненной поверхностной водой. Неконтролируемое распространение *Salmonella Napoli* через окружающую среду и связанные с ней вспышки пищевых и водных заболеваний, увеличение доли молодых пациентов и высокий риск развития бактериемии делают инфекцию серьезной проблемой общественного здравоохранения в Италии [9].

Salmonella Virchow и *Salmonella Typhimurium* являются наиболее распространенными серотипами, вызывающими инвазивное заболевание в Квинсленде. Большинство случаев заболеваемости произошло летом и осенью, что в основном соответствует сезону дождей в Квинсленде. Изменение климата влияет на сальмонеллезную инфекцию в субтропических и тропических регионах Квинсленда, где увеличение как максимальной, так и минимальной температуры связано с увеличением числа инфекций сальмонеллы. Формы заболевания существенно различаются по серотипу. Чаще всего инвазивные заболевания развиваются у младенцев, детей

младшего возраста и пожилых людей по сравнению с категорией людей в возрасте 30-39 лет. Если посмотреть на распределение серотипов в определенных возрастных категориях, то *Salmonella Virchow* более распространен у младенцев и детей младшего возраста, тогда как *Salmonella Typhimurium* более распространен у пожилых людей [11]. В Греции *Salmonella Virchow* идентифицирована как наиболее распространенный серотип у детей в возрасте до одного года [10]. *Salmonella Virchow* редко встречается в Соединенных Штатах [13], но является важным патогеном в Европе [12] и Израиле [14, 15].

Возбудитель брюшного тифа *Salmonella typhi* наиболее распространен в Пакистане, Индии и Бангладеше. Люди, которые посещают друзей и родственников, особенно на индийском субконтиненте, подвергаются наибольшему риску заражения кишечной лихорадкой [17]. В результате этого в Канаде был зарегистрирован первый педиатрический случай заболевания брюшным тифом, возбудитель которого обладает высокой лекарственной устойчивостью [16].

В настоящее время на территории России доминирует в качестве возбудителя сальмонеллеза серовар *S. Enteritidis* O₉:H₇ серогруппы D, подвида *S. Enterica*, вида *S. enterica* [5, 6]. Для сальмонеллеза характерна высокая контагиозность, осложненные формы болезни и постинфекционное нарушение питания. Основным резервуаром возбудителей в природе являются сельскохозяйственные животные, птицы (водоплавающие) и куры. Факторами передачи являются яйца, мясо, субпродукты, вода. Заражение чаще происходит алиментарным и водным путями [5]. Так же все чаще случаются внутрибольничные вспышки сальмонеллеза, основным механизмом передачи которых является бытовой (постельное белье, руки персонала, предметы ухода), реже – пылевой и пищевой. Госпитальная инфекция чаще всего обусловлена антибиотико-резистентными штаммами сальмонелл. Инкубационный период заболевания длится от нескольких часов до двух суток. После проникновения возбудителя в пищеварительный тракт он прикрепляется к стенкам желудка или кишечника и начинает вырабатывать токсин. Именно из-за токсина появляются все симптомы заболевания. Воротами инфекции является тонкая кишка, где происходит колонизация возбудителя [7].

В РФ также ведется статистический учет сальмонеллезной инфекции среди населения. По данным статистического материала Роспотребнадзора, заболеваемость сальмонеллезом в 2018 г. была зарегистрирована у 33625 человек, среди которых 16994 ребенка. Заболеваемость сальмонеллезной инфекцией у детей составляет 50,5% заболеваемости сальмонеллезом среди всех жителей России [3]. По сравнению с данными 2017 года, заболеваемость

кишечной инфекцией возросла на 5%. Основная масса заболевания сальмонеллезом приходится на детей раннего возраста и новорожденных [3]. Областями распространения заболевания являются: Ханты-Мансийский автономный округ; Томская, Смоленская, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Калининградская, Липецкая, Оренбургская, Свердловская область; Приморский, Красноярский, Хабаровский край; Удмуртская Республика.

Диагностика заболевания основана на лабораторных исследованиях крови, каловых и рвотных масс. Для выявления вида возбудителя необходимо провести посев биологического материала на питательную среду. Это позволит не только установить источник заболевания, но и определить необходимые антибиотик. При не вовремя начатом лечении могут возникнуть такие осложнения, как перитонит, полиартрит, инфекционно-токсический шок [7].

К методам профилактики заболевания в домашних условиях относятся: соблюдение правил обработки и приготовления птицы, не употреблять сырые яйца, варить их не менее 7-10 минут, предварительно тщательно вымыв. Молоко, приобретенное у частных лиц, обязательно подвергать термической обработке. Пить лучше прокипяченную воду. Что касается фермерских хозяйств, необходимо осуществлять постоянный бактериологический контроль кормов и воды, соблюдать гигиенические требования при переработке продуктов на молокозаводах или мясокомбинатах, выявлять больных сельскохозяйственных животных [1, 2].

Выводы

В 2018 году заболеваемость сальмонеллезными инфекциями в России возросла на 5%, причем в группу высокого риска заболеваемости входят дети раннего возраста. Распространение сальмонеллеза зависит от состояния окружающей среды, типа местности, высокой централизации производства продуктов питания и повышенного спроса на полуфабрикаты и готовые кулинарные изделия. Для предотвращения роста заболеваемости необходимо серьезно относиться к специфической профилактике сальмонеллеза у сельскохозяйственных животных и птиц, соблюдать правила обработки и приготовления продуктов животного происхождения и ужесточить контроль Роспотребнадзора за частными фермерскими хозяйствами.

Литература

1. Медведева Н.В., Брусина Е.Б., Дроздова О.М., Печеник А.С., Агафонова Е.И. Эпидемический процесс сальмонеллеза в Кемеровской области и возможности профилактического применения бактериофагов // Медицина в Кузбассе. 2013. Т. 12, №3. С. 39-44.

2. Медведева Н.В. Основные источники и факторы передачи возбудителей сальмонеллезов на территории Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14, №3. С. 51-57.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 [Электронный ресурс]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения 08.02.2019).
4. Галькевич Н.В., Голобородько Н.В., Астапов А.А., Матуш Л.И., Ключко Н.Л., Лазарев А.В., и др. Инвазивный (внекишечный) сальмонеллез у детей: серия клинических случаев // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, №2. С. 211-223.
5. Хурум З.Ю., Шапран Е.Г., Горбулина Н.В. Сальмонеллез под маской хирургических заболеваний // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №2 (151). С. 149-152.
6. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., Алиева З.А. Сальмонеллез у детей // Традиционная и инновационная наука: история, современное состояние, перспективы: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф.: в 5 частях. 2018. С. 177-181.
7. Лутфуллин Р.Ф., Власов Д.А., Аверьянова Д.Е. Сальмонеллез // Роль и место информационных технологий в современной науке. сб. статей междунар. науч.-практ. конф. Том. Часть 2. Магнитогорск, 2018. С. 221-222.
8. Лобзин Ю.В., Казанцев А.П. Руководство по инфекционным болезням. Спб.: Комета, 1996. 715 с.
9. Sabbatucci M., Dionisi A.M., Pezzotti P., Lucarelli C., Barco L., Mancin M., et al. Molecular and Epidemiologic Analysis of Reemergent Salmonella enterica Serovar Napoli, Italy, 2011-2015 // Emerg Infect Dis. 2018. Vol. 24, N3. P. 562-565.
10. Galanakis E., Bitsori M., Maraki S., Giannakopoulou C., Samonis G., Tselentis Y. Invasive non-typhoidal salmonellosis in immunocompetent infants and children // Int J Infect Dis. 2007. Vol. 11, N1. P. 36-39.
11. Parisi A., Crump J.A., Stafford R., Glass K., Howden B.P., et al. Increasing incidence of invasive nontyphoidal Salmonella infections in Queensland, Australia, 2007-2016 // PLoS Negl Trop Dis. 2019. Vol. 13, N3. e0007187. DOI:10.1371/journal.pntd.0007187
12. Snow L.C., Davies R.H., Christiansen K.H., Carrique-Mas J.J., Wales A.D., O'Connor J.L., et al. Survey of the prevalence of Salmonella species on commercial laying farms in the United Kingdom // Vet Rec. 2007. Vol. 161, N14. P. 471-476. DOI:10.1136/vr.161.14.471
13. Centers for Disease Control and Prevention. An atlas of Salmonella in the United States, 1968-2011. 2013. URL: <http://www.cdc.gov> (accessed 01.06.2020 4).

14. Solnik-Isaac H, Weinberger M, Tabak M, Ben-David A., Shachar D., Yaron S. Quinolone resistance of Salmonella _nteric serovar Virchow isolates from humans and poultry in Israel: evidence for clonal expansion // J Clin Microbiol. 2007. Vol. 45, N8. P. 2575-2579.

15. Marzel A., Desai P.T., Nissan I., Schorr Y.I., Suez J., Valinsky L., et al. Integrative analysis of Salmonellosis in Israel reveals association of Salmonella _nteric Seroovar 9,12: l,v:- with extraintestinal infections, dissemination of endemic S. _nteric Seroovar Typhimurium DT104 biotypes, and severe underreporting of outbreaks // J Clin Microbiol. 2014. Vol. 52, N6. P. 2078-2088.

16. Wong W., Rawahi H.A., Patel S.N., Yau Y., Eshaghi A., Zittermann S., et al. The first Canadian pediatric case of extensively drug-resistant Salmonella Typhi originating from an outbreak in Pakistan and its implication for empiric antimicrobial choices. IDCases. 2019. Vol. 15. e00492.

17. Zhou K., Sauve L.J., Richardson S.E., Ford-Jones E.L., Morris S.K. Enteric fever in a multicultural Canadian tertiary care pediatric setting: a 28-year review. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017. N6. P. 98-101.

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПРИМЕРЕ СТАЦИОНАРА

Ткачева Е.С.

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и медицинской
информатики*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – доцент В.Б. Батиевская

IMPROVEMENT OF QUALITY AND AVAILABILITY OF MEDICAL CARE BASED ON LEAN TECHNOLOGIES ON THE EXAMPLE OF A HOSPITAL

Tkacheva E.S.

Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor V.B. Batievskaya

Бережливое производство – концепция менеджмента, основанная на неуклонном стремлении к устранению всех видов потерь.

Бережливое производство в медицине предполагает переход на персонализированную медицину, при которой пациент получает помощь «в нужный момент и в нужном месте».

Для введения технологии и решения проблемы необходимо сначала собрать информацию и проанализировать полученные данные.

В данной статье будет рассмотрен вариант внедрения технологии бережливого производства на примере стационара гинекологического отделения, Поликлиники №2 г. Кемерово.

В соответствие с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. N 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению" (с изменениями и дополнениями). Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Приложение N 9. Правила организации деятельности стационара можно выделить основные функции стационара:

1) Проведение комплексных профилактических и оздоровительных мероприятий лицам из групп риска повышенной заболеваемости, в т.ч. профессиональной, а также длительно и часто болеющим.

2) Проведение сложных и комплексных диагностических исследований, и лечебных процедур, связанных с необходимостью специальной подготовки больных и краткосрочного медицинского наблюдения после проведения указанных лечебных и диагностических мероприятий.

3) Подбор адекватной терапии больным с впервые установленным диагнозом заболевания или хроническим больным при изменении степени тяжести заболевания.

4) Проведение комплексного курсового лечения с применением современных медицинских технологий больным, не требующим круглосуточного медицинского наблюдения.

5) Осуществление реабилитационного и оздоровительного комплексного курсового лечения больных и инвалидов, беременных женщин.

6) Проведение экспертизы состояния здоровья, степени утраты трудоспособности граждан и решение вопроса о направлении на медико-социальную экспертизу.

В структуру стационара могут включаться:

- палаты, оснащенные необходимым оборудованием и инвентарем;
- процедурный кабинет;
- хирургический кабинет с малой операционной;
- комната для пребывания медицинского персонала;
- комната для приема пищи больными;
- иные кабинеты по решению руководства лечебно-профилактического учреждения.

Чтобы оценить текущее состояние стационара было решено провести анкетирование пациентов. Для точности исследования опрошено 515

пациентов. Анкеты состояли из 52 вопросов, спрашивающих пациента о его состоянии, причине нахождения в стационаре, времени ожидания врача и оказанной помощи, об общем материально-техническом состоянии стационара.

5. Вспомните, пожалуйста, сколько времени вы находились в санпропускнике?

- до 30 минут – 38,2%
- от 30 минут до 1 часа – 24,7%
- больше 1 часа – 27,8%
- не помню точно – 7,2%

16. Как вы считаете, обеспечена ли больница нужными специалистами?

- да, обеспечена полностью – 51,8%
- обеспечена, но недостаточно полно – 24,5%
- слабо обеспечена – 6,4%
- затрудняюсь ответить – 15,7%

23. В какой степени вы удовлетворены питанием в больнице?

- удовлетворены – 62,3%
- удовлетворены отчасти – 25,0%
- не удовлетворены – 7,0%
- затрудняюсь ответить – 4,3%

24. Имеете ли вы возможность получать в данной больнице лечебное питание с учетом рекомендаций вашего лечащего врача?

- да – 60,6%
- нет – 10,3%
- затрудняюсь ответить – 27,2%

25. Как бы вы оценили уровень порядка, чистоты в больнице?

- высоко – 65,4%
- средне – 29,5%
- низко – 2,1%
- затрудняюсь ответить – 1,9%

26. Удовлетворены ли вы в целом организацией медицинского обслуживания пациентов в больнице?

- да – 70,5%
- отчасти – 23,7%
- нет – 1,4%
- затрудняюсь ответить – 3,1%

32. Скажите, пожалуйста, как изменилось за последние 2 года положение дел в больнице по следующим направлениям:

1) Материально-техническая база:

- улучшилось – 26,0%

- не изменилось – 21,9%
- ухудшилось – 7,0%
- затрудняюсь ответить 37,1%

2) Лекарственное обеспечение:

- улучшилось – 21,9%
- не изменилось – 24,3%
- ухудшилось – 2,7%
- затрудняюсь ответить – 38,8%

3) Квалификация медработников:

- улучшилось – 27,8%
- не изменилось – 22,5%
- ухудшилось – 1,0%
- затрудняюсь ответить – 36,5%

4) Культура обслуживания:

- улучшилось – 25,2%
- не изменилось – 23,7%
- ухудшилось – 2,3%
- затрудняюсь ответить – 36,3%

5) Организация медобслуживания:

- улучшилось – 25,2%
- не изменилось – 23,1%
- ухудшилось – 2,5%
- затрудняюсь ответить – 36,9%

44. Бывают ли случаи, когда из-за отсутствия или недостатка медицинского оборудования вы не можете получить нужное лечение или диагностику?

- да, часто бывают – 13,0%
- иногда бывают – 40,4%
- практически не бывают – 29,5%
- затрудняюсь ответить – 15,7%

Для более подробного исследования возьмем за основу последний из представленных здесь вопросов, так как бывают случаи, когда достаточно проблемно получить вовремя диагностику, например, УЗИ, физиотерапевтическое лечение, посетить кабинет флюорографии. К рассмотрению этой проблемы вернемся позже.

Важным этапом в бережливом производстве является картирование процесса. Основная цель картирования – графическая визуализация потока на базе текущей ситуации путем построения схемы всех связей в образующих этот поток процессах. Такая схема показывает:

а) процесс и взаимоотношения между всеми участниками в процессе, от первой до последней стадии;

б) каждую стадию и связанные с ней элементы.

Поскольку ключевой критерий оптимизации процесса – это время, которое тратится на прохождение всех этапов процесса, то каждый из элементов процесса необходимо хронометрировать. Важно определить, сколько времени занимает та или иная операция. Для этого используется процедура хронометража, которая представляет из себя анализ фактического времени, затрачиваемого на каждую операцию. Необходимо провести наблюдение и замеры действий пациентов, медицинского персонала, работы информационных систем, медицинского и иного оборудования.

В соответствие с учебным пособием «Обеспечение качества и доступности медицинской помощи посредством повышения эффективности управления организациями системы здравоохранения на основе ГОСТ Р ИСО 9001:2015 и ресурсосберегающих технологий (бережливого производства) выделяем правила составления карты:

1. Необходимо физически пройти весь картируемый поток. Традиционно (в производстве) проходить поток следует от конечного элемента до начального, двигаясь последовательно по операциям. Однако при картировании ПСЦ в медицинских организациях удобнее идти «вслед за пациентом», т.е. от начала к концу. Потоки не описываются «в кабинетах», нужно все увидеть своими глазами и провести замеры, получив карту реального состояния вещей (этот этап мы рассмотрели выше).

2. Важно учитывать психологию персонала на рабочих местах картируемого потока – интенсивность труда и внимательность повышается в присутствии разного рода «комиссий», что может ввести в заблуждение. При сборе данных необходимо создать доверительные отношения с персоналом. Чтобы логика действий команды по преобразованию потока была ясна, полезно провести предварительное собрание, где рассказать, зачем проводится картирование потока и почему важно, чтобы данные были достоверными и полными. Не забывайте подчеркнуть, что поток улучшается для людей, для облегчения их работы.

3. При сборе данных о потоке и его картировании не следует проводить «репрессивные меры» и выяснять, почему нарушаются временные интервалы и не соблюдаются стандарты (НД, ОРД), если такие факты будут выявлены, поскольку в течение реализации проекта такие нарушения могут быть устранены.

4. Первоначальную визуализацию картирования потока проводят с использованием клейких стикеров и рисуют вручную карандашом. Как правило, при картировании возникает много дискуссий и идей по более

наглядному изображению, вносятся исправления, дополнения и новая информация.

Рассмотрим подробнее проблемы, возникшие при получении ультразвуковой диагностики, физиолечения и посещения кабинета флюорографии. Само отделение находится на четвертом этаже, кабинет УЗИ располагается на первом этаже, куда можно добраться на лифте или спуститься по лестнице. Лифт не всегда находится в доступности для пациентов, лифтера часто нет на месте или лифт уже уехал, приходится идти по лестнице, что в некоторых случаях может быть проблемно для пациентов. По пути к кабинету УЗИ сталкиваемся с еще одной проблемой: нет указателей направления движения. Кабинет один и в нем происходит прием пациентов, лежащих в стационаре, а также пациентов, пришедших на прием «по записи», из-за чего формируется очередь. Проведя хронометраж пути, пройденный от отделения до кабинета, получаем – 9 минут 49 секунд в том случае, если точно знать расположение кабинета, и 13 минут 23 секунды, если не знать где находится кабинет. Это путь, пройденный по лестнице.

По пути к кабинету физиолечения та же проблема: нет указателей направления движения, один кабинет и 3-4 кушетки. Прием проводят по указанию каждому пациенту определенного времени, но бывают случаи, что даже придя к своему времени приема, необходимо ждать своей очереди, так как все кушетки заняты. Замеряем процесс и получаем – от 7 минут 20 секунд до 30 минут 17 секунд ожидания процедуры. Из этого можно сделать вывод, что существует еще одна проблема – неравномерное распределение времени приема пациентов.

Посещение кабинета флюорографии. Кабинет находится на первом этаже соседнего корпуса. Проводим ту же операцию с проходом пути и замером потраченного времени. В результате получаем – от 13 минут 12 секунд до 17 минут 36 секунд, в зависимости от того знаете или нет путь к кабинету. Существуют те же недостатки, что и раньше: нет указателей, очередь, один кабинет, неравномерное распределение времени приема пациентов.

В самом отделении обнаружены недостатки, а именно: нет таблицы с номерами кабинетов и времени приема, расположение кабинетов для осмотра неудобное, чтобы получить лечение в виде внутривенного или внутримышечного введения лекарства приходится отстоять очередь перед кабинетом, так как кабинет один, инъекции делает одна медсестра. Проводим хронометраж процесса и получаем в результате от 3 минут 15 секунд до 13 минут 20 секунд.

После проведения картирования всех описанных процессов можно выделить основные проблемы:

- нет указателей направления движения;

- неудобное расположение кабинетов диагностики;
- нет таблицы с номерами кабинетов и временем приема;
- недостаточное количество кушеток для физиолечения;
- неравномерное распределение времени приема пациентов;
- нехватка персонала;
- лифт не всегда в доступности для пациентов.

Анализ и обработка данных картирования позволяет приступить к разработке мероприятий, направленных на повышение удовлетворённости пациентов качеством и доступностью медицинской помощи, эффективности использования ресурсов.

В основе технологии повышения удовлетворенности пациентов качеством и доступностью медицинской помощи лежит процессный подход производства предоставляемых услуг.

Процессный подход играет важную роль в решении актуальных проблем отрасли – повышение качества и доступности специализированной стационарной помощи.

Необходимо объяснить в чем заключается процессный подход как инструмент повышения качества и доступности медицинской помощи в стационаре.

Создание процессной модели формируется в соответствии с федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, «ГОСТ Р ИСО 9001-2015.

Процессная модель включает в себя такие блоки, как:

- процессы управления;
- процессы жизненного цикла медицинской помощи (услуг);
- процессы ресурсного обеспечения;
- процессы мониторинга, измерения, анализа и оценки деятельности

медицинской организации.

В каждый из этих блоков входят процессы.

I. Процессы жизненного цикла медицинской помощи (медицинских услуг) – основные процессы:

- 1) Виды, условия и формы оказания медицинской помощи
- 2) Специализированная медицинская помощь (в данном случае стационарная помощь):

- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

II. Процессы управления:

- 1) Руководство медицинской организацией;
- 2) Обеспечение качества и безопасности медицинской помощи;
- 3) Развитие медицинской организации;

III. Процессы ресурсного обеспечения:

- 1) Управление финансами;
- 2) Менеджмент человеческих ресурсов;
- 3) Управление информационными технологиями;
- 4) Управление материальными ресурсами;

IV. Процессы мониторинга, измерения, анализа и оценки медицинской организации

- 1) Анализ и управление несоответствующими выводами;
- 2) Внутренний аудит;
- 3) Анализ наличия улучшений;

Так выглядит процессный подход к оказанию стационарной помощи, в результате которого возможно решить основные проблемы, выявленные во время исследования.

Важно обучить персонал основным принципам технологии бережливого производства, обеспечить достоверность сбора информации текущего состояния в стационаре, согласовать перечень проблем, требующих решения в рамках проекта и исходя из этого разработать план мероприятий по разрешению возникших трудностей.

Основными мероприятиями для решения выявленных проблем, в данном случае являются:

Проблема	Мероприятие
нет указателей направления движения	сделать указатели направления движения к кабинетам диагностики
неудобное расположение кабинетов диагностики	расположить кабинеты более удобно для пациентов стационара
нет таблицы с номерами кабинетов и временем приема	в отделении повесить таблицу с номерами кабинетов
недостаточное количество кушеток для физиолечения	оборудовать кабинет большим количеством кушеток для пациентов
неравномерное распределение времени приема пациентов	равномернее и точнее распределять время приема среди пациентов
нехватка персонала	восполнить нехватку персонала
лифт не всегда в доступности для пациентов	обязать лифтера более ответственно выполнять свои обязанности

Внедрение технологий бережливого производства обусловлено необходимостью повышения удовлетворенности населения качеством и доступности медицинской помощи посредством устранения существующих временных, финансовых и иных потерь, совершенствованием рабочих мест, обеспечивающим безопасность и комфортность рабочей среды для персонала. Проведя вовремя анкетирование, опрос пациентов или сотрудников организации, и составив подробную процессную модель с использованием картирования процесса, можно исправить имеющиеся проблемы предоставления специализированной, в данном случае стационарной, помощи, либо не допустить их возникновения.

Литература

1. Обеспечение качества и доступности медицинской помощи посредством повышения эффективности управления организациями системы здравоохранения на основе ГОСТ Р ИСО 9001:2015 И ресурсосберегающих технологий (бережливого производства): учебное пособие / под ред. Г.Н. Царик. 2-е изд. доп. и перераб. Кемерово, 2019. 315 с.

2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция) [Электронный ресурс]. М., 2011. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 01.06.2020)

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. N 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению" (с изменениями и дополнениями). Приложение. Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Приложение №9. Правила организации деятельности дневного стационара [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70195856/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения 01.06.2020)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В ПРАКТИКЕ ЗАРУБЕЖНЫХ БОЛЬНИЦ

Ткачева Е.В., Киселева К.Е.

*Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург*
Научный руководитель – П.Ю. Бочкарев

EFFECTIVENESS OF TELEMEDICINE IN THE PRACTICE OF FOREIGN HOSPITALS

Tkacheva E.V., Kiseleva K.E.

Department of Dermatovenereology and Life Safety

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Supervisor: P.Y. Bochkarev

Введение

Согласно определению, созданным Национальной медицинской лабораторией по медицинским терминам США, телемедицина – это предоставление услуг здравоохранения посредством дистанционных средств телекоммуникаций [1]. Телекоммуникация (англ. telecommunication), в свою очередь, является синонимом электросвязи и происходит от греческого tele- (τηλε-) – «дальний» и от лат. communicatio – сообщение, передача.

Использование телемедицины в сельских и недостаточно обслуживаемых районах позволяет эффективно решать проблемы, с которыми часто сталкиваются сельские врачи (например, изоляция, плохое межпрофессиональное взаимодействие, отсутствие специалистов на местах, ограниченный доступ к текущей медицинской информации и непрерывному медицинскому образованию). Кроме того, телемедицина улучшает качество ухода за пациентами и уменьшает финансовые затраты, поскольку она устраняет необходимость переезжать в другое медицинское учреждение для получения специализированной помощи. А насколько эффективно использование телемедицины в зарубежных больницах? Мы решили выявить особенности применения телемедицины в отделении интенсивной терапии или реанимационно-анестезиологическом отделении зарубежных больниц.

Материалы и методы

Поиск материалов проводился по следующим электронным базам данных: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Scopus, Web of Science, Elibrary и Cyberleninka. Поиск ограничивался статьями и тезисами, опубликованными за период 2010 – 2020 г (включительно). Стратегия поиска осуществлялась по ключевым словам «tele», «tele-medicine» или «tele-ICU». Из 376 статей и тезисов было выбрано 5 публикаций по определенным критериям (страна, год исследования, публикации, количество пациентов, участвующих в исследовании, средняя длительность пребывания в РАО до введения телемедицины и после ее подключения, смертность в РАО до телемедицины и после телемедицины). Методологическую базу работы составляют сравнительный и идеографический методы, которые позволяют сравнить показатели до подключения телемедицины в РАО и после ее подключения.

Результаты

Литературный обзор включает обсуждение 5 иностранных статей, где представлены результаты применения телемедицины в отделениях интенсивной терапии и реанимационно-анестезиологическом.

В первой статье представлены данные за 2019 год из больниц Саудовской Аравии [2]. Согласно результатам статьи с появлением телемедицины в отделениях интенсивной терапии средняя длительность пребывания пациентов отделения снизилась с 6,44 до 5,62, а смертность – с 3,46 до 2,8.

В следующей статье были получены данные по пациентам, госпитализированным в палаты интенсивной терапии реанимационных отделений в 117 стационарах в период с 2011 по 2015 год [3]. Телемедицина была оказана в 23 учреждениях неотложной помощи двумя центрами из Миннеаполиса и Цинциннати. Всего было проанализировано 553 523 обращения в отделения реанимации и интенсивной терапии. Результаты показали, что до внедрения телемедицинской службы средняя длительность пребывания в отделении составляла 8,07 и смертность была 3,46, после подключения телемедицины стало 7,62 и 1,99 соответственно.

В статье Sadaka и Palagiri было проведено ретроспективное пре-и постинтервенционное исследование взрослых пациентов, поступивших в реанимационное отделение городской больницы [4]. Проводился контроль за исходными показателями, острыми физиологическими показателями и острыми физиологическими показателями у 2823 пациентов. Летальность в ОИТ составила 7,9% до внедрения современных технологий по сравнению с 3,8% после подключения. Средняя продолжительность пребывания в отделении также снизилась на 0,5 (с 2,7 до 2,2).

В 2011 году в США провели ретроспективное, наблюдательное исследование исходов лечения пациентов в двух реанимационных отделениях одной и той же больницы [5]. В ОРИТ находилось 246 пациентов до и 1499 пациентов после внедрения телемедицины. Два показателя: средняя продолжительность пребывания больных в отделении до подключения телемедицины имели показатели 15,6 и 0,11; после внедрения соответственно 15,1 и 0,06.

В пяти больницах Южной Флориды с 2010-2012 года проведен анализ историй болезни 24 656 взрослых пациентов отделения интенсивной терапии [6]. Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии была снижена с 4,35 дня до 3,80 дня, а относительный риск госпитальной летальности снизился с 0,87 до 0,77.

Обсуждение

В представленных выше данных четко видно, что с появлением телемедицины показатели меняются. Если конкретно разобрать каждый

показатель, то получится такие результаты. Средняя продолжительность пребывания в отделении снижение в среднем на 0,8 дней. Смертность же имеет разницу на 1,2 единицы, при том, что до внедрения телемедицины показатель выше, чем после подключения. Полученные числа демонстрирует определенно эффективность и необходимость современных телекоммуникационных технологий. Однако стоит задуматься, а настолько ли высока результативность, что можно медицинский персонал со специальной квалификацией заменить на телемедицину? Все-таки телемедицина поднимает качество оказываемой медицинской помощи, помимо врачей в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Выводы

1. В отделениях интенсивной терапии и реанимации в зарубежных странах часто внедряют телемедицину, особенно в таких странах, как США, Саудовская Аравия, Австралия.

2. Средняя продолжительность пребывания в отделении снижение в среднем на 0,8 дней.

3. Смертность же имеет разницу на 1,2 единицы, когда до внедрения телемедицины показатель выше, чем после подключения.

4. Результаты демонстрируют эффективность внедрения телемедицины в отделениях интенсивной терапии и реанимации в США, Саудовской Аравии и Австралии.

Литература

1. Menon P.R., Rabinowitz T.D., Stapleton R.D. Using Telemedicine in the ICU Setting // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2018. P. 691-699. DOI: 10.1007/978-3-319-73670-9_51

2. Al-Omari A., Al Mutair A., Al Ammary M., Aljamaan F. A Multicenter Case-Historical Control Study on Short-Term Outcomes of Tele-Intensive Care Unit // Telemed J E Health. 2020. Vol. 26, N5. P. 645-650. DOI:10.1089/tmj.2019.0042

3. Fortis S., Sarrazin M.V., Beck B.F., Panos R.J., Reisinger H.S. ICU Telemedicine Reduces Interhospital ICU Transfers in the Veterans Health Administration // Chest. 2018. Vol. 154, N1. P. 69-76.

4. Sadaka F., Palagiri A., Trottier S., Deibert W., Gudmestad D., Sommer S.E., et al. Telemedicine intervention improves ICU outcomes // Crit Care Res Pract. 2013. 2013. P. 456389. DOI:10.1155/2013/456389

5. Kohl B.A., Fortino-Mullen M., Praestgaard A., Hanson C.W., Dimartino J., Ochroch E.A. The effect of ICU telemedicine on mortality and length of stay // J Telemed Telecare. 2012. Vol. 18, N5. P. 282-286.

6. Willmitch B., Golembeski S., Kim S.S., Nelson L.D., Gidel L. Clinical outcomes after telemedicine intensive care unit implementation // Crit Care Med. 2012. Vol. 40, N2. P. 450-454.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Уткина Е.В.

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных заболеваний и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научные руководители: д.м.н. Н.В. Фомина, ассистент Л.Д. Чеснокова

RENAL INVOLVEMENT IN MULTIPLE MYELOMA: CURRENT VIEWS ON PATHOGENESIS AND DISEASE DIAGNOSIS

Utkina E.V.

*Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisors: MD, PhD N.V. Fomina, Assistant L.D. Chesnokova

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого – Калера) представляет собой злокачественную опухоль системы В-лимфоцитов, морфологическим субстратом которого являются атипичные плазматические клетки. По своей морфологической сути это лимфоидная опухоль из высокодифференцированных клеток, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ, λ). Множественная миелома (ММ) в клинической практике сопровождается гематологическими, инфекционными, костными, почечными и нередко неврологическими осложнениями [1, 2, 4-6]. Заболевание впервые было подробно описано в 1844 году S. Solly как размягчение костей и инфильтрация костного мозга. В 1847 году Н. Bence-Jones впервые описал уникальные физические характеристики белка («оксид альбумина особого свойства») в моче больных ММ, который стал носить его имя. В 1883 году О.А. Рустицкий, а в 1889 г. О. Kahler описали опухолевые плазматические клетки. В 1956 году L. Korngold и R. Lipari показали взаимоотношение протеина Бенс-Джонса с сывороточным протеином ММ; в честь авторов названы легкие цепи κ (каппа) и λ (лямбда) протеина Бенс-Джонса. Понадобилось более 40 лет, чтобы сложилось современное учение о ММ [6].

Связано это с редкой частотой встречаемости этого заболевания (3,0-4,0 на 100 000 населения в год), постепенностью возникновения отдельных симптомов и достаточно трудным алгоритмом распознавания болезни. Появлению клинически значимых проявлений обычно предшествует бессимптомная стадия заболевания различной длительности (спустя 2-3 года, в некоторых случаях до 10 лет) [1, 2, 4-7]. Одно из грозных проявлений

множественной миеломы – повреждение почек, которое встречается, по данным различных авторов, от 30-50% и даже до 80% случаев ММ. Оно может быть первым и единственным проявлением заболевания и являться важнейшим негативным прогностическим фактором, уменьшающим выживаемость пациентов на разных стадиях болезни [1-6].

Материалы и методы. Анализ и обобщение данных зарубежной и отечественной литературы по данной теме за последние 10 лет.

Результаты и обсуждение

Этиология до настоящего времени ММ остается неизвестной. Однако большинство эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной роли наследственного фактора в развитии этой патологии. В естественном процессе развития плазматической клетки могут возникать ошибки. В норме антигенная стимуляция зрелых В-клеток приводит к их пролиферации и дифференциации в В-клетки памяти и плазмобласты [5, 6]. В свою очередь плазмобласты дифференцируются в коротко живущие плазматические клетки, которые остаются в локальных областях и умирают в течение трех дней. За это короткое время они успевают секретировать иммуноглобулины – чаще IgM, хотя может происходить и переключение секреции на другие изотипы иммуноглобулинов (G, A, D, E). В результате плазмобласты, подвергшиеся переключению изотипа иммуноглобулинов, обычно мигрируют в костный мозг, где они взаимодействуют со стромальными клетками и дифференцируются в длительно живущие плазматические клетки, продолжительность жизни которых составляет около 30 дней [6].

В этом сложном процессе могут возникать хромосомные aberrации, в ходе которого нарушается естественное развитие В-клеток. В результате этих изменений гены начинают кодировать синтез измененной (опухолевой) информационной РНК, все это ведет к появлению злокачественного клона плазматических клеток, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ , λ) [6].

В повреждение почек целые иммуноглобулины какой-либо существенной роли не играют, так как они интактны и не проходят через нормальный гломерулярный фильтр и не реабсорбируются в канальцах [5, 6, 9]. Изменения в почках, непосредственно обусловлены действием на почечную ткань большого количества моноклональных легких цепей – κ , λ , экскретируемых в просвет канальцев почек. При низкой молекулярной массе (22 000 - 44 000) они проходят через нормальный клубочковый капилляр и затем реабсорбируются в канальцах. Эндоцитоз ЛЦ (легкие цепи) клетками проксимального канальца сопровождается активацией НК-кВ, митоген-активированных протеинкиназ и выбросом провоспалительных

цитокинов (интерлейкина 6, интерлейкина 8, опухоленекротического фактора α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина 1), что приводит к формированию интерстициального воспаления и фиброза. Достигая дистального отдела канальцев, ЛЦ связываются с белком Тамма-Хорсфалла и образуют белковые цилиндры. Вследствие внутриканальцевой обструкции содержимое канальцев проникает в интерстиций. Этот процесс сопровождается миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов, выбросом цитокинов (трансформирующего фактора роста- β , интерлейкина 4, фактора некроза опухоли- α), индуцирующих тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [1-6, 9, 10]. Таким образом, миеломная нефропатия в дебюте вызывает острое почечное повреждение, что в последующем (в течение 2-3 месяцев) может привести к формированию хронической болезни почек (ХБП). В момент диагностики ММ ХБП встречается примерно у 25% пациентов, что в свою очередь определяет неблагоприятный прогноз, так как является второй по частоте причиной смерти после инфекционных осложнений (летальный исход у 70% больных). Это ведет к необходимости использования заместительной почечной терапии (ЗПТ) и в дальнейшем аллотрансплантации, потому что только у 15% пациентов восстанавливается почечная функция [1-6, 9]. Тем не менее, поражение почек при множественной миеломе разнообразно с точки зрения морфологии и патофизиологии, поэтому патологические процессы можно проследить во всех отделах нефрона (клубочек, тубулоинтерстиций и сосудистая сеть). В связи с этим в структуре поражения почек при множественной миеломе 60-80% составляет цилиндровая нефропатия или «миеломная почка». В 10-20% случаев выявляют AL-амилоидоз, у 5-10% больных диагностируют болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ). Наряду с этим встречаются и редкие варианты: иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии I и II типов, иммунотактоидная нефропатия, приобретенный синдром Фанкони (5%). Среди вышеперечисленных патологических трансформаций, существуют клинико-лабораторные и морфологические различия [2-6, 9, 10].

Миеломная нефропатия отличается от других поражений наличием массивной протеинурии, которая имеет канальцевый характер. Характерна высокая секреция моноклональных легких цепей, которую выявляют при анализе сыворотки крови и мочи с помощью иммуноэлектрофореза и иммунофиксации. При электрофорезе белков сыворотки крови моноклональные легкие цепи определяются у 80% больных в виде пика, а при иммунофиксации – у 93%. При светооптическом исследовании при окраске гематоксилин-эозином выявляют плотные многослойные окрашиваемые в розовый цвет слепки канальцев, окруженные эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами, гигантскими клетками моноцитарной или

макрофагальной природы. Атрофия канальцев и фиброз интерстиция. При иммуногистохимическом или иммунофлуоресцентном анализе определяют легкие цепи λ (лямбда цепи) и/или κ (каппа цепи) и учитывают их соотношение [1-6, 9]. AL – амилоидоз (в 10-20% случаев ММ). Первично страдают клубочки, хотя амилоид обнаруживают также в интерстициальной, перитубулярной и васкулярной зонах. На ранних стадиях происходит отложение амилоида в виде небольших очагов в мезангии и вдоль базальной мембраны. По мере прогрессирования заболевания клубочки интенсивно заполняются амилоидными массами, и их капиллярное ложе редуцируется. Клинические признаки варьируют от легкой протеинурии до развернутого нефротического синдрома с массивной протеинурией, гипопроteinемией, гиперлипидемией (гиперхолестеринемия, нарушение баланса липопротеидов, увеличение содержания β - ЛП и триглицеридов), отеком синдромом. Артериальная гипертензия (АГ) развивается в 20-25% случаев, в основном при длительном течении. Характерна низкая секреция моноклональных легких цепей – λ (лямбда цепи). Как правило, наблюдают комплекс симптомов связанных не только с почечными, но и внепочечными (поражение ЖКТ, кожи и другие) проявлениями [4, 5, 6, 8, 12]. Поэтому при подозрении на AL-амилоидоз для подтверждения диагноза необходимо выполнить биопсию подкожно-жировой клетчатки, слизистой ЖКТ, костного мозга (в 70% случаев способствует обнаружению амилоидных масс). Только при отрицательных результатах выполняют биопсию почки. На ранних стадиях определяются в мезангии аморфные гиалиновые массы, а также утолщение базальной мембраны. В дальнейшем обнаруживаются диффузный внеклеточный матрикс, который окрашивается конго-красным со специфическим зеленым двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. При иммунофлуоресцентном исследовании можно выявить слабое свечение иммуноглобулинов, поскольку амилоидные фибриллы содержат переменные участки легких цепей. При электронной микроскопии обнаруживаются неветвящиеся амилоидные фибриллы диаметром 7,5-10 нм. Отложение амилоидных масс происходит не только в клубочках, но и в интерстиции [4, 8, 12].

Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) – в 48-53% нефротическим синдромом и артериальной гипертензией. Для данного заболевания характерным является протеинурия клубочкового или чаще смешанного характера и низкая секреция моноклональных легких цепей (κ – каппа). В анализе мочи – микрогематурия. Диагноз устанавливается лишь на основании выполненной биопсии почки. При проведении световой микроскопии на ранних стадиях биоптат может казаться непораженным, лишь на поздних стадиях ММ определяется нодулярный гломерулосклероз. Процесс локализуется

в основном в базальной мембране канальцев и капилляров клубочков, реже в мезангиальном матриксе, при окрашивании конго-красным негативен [1 - 6, 9]. Золотым стандартом в диагностике – иммунофлуоресцентное исследование биоптата. Обнаруживают линейно расположенные депозиты вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков, мезангии, интрестиции и сосудах [2-5, 9, 11].

Иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии I и II типов (криоглобулинемия). Криоглобулины – это сывороточные белки или белковые комплексы, способные к обратимой преципитации при низких температурах. Моноклональные иммуноглобулины, обладающие криосвойствами, относят к так называемым, криоглобулинам I типа. Значительно реже при множественной миеломе встречаются криоглобулины II типа (смешанная форма), представляющие собой иммунные комплексы моноклональных и поликлональных иммуноглобулинов. Это явление встречается у 5-10% больных [5, 9, 10]. Чаще всего оно проявляется симптомами нарушения микроциркуляции в капиллярах кожи: феноменом Рейно, некрозами кончиков носа, ушей, пальцев рук и ног, акроцианозом, волдырями, язвами и мраморностью кожи. Кроме этого, криоглобулинемия может способствовать дегрануляции тучных клеток и приводить к развитию нефрита. Также отмечаются геморрагический синдром, поражения суставов, тромбозы и васкулиты. Как правило, обнаруживается нефротический, реже нефритический синдром, микрогематурия при невысоком уровне азотемии [2 5, 9, 11]. Иммунотактоидный гломерулонефрит (менее 1% всех случаев гломерулонефрита у взрослых). Проявляется выраженной протеинурией, в 50% случаев – нефротическим синдромом. У большинства пациентов наблюдается гематурия, АГ и нарушение почечных функций. В некоторых случаях обнаруживают моноклональную гаммапатию. Течение прогрессирующие. При световой микроскопии биоптата почки изменения варьируют от расширения мезангия и утолщения базальной мембраны до пролиферативного гломерулонефрита и экстракапиллярных «полулуний». Типичные изменения обнаруживают при электронной микроскопии - внеклеточные амилоидоподобные фибриллярные включения в мезангии или стенке капилляров; от амилоида их отличает большой диаметр, кроме того, они не прокрашиваются конго-красным [2 - 5, 9, 11]. Приобретенный синдром Фанкони. Редкое поражение почек, вызывающиеся не полностью расщепленными легкими цепями (в 90% к – каппа), которые образуются и откладываются в проксимальных канальцах, тем самым нарушается работа мембранных переносчиков и реабсорбционная способность. В основном заболевание течет малосимптомно, при лабораторном исследовании обнаруживается: глюкозурия, аминоцидурия, гипоурикемия, гипофосфатемия

и метаболический ацидоз, полиурия с эпизодами дегидратации, приводящие к острому почечному повреждению [2 - 5, 9]. Выводы

В настоящее время проблема поражения почек при ММ сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей. Наличие клинического полиморфизма, стертость симптоматики и дебюта в виде масок, это следует учитывать при дифференциальной диагностике ММ, особенно на ранних стадиях злокачественных малообратимых трансформаций. Золотым стандартом для определения характера поражения почки считают проведение нефробиопсии.

Биопсия почки незаменима и информативна, позволяет уточнить особенности морфологического строения органа и характер происходящих в нем изменений при ММ. Так как развитие нефротического синдрома может быть связан не только с ММ, но и с целым рядом причин (инфекции: гепатиты С и В, мононуклеоз, ЦМВ, ВИЧ, малярия; системные заболевания: СКВ, саркоидоз, ревматоидный артрит; нарушения обмена веществ: СД, гипотиреоз; врожденные заболевания: синдром Альпорта; другие: преэклампсия) [1 - 6, 9]. Поэтому, показания к проведению биопсии расширяются, но она по-прежнему не применяется для широкого круга пациентов, поскольку сопряжена с определенными рисками (в 10% случаев наблюдаются геморрагические осложнения). Целесообразно ее проведение тогда, когда последующие заключение патоморфолога сможет повлиять на лечебную тактику, прогнозирование течения патологии в будущем и определения необходимости пересадки органа.

Поэтому, биопсию разумно использовать для выявления редких поражений: иммунокомплексная нефропатия при криоглобулинемии I и II типов, иммунотактоидная нефропатии, приобретенный синдром Фанкони (не более 20% больных нуждаются) [2, 3, 5, 9, 10].

Цель противоопухолевой терапии при лечении ММ заключается в том, чтобы максимально быстро прервать синтез моноклональных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легких цепей (κ, λ) злокачественным клоном плазматических клеток. Откладывание в инициации терапии резко снижают вероятность восстановления работы почек.

Это ведет к необходимости использования заместительной почечной терапии (ЗПТ) – гемодиализа. К возможным причинам низкой частоты почечного ответа (23,5%) у диализ-зависимых больных можно отнести позднюю диагностику ММ, обусловленную ограниченными возможностями определения моноклональных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легких цепей (κ, λ) на уровне амбулаторий службы и отсутствие оптимальной химиотерапии (не разработаны нефропротективные препараты). Из всех применяемых для лечения ММ центральное место принадлежит

глюкокортикостероидам (обычно дексаметазона в высоких дозах). Концепция фармакологической нефропротекции при ММ продолжает активно развиваться, но остается открытым вопрос выбора инициальной терапии у пациентов пожилого возраста, так как универсальных рекомендаций в настоящее время для этой группы не существует [1-6, 9, 10, 11].

Учитывая сложность проблемы и необходимость одновременного нефрологического и гематологического обследования и комплексной оценки, введенное в последние годы понятие гематонепфрология, также, как и онконепфрология, представляется обоснованным и необходимым.

Литература

1. Барышева О.Ю., Антонов А.Н., Здоров А.Е. Дебют множественной миеломы в практике нефролога // European Scientific Conference: сб. статей XV междунар. науч.- практ. конф. Пенза, 2019. С. 246-249.
2. Обрезан А.Г. Стрельников А.А, Богданов А.Н., Новицкий А.В., Максимов А.А., Печенгская А.В. Миеломная болезнь: трудности диагностики (Случай из практики) // Медицина. XXI век. 2007. №8. С. 54-58.
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 222 с.
4. Ребров Б.А., Бондарева Е.А. Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии (Обзор литературы) // Укр. ж. нефрології та діалізу. 2009. №4 (24). С. 41-47.
5. Детская гематология : клинические рекомендации / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 647 с.
6. Непфрология / под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской; Ассоц. нефрологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с.
7. Поселюгина О.Б., Потовина Ю.А. Клинический случай миеломной нефропатии // Тверской медицинский журнал. 2018. №6. С. 11-16.
8. Blancas-Mejía L.M., Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses // Annu Rev Biochem. 2013. Vol. 82. P. 745-774 DOI: 10.1146/annurev-biochem-072611-130030
9. Hogan J.J., Alexander M.P., Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019 // Am J Kidney Dis. 2019. Vol. 74, N6. P. 822-836. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.04.029
10. Sethi S., Fervenza F.C., Rajkumar S.V. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016. Vol. 25, N2. P. 127-137. DOI:10.1097/MNH.0000000000000201
11. Wu C.K., Yang A.H., Lai H.C., Lin B.S. Combined proximal tubulopathy, crystal-storing histiocytosis, and cast nephropathy in a patient with light chain multiple myeloma // BMC Nephrol. 2017. Vol. 18, N1. P. 170. DOI:10.1186/s12882-017-0584-8

12. Yata T., Miwa T., Araki K. A case of systemic AL amyloidosis diagnosed on muscle biopsy // Rinsho Shinkeigaku. 2019. Vol. 60, N1. P. 60-63.

**МНЕНИЕ ВРАЧЕЙ О ДОСТУПНОСТИ
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ БЕРЕЖЛИВОГО
ПРОИЗВОДСТВА**

Ушакова Д.А., Лобанов М.М.

*Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и медицинской
информатики*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово
Научные руководители: к.м.н., доцент Е.А. Цитко, ассистент А.А. Алешина

**OPINION OF DOCTORS ON AVAILABILITY OF OUTPATIENT CARE
FOR THE POPULATION USING LEAN PRODUCTION TECHNOLOGIES**

Ushakova D.A., Lobanov M.M.

Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisors: MD, PhD, Associate Professor E.A. Tsitko, Assistant A.A. Aleshina

Введение. Бережливое производство (от англ. lean production, lean manufacturing - «тощее производство») - концепция управления производственным предприятием, основанная на постоянном стремлении к устранению всех видов потерь. Бережливое производство предполагает вовлечение в процесс оптимизации бизнеса каждого сотрудника и максимальную ориентацию на потребителя.

На первый взгляд, бережливость — это экономия, скупость, скупердяйство. На самом деле, бережливое производство работает не с сокращением расходов, что могло бы привести к снижению качества продукции, а с сокращением потерь, которые есть на каждом рабочем месте, будь то токарь, банкир, госслужащий, директор. Такой подход позволяет повысить качество производимой продукции и услуг, обеспечить рост производительности труда и уровня мотивации персонала, что, в конечном счёте, отражается на росте конкурентоспособности предприятия

Основателем концепции «бережливого производства» считается Тайити Оно, создавший производственную систему в Toyota в 1950-е годы [5]. Американские специалисты изучили систему и назвали концепцию lean production (lean manufacturing). Сначала концепцию бережливого производства применяли в автомобилестроении и процессном производстве. Позднее идеи «бережливого производства» стали применяться в торговле, сфере услуг,

коммунальном хозяйстве, здравоохранении, системе образования, вооружённых силах, секторе государственного управления и во многих других видах деятельности.

Бережливая медицина является отраслевым вариантом бережливого производства. Это концепция сокращения затрат времени медицинского персонала, не связанная непосредственно с помощью пациентам.

В качестве основной задачи предполагается создание процесса непрерывного устранения потерь, то есть устранение любых действий, которые потребляют ресурсы, но не создают ценности для потребителя, означающий всевозможные затраты, потери, отходы, мусор) [5]. Например, потребителю совершенно не нужно, чтобы готовый продукт или его детали лежали на складе. Тем не менее, при традиционной системе управления складские издержки, а также все расходы, связанные с переделкой, браком, и другие косвенные издержки перекладываются на потребителя.

В соответствии с концепцией бережливого производства, вся деятельность предприятия делится на операции и процессы, добавляющие ценность для потребителя, и операции (процессы), не добавляющие ценности. Задачей бережливого производства является планомерное сокращение процессов, не добавляющих ценности. Применительно к лечебному процессу, отправной точкой концепции является оценка ценности продукта (услуги) для пациента на каждом этапе его создания. Ценность в здравоохранении может быть определена с позиции врача и пациента.

С точки зрения врача ценность эквивалентна клиническому эффекту. Для анализа эффективности системы здравоохранения в целом наиболее оправдана оценка таких показателей, как качество жизни, заболеваемость, смертность и др. С точки зрения пациента ценность — это улучшение его состояния здоровья, повышение качества жизни, возможность полной социальной реабилитации.

В медицинской организации работа, не создающая добавленную ценность, может в общепринятом смысле рассматриваться как потери. Например, когда медицинский работник идет за документацией в другое помещение, ищет карту пациента, собирает недостающие бумаги, результаты обследования, выписки, результаты анализов, т.е. выполняет действия, которые необходимо делать при существующих условиях труда. Чтобы исключить такую работу, надо частично изменить условия труда. Работа, создающая «производственный поток» означает, что на каждом этапе производственного процесса у продукции появляется добавленная ценность.

Тайити Оно (1912-1990), один из главных создателей производственной системы компании Toyota, выделил 7 видов потерь [5]:

1. потери из-за перепроизводства;

2. потери времени из-за ожидания;
3. потери при ненужной транспортировке;
4. потери из-за лишних этапов обработки;
5. потери из-за лишних запасов;
6. потери из-за ненужных перемещений;
7. потери из-за выпуска дефектной продукции.

Тайити Оно считал перепроизводство основным видом потерь, в результате которых возникают остальные. Джеффри Лайкер, исследователь производственной системы Toyota в книге «Дао Тойота» добавил ещё один вид потерь - нереализованный творческий потенциал сотрудников [2,3]:

Также принято выделять ещё два источника потерь:

- перегрузка рабочих, сотрудников или мощностей при работе с повышенной интенсивностью;
- неравномерность выполнения операции, например, прерывистый график работ из-за колебаний спроса.

Джеймс Вумек и Дэниел Джонс в книге «Бережливое производство: Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании» излагают суть бережливого производства как процесс, который включает пять этапов [1]:

1. Определить ценность конкретного продукта.
2. Определить поток создания ценности для этого продукта.
3. Обеспечить непрерывное течение потока создания ценности продукта.
4. Позволить потребителю вытягивать продукт.
5. Стремиться к совершенству.

Впоследствии в рамках концепции бережливого производства было выделено множество элементов, каждый из которых представляет собой определённый метод, а некоторые сами претендуют на статус самостоятельной производственной концепции:

- поток единичных изделий;
- канбан;
- всеобщий уход за оборудованием;
- система 5S;
- быстрая переналадка (кайдзен)
- «защита от ошибок» - метод предотвращения ошибок.

Поток единичных изделий — это система, при которой изделия, материалы, счета, услуги обрабатываются по порядку и по одному по мере их поступления.

Применительно к медицине услуга производится несомненно «единично», согласно древним принципам медицины «лечить человека, а не болезнь», с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Канбан - система организации производства и снабжения, позволяющая реализовать принцип «точно в срок» [1]. Важным показателем для потребителя услуг является время выполнения заказа (оказания услуги). Повысить скорость выполнения услуги можно через сокращение бесполезных действий. Например, для рационального использования рабочего времени в медицинской деятельности, необходимо усовершенствовать систему документооборота и составить четкий алгоритм действий медицинского персонала.

Листки стандартных операций и информация, которую они содержат, являются важным элементом в системе визуального управления. В них четко формулируются три элемента стандартной операции:

- время цикла;
- последовательность действий;
- стандартные запасы.

«Время цикла» в ЛПУ — это время, которое отведено на производство одной медицинской услуги. Оно определяется объемом услуги и временем, необходимым для ее оказания.

Термин «последовательность действий» означает порядок или последовательность выполнения действий или манипуляций, которые медицинский работник совершает при производстве определенной медицинской услуги.

Понятие «стандартный запас» подразумевает то минимальное количество материалов, оборудования, которое необходимо для выполнения лечебного или профилактического процесса.

Всеобщий уход за оборудованием - набор методов, направленных на то, чтобы каждое технологическое оборудование, участвующее в процессе производства, было постоянно готово к выполнению необходимых операций.

Система 5S - система организации и рационализации рабочего места. 5S — это пять японских слов:

Сэири – «сортировка» – чёткое разделение вещей на нужные и ненужные и избавление от последних.

Сэитон – «соблюдение порядка» (аккуратность) – организация хранения необходимых вещей, которая позволяет быстро и просто их найти и использовать. Существуют четыре правила расположения вещей:

- на видном месте;
- легко взять;
- легко использовать;
- легко вернуть на место.

Сэйсо – «содержание в чистоте» (уборка) - содержание рабочего места в чистоте и опрятности.

Сэйкэцу – «стандартизация» (поддержание порядка) – необходимое условие для выполнения первых трёх правил. Этот принцип требует формального, письменного закрепления правил содержания рабочего места, технологии работы и других процедур. Необходимо создать рабочие инструкции, которые включают в себя описание пошаговых действий по поддержанию порядка. Также следует вести разработки новых методов контроля и вознаграждения отличившихся сотрудников.

Сицукэ – «совершенствование (буквальный перевод – воспитание, формирование привычки) – воспитание привычки точного выполнения установленных правил, процедур и технологических операций.

Таким образом, 5S – это не просто «стандартизация уборки». 5S – это философия малозатратного, успешного, бережливого производства. Данная философия производства подразумевает, что каждый сотрудник предприятия от уборщицы до директора выполняют эти 5 простых правил. Основной плюс – эти действия не требуют применения новых управленческих технологий и теорий.

Кайдзен – непрерывное совершенствование процессов производства, разработки, управления, а также всех аспектов жизни. В процесс совершенствования вовлекаются все – от управленческого персонала до врачей и санитарок, причем ее реализация требует относительно небольших материальных затрат. Философия кайдзен предполагает, что наша жизнь в целом (трудовая, общественная и частная) должна быть ориентирована на постоянное улучшение.

Основные принципы кайдзен:

1. концентрация на пациентах – для медицинской организации очень важно, чтобы их услуги удовлетворяли потребности пациентов. Ключевое правило гениально и просто: червяк должен нравиться рыбе, а не рыбаку;
2. непрерывные малые улучшения во всех сферах организации - управлении, снабжении, производстве услуги, личностных взаимоотношениях и т.д.;
3. открытое признание проблем – все проблемы открыто выносятся на обсуждение (там, где нет проблем, совершенствование невозможно);
4. пропаганда открытости – малая степень обособленности между отделами и рабочими местами;
5. создание рабочих команд – каждый работник становится членом рабочей команды;
6. управление проектами при помощи межфункциональных команд - ни одна команда не будет работать эффективно, если она действует только в одной функциональной группе. С этим принципом тесно связана присущая японскому менеджменту ротация – перемещение сотрудника из одного

подразделения компании в другое, перевод с одной должности на другую, вплоть до полной смены сферы деятельности.

7. Формирование «поддерживающих взаимоотношений» – для организации важны не только и не столько финансовые результаты, сколько вовлечённость работников в ее деятельность и хорошие взаимоотношения между работниками, поскольку это неизбежно приведет организацию к высоким результатам.

8. Развитие по горизонтали (Личный опыт должен становиться достоянием всей компании)

9. Развитие самодисциплины – умение контролировать себя и уважать как самого себя, так и других работников, и организацию в целом.

10. Самосовершенствование (Приучи себя определять вопросы, за которые отвечаешь ты лично, в отличие от тех, за которые отвечают другие, и начинай с решения собственных задач)

11. Информирование каждого сотрудника -весь персонал должен быть полностью информирован о своей компании.

12. Делегирование полномочий каждому сотруднику – передача определённого объёма полномочий каждому сотруднику. Это становится возможным благодаря обучению по многим специальностям.

13. Управлять – значит начать с планирования и сравнить план с результатом.

14. Анализ происходящего на предприятии и действие на основе фактов (Делай выводы, опираясь на достоверные данные)

15. Устранение основной причины и предотвращение рецидивов (Не путай причину проблемы с её проявлениями).

16. Встраивание качества в процесс как можно раньше (Качество должно встраиваться в процесс, проверка не создает качества).

17. Стандартизация (Нужны методы, позволяющие закрепить достигнутый успех).

Защита от ошибок – (метод предотвращения ошибок), предполагающий защиту предметов пользования (техники, программного обеспечения) от очевидно неверных действий человека, как при пользовании, так и при техническом обслуживании или изготовлении. Например, электроника автомобиля при запуске двигателя проверяет положение рычага переключения передач, сим-карту нельзя вставить в слот неправильно из-за срезанного уголка. В медицинской организации это может выглядеть следующим образом:

- при ошибках в рабочем процессе или пропуске одной из запланированных услуг автоматически вносятся поправки, и работа продолжается,

- наличие нарушений на более ранних этапах проверяется на более поздних чтобы предотвратить дефекты качества оказания медицинской помощи,

- при пропуске одной медицинской услуги следующий этап не начнется.

Принципы Lean-медицины.

1. Исключение затрат. Затратами считается все, что не добавляет ценности для потребителя. В частности, период ожидания пациента, бюрократизация, медленное внутреннее сообщение.

2. Акцент на обучении. Тестирование, частая обратная связь с пациентом.

3. Отсроченное принятие решений. Решение следует принимать не на основе предположений, а после открытия существенных факторов.

4. Предельно быстрое оказание медицинской услуги.

5. Мотивация команды. Нельзя рассматривать людей исключительно как ресурс. Людям нужно нечто большее, чем просто список заданий.

6. Интегрирование (целостность). Передать целостную информацию пациенту. Стремиться к целостной архитектуре.

7. Стандартизация, установление отношений между работниками. Целостное видение у всего коллектива [6].

Бережливая медицина невозможна без бережливой культуры, главное в Lean-культуре это человеческий фактор, коллективная работа.

Целью работы является детальное изучение принципа бережливого производства, его принципов, инструментов, их характеристик, а также возможностей и результатов применения концепции Lean на практике.

Материалы и методы

В социологическом опросе, который проведен с целью изучения хода реформирования здравоохранения, приняли участие 96 врачей ГАУЗ «Кемеровская городская клиническая поликлиника №5».

Результаты опроса фиксировались в специально разработанной анкете «Врач поликлиники».

Результаты и их обсуждение

Половой состав врачей представлен восьмьюдесятью женщинами, что составило 89,3% от всего количества опрошенных) и шестнадцатью мужчинами – 10,7%.

Наибольшее количество опрошенных врачей относятся к возрастной группе 40-44года (15,9%), 30-34 года (12,2%), 50-54 года (11,8%)

Терапевтическую службу (участковые терапевты) представляли 43% опрошенных, врачи узких специальностей соответственно – 57%.

Квалификационную категорию имеют 65,8 % врачей поликлиники. Из них: врачи с высшей категорией составляют – у 31,7%, с первой – 25,6%, с второй – у 7,3 %, с третьей – 1,2%.

Одним из основных показателей, характеризующих нагрузку участкового врача - терапевта является количество прикрепленного населения.

Численность прикрепленного населения в количестве 800-1200 у себя на участке отметили 10% врачей, 1200-1700 – 14%. Более 1700 человек прикреплены к 76% участковых врачей- терапевтов.

Оценивая материально-техническую базу поликлиники большинство опрошенных (60,4%) отметили ее как среднюю и низкую – 31,2%. Высоко оценили материально-техническое обеспечение поликлиники 6,2% респондентов. Затруднились ответить 4,2%.

Отвечая на вопрос об обеспеченности поликлиники медицинским оборудованием 60% врачей отметили его как среднее. 9,4% – как высокое. Недостаток медицинского оборудования в поликлинике отметили 23,9% анкетированных.

По мнению 82% территориальное расположение поликлиники удобно для пациентов, 11,5% склонились в пользу ответа «не очень удобно».

Из общего числа опрошенных врачей 61% считают, что уровень наглядной справочной информации в поликлинике средний. 17,7% считают его высоким.

Большинство опрошенных (47,9%) не смогли оценить, насколько удобно пациентам поликлиники пользоваться сервисом «ВРАЧ-42». 42,7% считают, что сервис абсолютно удобен в использовании, 5,2% врачей сетуют на то, что пациентам неудобно пользоваться данным сервисом, 4,2% имеют замечания по его работе.

При оценке своевременности приема пациента в случае записи по Интернету 64,6% врачей утверждают, что прием пациентов был произведен согласно записи. Противоположное мнение имеют 13,5% анкетированных. На проблему двойной очереди из регистратуры и по Интернету указали 21,9% врачей.

В случае необходимости 64,6% врачей иногда направляют своих пациентов на дообследование в другие медицинские организации. 11,4% врачей делают это часто. Практически никогда не направляют своих пациентов на дообследование в другие медицинские организации 16,6% анкетированных.

Наиболее частой причиной, по которой врачи отправляют своих пациентов на дообследование в другие медицинские организации 71,8% врачей указывают на то, что в их поликлинике отсутствует соответствующее диагностическое оборудование. 48,9% врачей отправляет своих пациентов в

другие медицинские организации из-за того, что в их поликлинике нет врачей-специалистов. 12,5% делают это из-за большой очереди на обследование и лечение в их поликлинике. 5,2% из-за недостаточной квалификации врачей. 3,1% из-за плохого качества оборудования.

В настоящее время очень актуальным вопросом является обеспечение поликлиники врачами-специалистами. 66,6% врачей считают, что их поликлиника недостаточно обеспечена нужными специалистами. 19,8% отмечают, что поликлиника слабо обеспечена нужными специалистами. О полной укомплектованности поликлиники специалистами заявляют 8,3% анкетированных, 6% врачей уклонились от ответа.

Отвечая на вопрос о недостатках в работе лечебных и диагностических кабинетов 39,6% опрошенных, отметили большие очереди на прием к специалистам, 25% - на частое отсутствие нужных специалистов, 16,6% респондентов отмечают такой недостаток, как частая поломка оборудования.

Основной причиной, мешающей врачам работать эффективно 60,4% из них, считают не укомплектованность кадрами и слабую материальную базу (55,2 %).

13,5% врачей полностью удовлетворены качеством медицинского обслуживания пациентов в данной поликлинике. 62,5% скорее удовлетворены, чем нет. 12,5% наоборот, скорее не удовлетворены, чем удовлетворены. Совсем не удовлетворены 4,2% анкетированных.

С точки зрения 72,9% опрошенных врачей, на удовлетворенность пациента своим лечением в большей степени влияет уважительное и заботливое обращение медперсонала. 39,6% склоняются к значимости достаточной осведомленности о ходе своего лечения. 9,4% отмечают значимость чистоты и удобства кабинетов поликлиники, а 52% выделяют доступ к современным методам лечения и технологиям.

По мнению 68,7% опрошенных на удовлетворенность пациента влияет достижение качественного и положительного лечения. На доступную стоимость лечения ссылаются 22,9% врачей, на соблюдение правил пациентов 9,4%.

По мнению 22,4% опрошенных врачей достижение эффективного результата лечения в наибольшей степени влияет на удовлетворенность собственным трудом. Для 21% данным фактором является материальная заинтересованность, а для 16,2% - оснащенность рабочего места. Для 9,2% опрошенных важным фактором является признание результатов труда руководителем и коллегами. Перспективы профессионального роста сказываются на удовлетворенности трудом у 10% врачей, взаимоотношения в коллективе у 9,5%.

Только 49% респондентов знакомы с законом об охране здоровья граждан России. 43,6% знакомы в общих чертах. Вообще не знакомы с этим законом 7,4% опрошенных.

С программой обязательного медицинского страхования знакомы 76,6% респондентов, а 22,3% отмечают, что их знания в этом вопросе недостаточны.

В результате опроса выяснилось, что 74,5% врачей осведомлены о перечне медицинских услуг, которые оказываются населению бесплатно согласно программе ОМС. 22,3% осведомлены не полностью. 3,2% не знают конкретных услуг, оказываемых по программе ОМС бесплатно.

Отвечая на вопрос о медицинских услугах, оказываемых только за плату, выяснилось, что 50,5% врачей ознакомлены с перечнем этих услуг, 42,1% отчасти знакомы. а 7,4% опрошенных ничего не знают об этих услугах.

Более половины анкетированных (58%) скорее положительно относятся к свободному выбору пациентом лечащего врача, 22,6% скорее отрицательно. 19,4% врачей затруднились ответить на данный вопрос.

Из общего количества анкетированных 17% врачей удовлетворены существующей системой контроля качества. Не совсем удовлетворены данной системой 39,4%, 15% врачей полностью не удовлетворены. Затруднились ответить на данный вопрос 28,6% опрошенных.

Выводы

На основании равномерного сбалансированного распределения функциональных обязанностей между врачами и средним медперсоналом, распределений функций персонала внутри отдельных структурных подразделений, оптимизации информационных потоков, устранение дублирования и избыточного ручного труда при вводе информации в медицинскую информационную систему, формирования рациональных потоков пациентов в зависимости от цели посещения, формирования компетенций персонала медицинских организаций по выявлению проблем и их устранению можно утверждать, что разрабатываемая технология управления процессом внедрения ресурсосберегающих технологий будет способствовать совершенствованию организации амбулаторно-поликлинической помощи населению.

Но это не исключает проблем, которые не решают технологии бережливого производства такие как не укомплектованность кадрами и слабую материальную базу поликлиники. Кроме этого, необходимо регулярное ознакомление врачей с современными нормативно-правовыми документами.

Литература

1. Вумек Джеймс П., Джонс Дэниел. Бережливое производство: как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании. 7-е изд. М.: Альпина Паблишер, 2013. 470 с.
2. Лайкер Джефффри К., Морган Джеймс. Система разработки продукции в Toyota: люди, процессы, технология. М.: Альпина Бизнес Букс, 2007. 434 с.
3. Лайкер Джефффри К. Дао Toyota: 14 принципов менеджмента ведущей компании мира. М.: Альпина Паблишер, 2012. 408 с.
4. Синго С. Изучение производственной системы Тойоты с точки зрения организации производства. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006. 298 с.
5. Оно Тайити. Производственная система Тойоты: Уходя от массового производства. 2-е изд. М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2006. 194 с.
6. Хетагурова А.К., Шаповалова М.А., Огуль Л.А. и др. Управление качеством в медицине: учебное пособие для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - бакалавриата по направлению подготовки "Сестринское дело". Астрахань: Астраханский ГМУ, 2015. 79 с.
7. Царик Г.Н., Грачева Т.Ю., Алёшина А.А., Ткачева Е.С. Правовые аспекты и процессные модели повышения качества и доступности помощи в медицинских организациях // Медицинское право: теория и практика. 2018. Т. 4, №2 (8). С. 85-89.
8. Обеспечение качества и доступности медицинской помощи посредством повышения эффективности управления организациями системы здравоохранения на основе гост Р ИСО 9001: 2015 и ресурсосберегающих технологий (бережливого производства): учебное пособие для обучающихся по программам дополнительного профессионального образования / под ред. Г.Н. Царик. 2-е изд., перераб. и доп. Кемерово, 2019. 315 с.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Федотов Е.Л.

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

CURRENT TREATMENTS AND PROSPECTS FOR DEVELOPING METHODS FOR SPECIFIC PREVENTION OF HIV INFECTION

Fedotov E.L.

Department of Microbiology, Immunology and Virology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor O.M. Soboleva

Введение

По данным Минздрава РФ, за 2018 г. ВИЧ-инфекция стала одной из основных причин смерти россиян трудоспособного возраста (15,8%), опередив смертность от онкологических заболеваний (13,1%). Также отмечен рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией: на конец декабря 2019 г. общее число заболевших в России составило 1,42 млн. человек. Во всем мире численность заболевших также растет: так, на конец 2018 г. в мире насчитывалось примерно 37,9 млн. человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,7 млн. человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2018 году. В связи с данными неблагоприятными тенденциями остро назрела проблема создания новых методов лечения и специфической профилактики ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

В работе применялись проблемно-хронологический и сравнительный методы, а также общенаучные методы анализа, синтеза и исследования причинно-следственных связей. Для достижения поставленной цели были изучены, проанализированы и систематизированы статистические данные по заболеваемости и лечению ВИЧ-инфекции в России и мире, статьи в научных журналах «Lancet», «Ebiomedicine», «Nature» и др.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день основным методом, применяемым для терапии ВИЧ-инфекции, является высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Ее основное действие связано с достижением у ВИЧ-положительного пациента нулевой вирусной нагрузки. Также ВААРТ позволяет ВИЧ-положительным родителям зачать и родить здорового ребенка.

Основные препараты, применяемые с целью ВААРТ, можно разделить на 4 основные группы: ингибиторы обратной транскриптазы (диадозин, зидовудин), ингибиторы протеазы (типрановир), ингибиторы интегразы (эльвитегравир), а также ингибиторы проникновения (маравирок, T20). При терапии необходимо использовать комбинацию из нескольких препаратов, так как разные группы лекарственных препаратов блокируют вирус на разных стадиях репродукции. При лечении противовирусными препаратами могут возникать устойчивые варианты вируса, что может сделать терапию малоэффективной [2].

Высокоактивная антиретровирусная терапия включает в себя несколько основных целей: вирусологическую – максимальное и стойкое подавление репликации вируса, иммунологическую – сохранение или восстановление иммунной системы и клиническую – увеличение продолжительности и качества жизни, сохранить трудоспособность. Немаловажным является снижение контагиозности ВИЧ-инфицированного, предотвращение развития у него оппортунистических инфекций.

При достижении вирусологической цели происходит снижение вирусной нагрузки на организм и удержание ее на низком уровне. Благодаря этому происходит увеличение количества Т-лимфоцитов, что ведет к восстановлению иммунной системы, а соответственно и достижению клинической цели лечения [2].

Существует множество схем приема ВААРТ, которые должны подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом его клинического и иммунологического состояния. Комбинация состоит из не менее трех наименований препаратов, которые подбираются с индивидуальной дозировкой. Все схемы разработаны ВОЗ и подразделяются на 3 основные группы: первого ряда; второго ряда для взрослых, детей, подростков, беременных; третьего ряда для всех групп населения [1], схемы резерва (спасения) [13].

Положительная динамика наблюдается при строгом соблюдении рекомендаций и может отмечаться уже к 4-8 неделе после начала приема препаратов. Основными из которых являются: регулярность приема лекарственных средств, соблюдение необходимой дозировки, непрерывность лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, на конец 2018 года ВААРТ во всем мире получали 62% взрослых и 54% детей с ВИЧ-инфекцией [3].

В настоящее время ведущим направлением в создании новых методов лечения и профилактики ВИЧ является воздействие на рецептор CCR-5 и одноименный ген, который его кодирует. CCR-5 – белок человека, кодируемый геном CCR-5. CCR-5 является рецептором бета-хемокина класса интегральных мембранных белков. CCR-5 сопряжен с G-белком и представляет собой белок адгезии. CCR-5 синтезируется Т-клетками, тканевыми макрофагами, дендритными клетками и клетками микроглии. Белок кодируется одноименным геном, расположенным в коротком плече 3 хромосомы.

Методом лечения ВИЧ-инфекции, основанным на данном направлении, является генная терапия. Основное препятствие для удаления ВИЧ-1 из организма инфицированного человека – это латентный вирусный резервуар, который сохраняется даже при длительной антиретровирусной терапии, он

становится недоступным для химиопрепаратов. Удаление вирусной ДНК из инфицированных клеток рассматривается как принципиально важный подход к лечению ВИЧ-инфекции. Генная терапия объединяет в себе несколько направлений, среди которых: CRISPR/CAS 9 и пересадка костного мозга от донора, наделенного мутацией гена CCR5-Δ32 [4].

CRISPR (сгруппированные регулярно расположенные палиндромные повторы, Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats) – особые локусы простейших или бактерий, сформированные из повторяющихся последовательностей, разделенных уникальными последовательностями – спейсерами. Спейсеры несут в себе чужеродные генетические фрагменты, с которыми сталкивается клетка. РНК, транскрибирующиеся с участков CRISPR, вместе с ассоциированными белками Cas (CRISPR-associated) обеспечивают протекцию клеток простейших и бактерий от вирусов за счет связывания РНК с нуклеиновыми кислотами чужеродных элементов и в дальнейшем разрушает их белками Cas [4]. С помощью направленного мутагенеза была получена неактивная Cas9. На ее основе удалось разработать программируемые РНК-зависимые ДНК-связанные полипептиды. Соединение Cas9 с белками-активаторами или супрессорами транскрипции – позволяет осуществить РНК-направленное регулируемое воздействие на необходимые участки ДНК, в том числе – и на вирусную ДНК ВИЧ [4].

CRISPR-технология в практике с целью лечения и профилактики ВИЧ-инфекции применил китайский биолог Цзянькуй Хэ. Он вводил новые конструкции в генетический аппарат эмбрионов с помощью генетических ножниц по технологии CRISPR с целью наделить их устойчивостью к ВИЧ, изменяя ген CCR-5. В эксперименте принимали участие семь пар, в которых мужчина был болен ВИЧ-инфекцией, а мать здорова. Ученый утверждает, что ему удалось изменить генетический аппарат эмбрионов семи пар при лечении бесплодия и одна из беременностей привела к рождению близнецов Лулу и Нана с устойчивостью к ВИЧ-1. По утверждениям Цзянькуй Хэ, его целью было не предупредить унаследованное заражение ВИЧ-1, а разработать способ противостоять будущей инфекции [5]. Однако его эксперимент до сих пор не признан мировым сообществом ученых, так как главного подтверждения – представления близнецов, так и не произошло, а самого Цзянькуй Хэ осудили на 3 года тюрьмы за незаконное редактирование генома человека.

Стоит отметить, что Цзянькуй Хэ опирался на работы Геро Хюнтера, ученого, который в 2007 году пересадил костный мозг пациенту, больному ВИЧ-инфекцией, от донора с мутацией гена CCR5-Δ32. Этим пациентом был Тимоти Рей Браун, более известный как Берлинский пациент. Мировому сообществу известно несколько людей, которые вылечились от ВИЧ-инфекции – это, так называемые, Берлинский и Лондонские пациенты. В

обоих случаях им был пересажен костный мозг от гомозиготного донора, наделенного мутацией гена CCR5-Δ32.

Тимоти Рей Браун был болен ВИЧ-инфекцией с 1995 года, постоянно принимал ВААРТ с 2000 года, в 2006 году на фоне ВИЧ-инфекции у него развилась лимфома Ходжкина. В 2007 году под руководством Геро Хюнтера ему был пересажен костный мозг от донора, наделенного устойчивостью к ВИЧ, с целью лечения лейкемии [6,7].

В связи с проведенной пересадкой пациент был вынужден прекратить прием ВААРТ, однако у него в крови перестал обнаруживаться ВИЧ, а уровень антител к нему снизился до минимума. В связи с положительными результатами он был признан первым в мире человеком, вылечившимся от ВИЧ-инфекции [6,7].

Тимоти Браун считался единственным вылечившимся пациентом до 2019 года, однако в марте 2019 года было объявлено, что второй пациент излечился от ВИЧ-инфекции, им стал так называемый Лондонский пациент. Ему также был пересажен костный мозг от донора, наделенного резистентностью к ВИЧ, однако пациент был болен лимфомой Ходжкина [8]. Кроме того, имеются сведения о Дюссельдорфском пациенте, который прошел аналогичную процедуру, но не проходил лучевую терапию. Этот пациент уже более года не принимает ВААРТ и в его крови не обнаруживается ВИЧ.

В 2019 году был разработан новый метод лечения ВИЧ-инфекции – иммунотерапия. Ученым в США удалось разработать комплексный иммунотерапевтический подход к лечению данного заболевания, который позволяет не только обнаружить вирус, скрывающийся в иммунной системе больного, но и полностью уничтожить его. Ключом к разработке этого метода лечения стали иммунные клетки, предназначенные для распознавания другого вируса – цитомегаловируса [10]. По данным ученых, у некоторых людей около 20% Т-хелперов способны заметить и правильно среагировать на цитомегаловирус. Именно в этих специфичных к цитомегаловирусу иммунных клетках может укрываться ВИЧ.

Был создан специальный тип дендритных клеток (MDC-1), чтобы заставить иммунную систему губительно воздействовать на ВИЧ. Задачей этих клеток была активация специфичных к цитомегаловирусу Т-хелперов, в которых могли скрываться латентные штаммы ВИЧ. С помощью активации специфических Т-хелперов удалось осуществить извлечение ВИЧ из укрытий [10]. На сегодня иммунотерапия является одним из перспективных направлений в лечении ВИЧ-инфекции.

Одним из важных направлений в медицине является создание вакцины против ВИЧ-инфекции. Имеется несколько приоритетных направлений в создании вакцины – это мозаичная вакцина и Env-вакцина. Попытки создать

эффективную вакцину против ВИЧ-инфекции предпринимались неоднократно, однако на сегодняшний день ни одна из них не достигла положительного результата. Это связано с тем, что вирус ВИЧ-1 содержит большое количество различных генетических рекомбинаций, и получить антигены к ним с помощью генной инженерии сложно, а также вирус имеет достаточно большое количество штаммовых вариантов. Кроме того, вирус иммунодефицита человека является онкогенным вирусом и способен ингибировать протективный иммунитет, либо индуцировать иммунопатологии.

В июле 2018 года было объявлено, что одна из мозаичных вакцин дала положительный иммунный ответ у 393 участников в результате своего испытания. Ученые испытали разные варианты вакцины на здоровых участниках от 18 до 50 лет, не зараженных ВИЧ-инфекцией [11]. Однако следующий этап исследований не дал положительного результата, и испытание было решено прекратить.

12 ноября 2019 года стало известно об успешном испытании еще одной вакцины, которая также вызвала положительный иммунный ответ. Ученым удалось обнаружить специфические антитела, которые связываются с критическими участками вируса, практически не различающимися у разных штаммовых вариантов. За основу был взят протеин, имитирующий белок Env ВИЧ. Эти белки покрывают суперкапсид вируса, поэтому при попадании возбудителя в организм Env – первое, на что могут индуцировать развитие иммунного ответа Т-клетки человека [12]. Главной особенностью Env является умение смонтировать из иммунных клеток человека «ложный» вирус. Белок Env связывается с CD4-рецепторами Т-лимфоцитов и проникает внутрь клетки, нейтрализует ее и так проникает организм, вызывая ВИЧ-инфекцию [12].

Созданный белок моделирует основные структуры Env, оставаясь при этом стабильным, это служит основой для вакцины. Вместо самих участков вируса, на которых расположены настоящие Env, авторы смоделировали искусственные микросферы из адипоцитов, на поверхности которых разместили ложные Env белки. Настоящий вирус защищает участки связывания Env с CD4-рецепторами специальным «щитом», состоящим из полисахаридов. Созданный учеными искусственный вирус имеет незащищенные участки, что дает возможность иммунным клеткам адекватно отреагировать на него [12].

Широко проводятся испытания по внедрению генетического препарата SB-728-T, который должен применяться как новый метод генетической терапии ВИЧ. SB-728-T создан путем изменения генов CD-4 лимфоцитов. Данная генетическая конструкция способна блокировать рецепторы CCR-5, в

результате чего вызывается устойчивость к наиболее распространенным вариантам ВИЧ [9].

Выводы.

Таким образом, многочисленные исследования открыли дальнейшие перспективы для создания методов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Создаются и совершенствуются препараты для высокоактивной антиретровирусной терапии. В настоящее время в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора ведутся исследования по разработке противовирусной конструкции, ингибирующей CCR-5-рецепторы, что является неблагоприятным фактором для проникновения ВИЧ в клетку.

Ведется разработка терапевтических генов и методы их комбинирования, проводится усовершенствование технологий работы с клетками и трансплантации. В ближайшем будущем можно ожидать получение эффективного генно-терапевтического лекарства, позволяющего использовать не только высокоактивную антиретровирусную терапию, но и полностью излечивать инфицированных ВИЧ.

Литература

1. ВОЗ. ВОЗ выпускает новые рекомендации и призывает начинать лечение на более ранних стадиях [Электронный ресурс]. Женева, 2013. URL: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/new_hiv_recommendations_20130630/ru/ (дата обращения 03.06.2020)
2. Антиретровирусные препараты и схемы лечения ВИЧ [Электронный ресурс] // Life4me+[сайт]. 2016. URL: <https://life4me.plus/ru/articles/3-3-antiretrovirusnyie-preparaty-i-shemyi-lecheniya-vich/> (дата обращения 03.06.2020).
3. ВОЗ. ВИЧ/СПИД. Основные факты [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень. 25.07.2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения 03.06.2020).
4. Гудима Г.О., Хаитов Р.М. Молекулярно-биологические подходы к терапии ВИЧ-инфекции. Перспективы применения технологий редактирования генома для элиминации ДНК ВИЧ-1 из инфицированных клеток // Иммунология. 2019. Т. 40, №1. С. 44-51.
5. Marchione M. Chinese researcher claims first gene-edited babies // Associated Press. 2018. URL: <https://apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d> (дата обращения 25.05.2020).
6. German HIV patient cured after stem cell transplant // Belfast Telegraph. 2010. URL: <https://www.belfasttelegraph.co.uk/news/worldnews/...html> (дата обращения 25.05.2020).

7. Allers K., Hütter G., Hofmann J., Loddenkemper C., Rieger K., Thiel E., et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation // Blood. 2011. Vol. 117, N10. P. 2791-2799. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309591
8. Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E., Mok H.P., Peppas D., Salgado M., et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature. 2019. Vol. 568, N7751. P. 244-248. DOI:10.1038/s41586-019-1027-4
9. Глазкова Д.В., Богословская Е.В., Маркелов М.Л., Шипулин Г.А., Покровский В.В. Лечение ВИЧ-инфекции с помощью генной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67, №5. С. 16-21.
10. Kristoff J., Palma M.L., Garcia-Bates T.M., Shen C., Sluis-Cremer N., Gupta P., et al. Type 1-programmed dendritic cells drive antigen-specific latency reversal and immune elimination of persistent HIV-1 // E BioMedicine. 2019. Vol. 43. P. 295-306. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.03.077
11. Barouch D.H., Tomaka F.L., Wegmann F., Stieh D.J., Alter G., Robb M.L., et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19) // Lancet. 2018. Vol. 392, N10143. P. 232-243. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31364-3
12. Dubrovskaya V., Tran K., Ozorowski G., Guenaga J., Wilson R., Bale S., et al. Vaccination with Glycan-Modified HIV NFL Envelope Trimer-Liposomes Elicits Broadly Neutralizing Antibodies to Multiple Sites of Vulnerability // Immunity. 2019. Vol. 51, N5. P. 915-929.e7. DOI:10.1016/j.immuni.2019.10.008
13. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В. Буравцова М.О. Деулина Т.Н. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. М.: Национальное научно общество инфекционистов, 2019. 263 с.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА ВНЕДРЕНИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Хаес Б.Б.

Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – к.э.н., доцент В.Б. Батиевская

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EXPERIENCE OF THE IMPLEMENTATION OF LEAN PRODUCTION IN THE MEDICAL ORGANIZATIONS OF SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Khaes B.B.

Department of Public Health, Health Care and Medical Informatics

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: PhD, Associate Professor V.B. Batievskaya

Введение

Литературный обзор посвящен анализу опыта внедрения бережливых технологий при оказании первичной медицинской помощи в различных субъектах Российской Федерации: Белгородской, Нижегородской, Кировской, Саратовской, Кемеровской областей; Пермского и Краснодарского края, а также на Дальнем Востоке.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты научно-практической деятельности в данных регионах, опубликованные в научных журналах и в материалах конференций различного уровня.

Результаты и их обсуждение

Саратовская область.

Магистранты Поволжского института управления им. П. А. Столыпина в условиях городской поликлиники провели исследование, которое показало, что внедрение проекта «Бережливая поликлиника» вызывает со стороны персонала сопротивление изменениям, в конечном итоге приводящее к конфликтам [3]. По результатам структурированного интервью с 52-мя сотрудниками регистратуры, медсестрами и участковыми терапевтами (48 женщин, 4 мужчины) выявлено, что инновации зачастую воспринимаются как дополнительные функции, которые в условиях и без того высокой нагрузки, приводят к профессиональному выгоранию и снижению качества профессиональной деятельности (61% опрошенных). С одной стороны – низкая информированность (около 37 % респондентов не имеют представления о бережливых технологиях), с другой – низкая заинтересованность внедрения нового в рабочий процесс, повышают риски и конфликты на рабочем месте.

Краснодарский край.

Краснодарские специалисты в сфере дополнительного профессионального образования так же отмечают, что распространённой проблемой при реализации проекта «Бережливая поликлиника» является сопротивление инновациям со стороны медицинских работников. Они разработали комплекс мероприятий по кадровому обеспечению и повышению

квалификации работников медицинских организаций, участвующих в реализации пилотного проекта [1]. Например, в ГБПОУ «Краснодарский краевой базовый медицинский колледж» был организован многодневный семинар «Этикодеонтологические аспекты профессиональной деятельности сотрудников регистратуры» целью которого являлось формирование у медицинских регистраторов установки на качественное обслуживание пациентов и урегулирование конфликтов. В рамках семинара проводились следующие мероприятия:

$\frac{3}{4}$ психологическое тестирование;

$\frac{3}{4}$ рассматривались темы «Психологические особенности личности и их учет в профессиональной деятельности», «Этикодеонтологические особенности работы медицинского регистратора»;

$\frac{3}{4}$ был проведен психологический практикум «Профессиональные качества медицинского работника»;

$\frac{3}{4}$ организовано знакомство с работой регистратуры «Нового типа», которое проводилось на базе МБУЗ Городская поликлиника №25.

По итогам семинара вручались сертификаты участников.

Дальний Восток.

В поликлиниках Хабаровска [2] еще до внедрения федерального проекта создали единый комплекс, состоящий из следующих структур:

$\frac{3}{4}$ кабинет централизованной выдачи рецептов для льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО)

$\frac{3}{4}$ кабинет отпуска препаратов ЛЛО с удобной для пациентов зоной обслуживания;

$\frac{3}{4}$ создана централизованная система выдачи больничных листов.

Монтаж внутренней телефонной связи и создание корпоративной сотовой связи позволил всем службам поликлиники, в том числе участковой детской и взрослой, оперативно решать вопросы внутри поликлиники и удаленно на дому пациента. Наличие электронного расписания регистратурах, инфоматы, продуманная навигация, электронная очередь, организованный Call-центр также способствовали ликвидации очередей в регистратурах. Запись на прием к врачу через инфомат осуществляется через либо самостоятельно, либо с помощью менеджера. При этом инфомат дооснащен принтером, что позволяет получить напоминание о дате и времени приема на бумажном носителе.

Наличие электронных карт позволило перенести медицинские карты на бумажных носителях в отдельное картохранилище. Рабочее место врача, приведенное в соответствие с табелем оснащения и системой «5С» позволило по-новому организовать рабочее место специалистов. В результате удовлетворенность пациентов качеством обслуживания в поликлинике,

определенная методом анкетирования, превысила 70 %. Новый толчок в развитии технологий бережливого производства в поликлинике обозначился, когда к работе присоединились молодые специалисты медицинского университета, участники федеральной образовательной программы «Школа лидеров бережливого производства в здравоохранении». На базе поликлиники лидерами выполнены и защищены три проекта.

Нижний Новгород.

Наглядным примером инициативного внедрения и тиражирования «бережливых технологий» в медицинских организациях, оказывающих ПМСП, может служить Нижегородская область [4]. С учетом проектного управления, по приоритетному проекту в январе 2018 г. в Нижегородской области создан региональный центр организации первичной медико-санитарной помощи (РЦ ПМСП). Трансфер части врачебных функций среднему медицинскому персоналу, исключение избыточных перемещений за счет создания эргономичных рабочих зон, дополнительное профессиональное обучение сотрудников МО послужили выравниванию нагрузки врачей, медицинских сестер и регистраторов. Информатизация рабочих мест, переход на электронный документооборот, устранение всех видов потерь (лишние отчеты, переделка – брак, дублирование различных видов деятельности), оказание услуг по принципу «единого окна» отчетливо отразили бережное отношение к ресурсам. Гибкая и координированная работа принесла положительные результаты:

- $\frac{3}{4}$ желание коллектива трудиться в условиях «бережливой поликлиники»;

- $\frac{3}{4}$ значительное снижение рисков эмоционального и профессионального выгорания сотрудников вследствие сбалансированной внутренней логистики посетителей, удобной эргономики рабочих мест;

- $\frac{3}{4}$ оперативное решение возникающих проблем с минимальными затратами;

- $\frac{3}{4}$ повышение продуктивности врачебной деятельности.

Реализация Проекта привела к повышению доступности и качества медицинской помощи:

- $\frac{3}{4}$ увеличение времени работы врача с пациентом на приеме в 2 раза;

- $\frac{3}{4}$ сокращение времени оформления записи на прием к врачу в 5 раз;

- $\frac{3}{4}$ сокращение очередей до 8 раз, времени ожидания пациентом приема врача у кабинета – в 12 раз;

- $\frac{3}{4}$ сокращение сроков прохождения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров за счет оптимизации процессов и устранения потерь;

- $\frac{3}{4}$ отсутствие жалоб пациентов на недоступность медицинской помощи и ее низкое качество.

Белгородская область.

С апреля 2018 года участниками проекта стали поликлинические отделения всех центральных районных больниц Белгородской области. В качестве одной из бережливых методик применили систему 5С, которую выбрали как основную [5]. Напомним, что под обозначением 5С известна система наведения порядка, чистоты и укрепления дисциплины.

$\frac{3}{4}$ 1С – сортировка: отделение нужных предметов (инструментов, деталей, материалов, документов) от ненужных, чтобы исключить последние;

$\frac{3}{4}$ 2С – соблюдение порядка: рациональное расположение каждого предмета на определенном месте;

$\frac{3}{4}$ 3С – сохранение в чистоте: поддержание чистоты и порядка, а также проведение своевременной уборки;

$\frac{3}{4}$ 4С – стандартизация: соблюдение аккуратности за счет регулярного выполнения первых трех С;

$\frac{3}{4}$ 5С – совершенствование: следование установленным процедурам и их непрерывное совершенствование.

Пермский край.

Рабочей группой был проведен опрос пациентов. Указанные ими проблемы были проанализированы с помощью диаграммы Парето и определены процессы, нуждающиеся в первоочередном улучшении [6]: оптимизация процесса движения потоков в регистратуре и оптимизация процесса амбулаторного посещения врача. Для реализации данных направлений проекта разработаны дорожная карта и тактический план реализации проекта. В работе по выявлению потерь применялись следующие инструменты бережливого производства:

- 1) анкетирование пациентов, их родителей и законных представителей;
- 2) листы проблем и предложений, размещенных в помещениях медицинской организации;
- 3) фотофиксация исходного и целевого состояния процесса, подлежащего оптимизации;
- 4) картирование потока пациентов;
- 5) изучение путей перемещения пациентов в поликлинике с последующим составлением диаграммы спагетти.

Проблема «очередь в регистратуру» решалась установлением инфоматов, введением должности администратора холла, созданием стандартной операционной карты общения с пациентом, визуализацией

навигации по учреждению. В результате очередь сократилась до двух человек, а время на обращение пациента в регистратуру сократилось с 18 до 6 минут. Проблема «длительный поиск истории развития ребенка» решалась путем организации картохранилища с удобной эргономикой, устранены

лишние перемещения. Изменена система хранения карт. В результате время на поиск сокращено с трех до одной минуты. Проблемы при обращении по телефону за информацией, для записи на прием решены введением системы администрирования записи и созданием стандартной операционной карты записи по телефону. Увеличена пропускная способность каналов связи, сотрудники обучены работе в РМИС. В результате время записи на прием по телефону уменьшено с 3,4 до 1,8 минуты.

Кировская область.

В Кировской области реализация проекта проводилась в несколько этапов, которые укрупненно можно отнести к аналитическому блоку работ и непосредственно блоку работ по реализации проекта [9]. Аналитический блок традиционно включал:

- $\frac{3}{4}$ картирование и хронометрическую оценку всех процессов;
- $\frac{3}{4}$ создание «макета расшивки узких мест», когда были сформулированы причинно-следственные связи проблем «в потоке» оказания услуг;
- $\frac{3}{4}$ построение новой модели поликлиники с конструированием принципиально новых подходов к управлению процессами (использование единой информационной системы электронного учета и формирования потоков пациентов в нужных им направлениях с правильной регулировкой дистанций между приемами с гарантией комфорта, как для пациента, так и для врача).

Этап реализации проекта заключался в ремонте поликлиник; во внедрении программных продуктов «Электронный регистратор», «Электронное регулирование очереди» и единой системы ЭМК – электронных медицинских карт, в которую была интегрирована программа по льготному лекарственному обеспечению. Последняя программа обеспечивает врачу возможность получить полную информацию о том, в каких ближайших аптеках лекарственные средства есть в наличии и при необходимости оперативно произвести аналоговую замену препарата для пациента.

Кемеровская область.

Управленческие процессы деятельности медицинской организации предлагается рассматривать в трех аспектах [7]:

- $\frac{3}{4}$ руководство медицинской организацией;
- $\frac{3}{4}$ обеспечение качества и безопасности медицинских услуг;
- $\frac{3}{4}$ развитие медицинской организации.

Рекомендовано выделять четыре фазы реализации проектов по улучшению:

1. Открытие проекта и анализ текущего состояния.
2. Формирование целевого состояния и плана мероприятий.
3. Реализация мероприятий по улучшению.

4. Закрепление результатов и закрытие проекта.

По данным Администрации Правительства Кузбасса в 2019 году 77 структурных подразделений поликлиник приступили к внедрению «Новой модели, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

$\frac{3}{4}$ 29 детских АПУ

$\frac{3}{4}$ 35 взрослых АПУ

$\frac{3}{4}$ 13 женских консультаций

На сегодняшний день в проекте участвуют пять территорий: г. Анжеро-Судженск, г. Белово, г. Кемерово, г. Осинники, г. Новокузнецк.

Всего за 2018 – 2019 годы открыто 130 проектов, из них: 30 проектов закрыто, 100 проектов в работе.

Основные направления проектов улучшений:

$\frac{3}{4}$ сокращение времени обследования при направлении пациентов на госпитализацию; времени проведения первого этапа диспансеризации; времени на проведение профилактического осмотра несовершеннолетних перед поступлением в школу; сроков обследования при постановке беременной на диспансерный учет;

$\frac{3}{4}$ вакцинопрофилактика;

$\frac{3}{4}$ разделение потоков больных и здоровых пациентов процедурного кабинета;

$\frac{3}{4}$ управление запасами;

$\frac{3}{4}$ организация оказания первичной помощи в травматологическом пункте; предоставления неотложной медицинской помощи в детской поликлинике; диспансерного осмотра пациента с ограниченными возможностями в поликлинике [8].

Остановимся на специфике внедрения бережливых технологий в отдельных медицинских организациях Кемеровской области

ГАУЗ КО «Кемеровская городская детская клиническая больница № 2». Разработана стандартная операционная процедура (СОП) «Организация получения лекарственных препаратов и медицинских изделий сверх плановой заявки», которая позволила успешно решить следующие проблемы, обусловленные слабым администрированием этого процесса: отсутствие своевременного оповещения медицинской сестрой о необходимости приобретения лекарственного препарата сверх плановой заявки; своевременной передачи информации поставщику; своевременной поставки лекарственного препарата поставщиком; своевременной передачи лекарственного препарата в отделение. Для решения перечисленных проблем был разработан алгоритм взаимодействия всех контрагентов, расширен перечень используемых каналов связи и пересмотрена система договорных отношений. В результате целевой показатель проекта достигнут: время от

передачи данных о необходимости поставки до поставки в учреждение лекарственных средств уменьшено с 72 часов до 36 часов.

ГАУЗ КО «КГКБ №1», поликлиника №3. Проект «Вакцинопрофилактика взрослого прикрепленного населения при самообращении» позволил решить следующие проблемы:

- $\frac{3}{4}$ отсутствие выделенного потока пациентов, обратившихся за вакцинацией;

- $\frac{3}{4}$ обращение пациента без предварительной записи;

- $\frac{3}{4}$ совмещение работы в прививочном кабинете и кабинета инфекционных заболеваний (КИЗ);

- $\frac{3}{4}$ отдаленность прививочного кабинета и КИЗ, нерациональное расположение кабинетов;

- $\frac{3}{4}$ отсутствие навигации.

С целью устранения проблем была применена система 5С; сокращены пересечения потоков пациентов за счет рационального расположения кабинетов; размещена дополнительная информация о времени проведения вакцинации; установлены указатели с номером и наименованием кабинета.

В ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 20» внедрен проект «Организация оформления рецептов в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО)» выявлены проблемы: длительность оформления и получения рецептов, что приводит к жалобам пациентов; пересечение «потоков» пациентов (больной/здоровый). В результате организован отдельный рецептурный кабинет с предварительной записью; разработаны стандартные операционные карты что привело к повышению удовлетворенности пациентов при оформлении рецептов.

В ГАУЗ КО «Анжеро-Судженская городская больница, женская консультация» внедрялся проект «Сокращение времени ожидания приёма участкового врача акушера-гинеколога».

Проект должен устранить следующие проблемы:

- $\frac{3}{4}$ длительное время нахождения пациента в регистратуре, длительное время дозвона в регистратуру; длительное ожидание приёма врача;

- $\frac{3}{4}$ повторное посещение пациентом врача акушера-гинеколога без необходимости;

- $\frac{3}{4}$ недостаточная информированность пациентов, их неконтролируемые перемещения, отсутствие алгоритмов распределения потоков;

- $\frac{3}{4}$ отсутствие кабинета дежурного врача и кабинета доврачебного приёма.

В процессе реализации Проекта был создан кабинет доврачебного приёма; кабинет приёма дежурного врача акушера-гинеколога; организована система информирования пациентов и центр управления потоками.

В ГАУЗ КО «Кемеровская городская детская клиническая больница №1» реализован Проект: «Организация госпитализации в дневной стационар». Проблема длительного ожидания талона на лечение, повторного обращения к неврологу поликлиники за получением талона (что повышает нагрузку на врача) была решена путем разработки регламента «Госпитализация в дневной стационар». Проблема поступления пациента на госпитализацию без показаний (по причине длительного ожидания) решалась разработкой и внедрением четких критериев направления в дневной стационар. Проблема недостаточного контроля формирования пакета документов при госпитализации в дневной стационар решалась вменением в обязанности участковому педиатру проверки документов перед госпитализацией; выдачей памяток для родителей; СМС оповещением – напоминание о госпитализации за сутки до поступления в дневной стационар.

Выводы

Во всех рассмотренных субъектах Российской Федерации внедрение бережливых технологий приводит к положительным результатам. Неизбежное сопротивление инновациям со стороны медицинских работников корректируется путем проведения обучающих семинаров, знакомства с позитивным практическим опытом коллег. Несмотря на некоторые различия в подходах к внедрению бережливого производства в различных медицинских организациях основные изменения схожи: это сокращение всех видов потерь за счет оптимизации информационных, материальных потоков и рационального использования всех видов ресурсов.

Литература

1. Андреев Р.Е., Шестакова Е.В., Аслоньянц А.М., Хачатурова Р.А. Новые образовательные возможности для участия и творческого подхода к реализации пилотного проекта «Бережливая поликлиника» // Современное научное знание: теория, методология, практика: сб. тр. конф., 31 января. Смоленск, 2018. С. 56-58.
2. Гандурова Е.Г., Димова О.А., Кораблев В.Н. Первый опыт реализации проекта «Бережливое производство» в условиях городской поликлиники // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2018. №3 (77). С. 21-24.
3. Квитчук Н. А., Грищенко Т. П. Проект «Бережливая поликлиника»: инновационные конфликты в амбулаторном звене // Приоритетные направления развития науки и образования: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. В 2 частях. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. С. 238-241.
4. Кондратьева И.Ю., Коптева Л.Н., Переслегина И.А., Боровкова Т.А. Стратегия внедрения бережливого производства в детской поликлинике // Медицинский альманах. 2018. №3 (54). С. 10-14.

5. Махлис Ю.Ю. 5С-Индустрия стоматологической организации в концепции внедрения «бережливой поликлиники» в медицину региона // Научно-практические исследования. 2018. №4 (13). С. 89-90.

6. Михайленко Д.В., Крестьянинов А.А., Мелехина Л.А., Сухорукова Е.Ю. Реализация проекта «Бережливая поликлиника» в ГАУЗ ПК ГДКП №6 // Актуальные вопросы педиатрии: материалы науч.-практ. краев. конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию Город. дет. клин. больницы №3, г. Пермь 14 апреля. Пермь, 2018. С. 128-133.

7. Обеспечение качества и доступности медицинской помощи посредством повышения эффективности управления организациями системы здравоохранения на основе ГОСТ Р ИСО 9001:2015 и ресурсосберегающих технологий (бережливого производства): учебное пособие / под. ред. Г.Н. Царик. 2-е изд. доп. и перераб. Кемерово, 2019. 315 с.

8. Администрации Правительства Кузбасса [Электронный ресурс]: сайт – URL: <https://ako.ru/other/berezhlivyy-region/berezhlivaya-poliklinika.php> (дата обращения: 11.06.2020)

9. Плюснина И.В., Бармина Е.А. Проект «Бережливая поликлиника»: переход на новое качество социальных услуг в рамках создания комфортной среды Кировской области // Общество, Наука, инновации: сб. ст. XVIII Всерос. науч.-практ. конф.: в 3 т. Вятский государственный университет, 02-28 апреля. Киров, 2018. С.1588-1594.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Хомутова Е.В.

*Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и
эндокринологии*

Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель – д.м.н., профессор Р.В. Репникова

CURRENT PROBLEMS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSTIC AND TREATMENT ASPECTS

Homutova E.V.

Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Endocrinology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisor: MD, PhD, Professor R.V. Repnikova

Введение. В настоящее время одним из вопросов в гастроэнтерологии были и остаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), так как по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают одну из ведущих позиций в структуре болезней пищеварительной системы.

Актуальность проблемы ВЗК на сегодня не подлежит сомнению, что подтверждается неизвестной этиологией, поздней диагностикой, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста (пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет), что ведет к инвалидности, развитию осложнений и летальному исходу [11]. В силу вышеперечисленных особенностей БК и ЯК имеют не только медицинское, но и важное социальное значение.

Болезнь Крона названа по имени американского гастроэнтеролога Баррила Бернарда Крона, который в 1932 г. вместе с двумя коллегами из Нью-Йоркской больницы Леоном Гинзбургом и Гордоном Оппенгеймером впервые описал 14 случаев заболевания. Все 14 пациентов с БК, описанные им в оригинальной статье, были евреями [4,5,6]. Накопленная к настоящему времени информация позволяет сделать вывод, что БК, как и ЯК, поражает почти все этнические группы мира, включая население стран, где ранее частота этих заболеваний была достаточно низкой (Япония, Южная Корея, Бразилия).

В настоящее время также подчеркивается то, что разница в частоте заболеваний между мужчинами и женщинами не наблюдается, хотя принято считать, что БК чаще встречается у женщин, а ЯК у мужчин [6].

Материалы и методы. Проведен анализ отечественной и зарубежной медицинской литературы, научных журналов и публикаций по теме воспалительные заболевания кишечника.

Результаты и их обсуждение: В докладах Европейской гастро-недели (2016) озвучены значения мировой распространенности на уровне 50-70 случаев на 100 тыс. населения. В опубликованных обзорах и отчетах приводятся показатели распространенности ЯК от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а БК от 9 до 199 случаев. [11]. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия отмечен рост числа воспалительных заболеваний кишечника у детей. Среди пациентов ЯК и БК преобладают мальчики (более 60%) [1].

В странах с исходно низкой распространенностью ВЗК (Азия, Африка) также отмечается рост заболеваемости.

По данным Комитета по социальной политике Совета Федерации на 2016 г., распространенность ВЗК в России составляет 16,6 случая на 100 тыс. населения для ЯК и 5,6 случая на 100 тыс. населения для БК. Рост заболеваемости БК в последние 20 лет значительно опережает рост ЯК, что можно объяснить не только истинным приростом заболеваемости, но и улучшением диагностики благодаря разработке более четких диагностических критериев [11].

ВЗК — патология индустриально развитых стран, и главным образом городского населения. Соотношение заболеваемости «город/село» колеблется в разных странах в интервале от 6/1 до 2/1 [11].

Анализ эпидемиологических исследований в городе Новосибирске показал, что у лиц с БК срок установления диагноза с момента появления первых симптомов заболевания составляет 6,5 лет, а при ЯК - 2,7 года [2].

ВЗК характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки - поверхностным при ЯК, трансмуральным при БК. ЯК - хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локализованное в пределах слизистой оболочки, поражает только толстую кишку на разном протяжении, в то время как при БК в патологический процесс вовлекаются любые органы пищеварительного тракта - от полости рта до анального канала [18].

БК развивается под воздействием нескольких факторов. Речь идет о генетической предрасположенности, дефектах врожденного и приобретенного иммунитета, составе кишечной микрофлоры, факторах окружающей среды [4, 6, 7]. Обсуждается роль вирусов, бактерий и продуктов их жизнедеятельности в этиопатогенезе заболевания. Морфологическим субстратом болезни служат гранулемы, образующиеся в подслизистом слое кишки, инфильтраты, эрозии и язвы, их перфорация с образованием межкишечных свищей, сужений просвета кишки и развитием кишечной непроходимости. Неизвестно, отвечает ли конкретный бактериальный штамм за индукцию воспаления кишечника. Вместе с тем описаны случаи увеличения в результате бактериальной инвазии ткани при БК и ЯК. Кроме того, количественный и качественный дисбаланс микрофлоры при БК, определяемый как дисбактериоз, характеризуется увеличением *Rhodococcus* spp., *Shigella* spp. *Escherichia* spp., но снижением в определенных случаях *Bacteroides* spp. [4, 6].

Об аутоиммунном развитии БК свидетельствуют [4, 7]:

- связь с определенными HLA-антигенами (установлена положительная ассоциация с антигенами A3 и B14);
- лимфоплазматическая инфильтрация в очаге поражения;
- противотканевые антитела (противотолстокишечные аутоантитела наблюдаются у 60–75% больных);

- системность патологического процесса (имеют место внекишечные поражения – полиартрит, анкилозирующий спондилоартрит, язвенно-некротический дерматит, тиреоидит, иридоциклит, склерозирующий холангит);

- эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами.

По мнению большинства ученых, в патогенез ЯК вовлечены генетические, иммунологические и бактериальные механизмы [8, 17]. Обсуждается участие микрофлоры кишечника в патогенезе ЯК. У лиц, страдающих ВЗК, изменяется соотношение нормальных и патогенных кишечных бактерий. При ЯК имеет значение изменение метаболизма или вирулентных свойств комменсальных бактерий [14]. Кишечная палочка (*E. coli*) — грамотрицательные палочковидные бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека. Помимо симбиотических штаммов, существуют клоны, обладающие вирулентными свойствами. Более 100 «энтеровирулентных» типов *E. Coli*. Патогенные штаммы *E. coli* проявляют адгезию к слизистой оболочке кишечника, проникают в эпителиальные клетки и производят энтеротоксины и цитотоксины. Исследования адгезии на слизистой оболочке патогенных штаммов *E. coli* в генезе ЯК являются спорными. Ряд исследований демонстрирует, что патогенные штаммы кишечной палочки обнаруживаются лишь в небольшом количестве образцов ткани больных ЯК [16].

Клинические проявления БК:

Выделяют местные и общие симптомы, а также внекишечные проявления заболевания [4, 7, 13]. Местные симптомы включают боль в животе, диарею, кровотечение.

Боль в животе встречается у 85-90% больных. Характерна рецидивирующая боль в нижнем правом квадранте живота. Диарея наблюдается у 90% больных. Консистенция кала чаще кашицеобразная, реже жидкая. Источником кровотечений служат глубокие язвы (трещины) кишечной стенки. Общие симптомы при БК возникают вследствие воспалительного процесса в кишечнике или иммунопатологических реакций. К ним относятся лихорадка, слабость, уменьшение массы тела, анемия.

Внекишечные проявления: острая артропатия, сакроилеит, эписклерит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия. У 10% больных в полости рта выявляются афты.

Осложнения БК: в качестве местных осложнений БК рассматриваются свищи прямой кишки, абсцессы в параректальной клетчатке, анальные трещины, стриктуры кишечника, инфильтраты и абсцессы брюшной полости, наружные и внутренние свищи [7]. К осложнениям, связанным с

патологическим процессом в кишечнике, относят также токсическую дилатацию толстой кишки, перфорацию и массивное кишечное кровотечение. Осложнения обусловлены трансмуральным характером поражения стенки кишечника и анального канала.

Массивное кишечное кровотечение как одно из осложнений болезни Крона отмечается у 1–2% больных.

При БК иногда имеют место инфильтраты и абсцессы брюшной полости. Преимущественная локализация процесса – в правой подвздошной области.

Кишечная непроходимость-признак БК, особенно при локализации изменений в тонкой кишке. Воспаление кишечной стенки, отек, спазм, а впоследствии и рубцовые изменения ведут к сужению просвета и нарушению пассажа кишечного содержимого. Полной тонко- или толстокишечной непроходимости, как правило, не наблюдается. [7].

Клиника ЯК: Клиническая симптоматика включает в себя кишечные, внекишечные симптомы и общие проявления [13]:

- кишечные кровотечения (80%);
- диарея (52%) - отмечается частота стула от 4 до 10 раз в сутки; - боли в животе (47%) — обычно ноющие, реже — схваткообразные. Локализация болей зависит от протяженности цитологического процесса. Чаще всего это область сигмовидной, ободочной и прямой кишки. Часто происходит усиление боли перед дефекацией и ослабление после опорожнения кишечника; тенезмы, анальные трещины (4%); запоры характерны для ограниченных дистальных форм ЯК; лихорадка слабость, понижение массы тела, тошнота, рвота, анемия, часто сопровождают манифестацию ЯК.

Внекишечные проявления встречаются от 5 до 65% [12]: периферические артриты, узловатая эритема, эписклерит, увеит, иридоциклит. Эти проявления обратимы [4]. Состояния, не зависящие от активности воспалительного процесса в кишечнике: спондилоартрит, сакроилеит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит [3].

Кишечные осложнения ЯК, требующие хирургического лечения:

1. Кишечное кровотечение;
2. Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), представляющая собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации;

3. Перфорация толстой кишки, являющаяся наиболее опасным осложнением, ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показана экстренная колонэктомия;

4. У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного

обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияет длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% 10-летнем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе [15]. Скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6-8 лет от дебюта заболевания.

Диагностика: Высокоинформативными являются эндоскопические методы диагностики ВЗК с обязательной биопсией слизистой кишечника [7].

Лечение ВЗК: на данный момент эффективной является терапия моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб). Однако среди побочных реакций при использовании данной группы препаратов часто наблюдаются оппортунистические инфекции (туберкулез, цитомегаловирусная инфекция), аллергические реакции (крапивница, зуд, отек лица, губ, кистей, миалгия и/или артралгия с лихорадкой) [7].

Помимо Ремикейда используются глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, 5-аминосалициловая кислота и ее производные, антибиотики [7, 9].

Вспомогательные симптоматические средства:

1. парентеральные препараты железа для коррекции анемии;
2. препараты для коррекции белково-электролитных нарушений;
3. средства для профилактики остеопороза (препараты кальция)

Выводы. ВЗК имеют медицинское и социальное значение, так как характеризуются неизвестной этиологией, поздней диагностикой, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста и ведет к инвалидности.

ВЗК сложно диагностировать, так как часто кишечные симптомы отсутствуют, необходимо правильно трактовать внекишечные проявления для верификации диагноза и назначения адекватной терапии для достижения клинко-эндоскопической ремиссии и избежания возможных осложнений. Для снижения риска побочных эффектов антицитокиновой терапии необходимо проводить тщательное обследование на латентный туберкулез (диаскинтест, КТ органов грудной клетки, квантифероновый тест).

Литература

1. Булатов В.П., Камалова А.А., Шакирова А.Р., Гильманова М.А., Зайнетдинова М.Ш. Хронические воспалительные заболевания кишечника в детском возрасте: структура, особенности современного течения // Практическая медицина. 2010. №7 (46). С. 34.

2. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни

Крона и неспецифическом язвенном колите // Бюллетень СО РАМН. 2009. №2 (136). С. 81-89.

3. Ватутин Н.Т., Шевелёк А. Н. Неспецифический язвенный колит // Архивъ внутренней медицины. 2015. №4 (24). С. 32-41.

4. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кащенко В.А. Варзин, С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2015. №4. С. 48-72.

5. Громнацкий Н.И. Болезни органов пищеварения. Учебник. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 333 с.

6. Дорофеев А.Э. Болезнь Крона: классификация, диагностика и лечение // Новости медицины и фармации. 2011. №5 (356). С. 13-15.

7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. М., 2017. 31 с.

8. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. №4. С. 69-78.

9. Раевнева Т.Г., Алексейчик С.Е. Заболевания кишечника: диагностика, дифференциальный диагноз, тактика ведения: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2012. 32 с.

10. Сатырова Т.В., Михайлова Е.И. Язвенный колит: современный взгляд на этиологию и патогенез (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2010. №4(26). С. 7-11.

11. Ткачев А.В., Мкрсян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. 2012. №3 (58). С. 17-22.

12. Цуркан С.И. Факторы риска часто рецидивирующего язвенного колита // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, №1. С. 128-130.

13. Щукина О.Б. Факторы прогноза болезни Крона // Альманах клинической медицины. 2014. №33. С. 3-14.

14. Bellavia M., Tomasello G., Romeo M., Damiani P., Lo Monte A.I., Lozio L., et al. Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: a working hypothesis // Medical Microbiology and Immunology. 2013. Vol. 202, N6. P. 393-406.

15. Bergeron V., Vienne A., Sokol H., Seksik P., Nion-Larmurier I., Ruskone-Fourmestreaux A., et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel

disease patients with pancolitis // Am J Gastroenterol. 2010. Vol. 105, N11. P. 2405-2411. DOI:10.1038/ajg.2010.248

16. McMullen L., Leach S.T., Lemberg D.A., Andrew Daye Current roles of specific bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Microbiology. 2015. Vol. 1, N1. P. 82-91. DOI: 10.3934/microbiol.2015.1.82

17. Ordás I., Eckmann L., Talamini M., Baumgart D.C., Sandborn W.J. Ulcerative colitis // Lancet. 2012. Vol. 380, N1. P. 1606-1619. DOI: 10.1177/2050640614548096.

18. Travis S., Gert Van Assche, Axel Dignass, Eduard Cabré, Miquel A. On the second ECCO Consensus on Crohn`s disease//Journal of Crohn`s and Colitis. 2010. Vol. 4. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.01.002

ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ И РАЗВИТИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шамова П.М.

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

EFFECT OF HUMAN INTESTINAL MICROFLORA ON ANXIETY-DEPRESSIVE CONDITIONS AND DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Shamova P.M.

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

Введение

Образ жизни и характер питания современного человека порождают большое количество болезней. Немаловажную часть из них составляют и те, что связаны с психическими процессами: отмечается неуклонный рост количества депрессий, тревожных расстройств, маниакально-депрессивных психозов. Этиология нейродегенеративных заболеваний на сегодняшний день является актуальным предметом исследований. Как правило, для лечения пациентам назначаются антидепрессанты, анксиолитики и другие препараты, направленные в большей степени на симптоматическое лечение. Однако, возможно, стоит подойти к проблеме психического здоровья человека с другой стороны. В древности еще Гиппократ говорил, что все болезни начинаются с кишечника. В современном мире ученые уже не отрицают это.

Материалы и методы исследования

Анализ научных данных из отечественных и зарубежных источников. Структурирование полученного материала, сопоставление и создание выводов.

Результаты и обсуждение

По разным данным, кишечник человека населяет до ста триллионов бактерий, около двух тысяч видов «обслуживают» человека, принимая участие в переваривании пищи, синтезе биологически активных веществ и в метаболической регуляции организма. Примерно с начала XX века ученые уже находили связь между психоэмоциональным состоянием человека и работой кишечника. Однако в последние годы внимание исследователей направлено на ось кишечник-мозг, именно с учетом состава микрофлоры [10].

Микробы, населяющие кишечник, синтезируют огромное количество веществ, необходимых организму. Около 36% низкомолекулярных соединений, обнаруживаемых в крови, включая такие нейротрансмиттеры как ГАМК, дофамин, серотонин, норадреналин и оксид азота, есть имеют микробное происхождение. Микроорганизмы-симбионты способны активно участвовать в накоплении общего пула соответствующих нейромедиаторов, а также регулировать нервно-психическую деятельность человека. Какими путями эти соединения могут достигнуть головного мозга? Доказано, что это может быть как гематогенный путь, так и трансназальный – через *p.vagus* [9].

Совсем недавно в современной научной литературе появился термин «психобиотики» – это группа пробиотических микроорганизмов, способных действовать на работу центральной нервной системы и потенциально влиять на течение психических процессов. Эта группа микроорганизмов открывает широкие возможности для их практического использования, позволяя изучать их непосредственное влияние на течение депрессии, тревожности, стрессреактивности [2,3].

Многочисленные исследования на мышах показывают связь между мозгом и кишечником. Одним из них является эксперимент по созданию дисбаланса микрофлоры опытных животных путем введения антибиотиков широкого и узкого спектра и, таким образом, получение линий со стерильным кишечником – гнотобионтов. В поведении таких животных наблюдались явления, подобные депрессии, тревоги, а также выключение нейронов гиппокампа и снижение поискового поведения. Последующее заселение кишечника этих мышей пробиотическими бактериями, напимере, *Lactobacillus casei* DG, приводило к нормализации поведенческих реакций [9].

Рассматривая связь возникновения стресса с составом микрофлоры кишечника, одно из научных исследований показало, что у стерильных мышей стрессовая реакция излишне интенсивная [8]. Также одно из последних

исследований показало, что подверженность стрессу крыс «в юности» вызывает нарушения в составе микрофлоры и ведет к более интенсивным стрессовым реакциям в зрелости. Важно, что в этом исследовании обнаружили следующий факт: если крысам давать пробиотические лактобактерии, уровень стрессовых гормонов нормализуется [7].

Другое исследование на мышах проводилось для выяснения уровня тревожности. Известно, что у мышей есть природная склонность к исследованию своего ареала, при этом они всегда стараются избегать открытых и освещенных мест. В ходе эксперимента мышам был предложен лабиринт из двух частей – освещенной и затемненной. Контрольная мышь с нормальной микрофлорой стремится идти в затемненную часть, следуя своему природному инстинкту, в то время как гнотобиотический грызун выбирает освещенную часть. Указанный феномен свидетельствует о чрезмерно низком уровне тревожности стерильных мышей, который является угрозой для безопасности вида [9].

Немногочисленные исследования по пересадке микробиоты от людей с депрессивным расстройством к грызунам без микробов или с дефицитом микробиоты показали индукцию депрессоподобного фенотипа, включая ангедонию и тревожное поведение, чего не наблюдалось у мышей, получавших трансплантацию микробиоты от здоровых контролей [7].

К сожалению, на данный момент нет точного понимания, какие микробы контролируют определенные психоэмоциональные состояния – есть только разрозненные сведения о связи отдельных видов бактерий с теми или иными симптомами. Однако удалось выявить, что существует связь между уменьшением *E. coli* с нормальной ферментативной активностью и повышением уровня депрессии. Также рост числа гемолитических микроорганизмов сочетался с выраженным проявлением тревоги и депрессивных проявлений [1]. Низкий уровень *Bifidobacterium* и/или *Lactobacillus* наблюдается у людей с депрессивным расстройством, а низкий уровень только *Bifidobacterium* замечен в микрофлоре у пациентов с болезнью Альцгеймера. Относительное обилие противовоспалительных бактерий, в том числе роды *Blautia*, *Roseburia* и *Coprococcus*, было значительно ниже в пробах кала от пациентов с болезнью Паркинсона. У детей с аутизмом в целом выявлено отсутствие разнообразия в микрофлоре [2].

Некоторые виды *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., такие как *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* и *Lactobacillus plantarum*, производят ГАМК и серотонин. Кроме того, виды *Lactobacillus*, такие как *L. plantarum* и *L. odontolyticus*, производят ацетилхолин.

Было установлено, что синтез серотонина в кишечнике может регулироваться микробами. Например, спорообразующие бактерии из

кишечной микробиоты необходимы, чтобы индуцировать биосинтез серотонина в кишечнике энтерохромаффинными клетки [3].

Большой интерес представляют исследования с участием людей. Чтобы доказать влияние микробиоты кишечника, ученые ищут взаимосвязь между приемом пробиотиков, пребиотиков и улучшением динамики депрессивных и невротоподобных состояний. Для оценки результатов состояния пациентов проводят анкетирования. Например, показано, что после трехнедельного приема штамма *Lactobacillus casei* Shirota происходит улучшение настроения у 3,0% испытуемых, находившихся в плохом настроении. Другое исследование показало, что комбинация *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus helveticus* улучшает динамику преодоления депрессии [9].

В одном из исследований по влиянию микрофлоры на психопатологическое состояние рассматривалась категория людей с синдромом раздраженного кишечника (СРК), представляющим собой сложный психосоматический симптомокомплекс нарушения работы ЖКТ вероятно психогенной природы [1]. В данном исследовании активно изучалась динамика клинических симптомов, тревожности, невротизации, депрессивного и астенического синдромов на фоне коррекции дисбиоза и СРК терапией, включающей пробиотик, содержащий лактобактерии (виды *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*). Под наблюдением находилось 40 пациентов, которые получали базисную терапию, а также пробиотик с лактобактериями в течение 3 недель. Всем пациентам до лечения и по окончании курса лечения исследовался уровень тревожности (шкала Спилбергера-Ханина), уровень депрессии (опросник Готланда), уровень астении, уровень невротизации (шкала Вассермана). По результатам исследования оказалось, что терапия, включающая пробиотик, устранила клинические проявления СРК, а также стабилизировала психоэмоциональное состояние пациента. Об этом свидетельствуют итоги вышеперечисленных шкал: снизился уровень личностной и реактивной тревожности, а также уровень невротизации и депрессии [1].

Несомненно, такой значимый вклад микрофлоры в пул нейротрансмиттеров не может не оказывать влияние на развитие нейродегенеративных процессов. Некоторые исследования утверждают, что дисбаланс питания и кишечной микробиоты могут быть одними из главных причин нарушения формирования эпигенетической программы развития отдельного организма. Это в свою очередь может привести к развитию метаболических расстройств, которые могут нарушать обмен нейротрансмиттеров и приводить к развитию нейродегенеративных заболеваний или усугублять их течение [4].

В исследовании эффекта приема пробиотиков на течение болезни Альцгеймера у мышей было замечено улучшение способностей к обучению и памяти при одновременном увеличении *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. и снижении колиформных бактерий в фекалиях. Кроме того, добавление к терапии молока, ферментированного *L. fermentum* или *L. casei*, также увеличивали способности к обучению и запоминанию у подопытных мышей [5].

На фоне болезни Паркинсона при приеме пробиотиков, содержащих *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, в течение 12 недель уменьшились клинические проявления. Также отмечались улучшение синтеза инсулина, увеличение уровня глутатиона, уменьшение уровня провоспалительных цитокинов. При контакте с эпителием кишечника пробиотики вызывали синтез нейропептидов и нейротрансмиттеров, таких как нейропептид Y, субстанция P, серотонин, глюкагоноподобный пептид, и холецистокинин [6].

Стоит отметить, что под влиянием экзогенных факторов и такого важного фактора как возраст, в крови увеличивается количество поступающих эндотоксинов грамотрицательных бактерий, а также метаболитов, продуктов распада микроорганизмов в целом. Гематогенно или транснейрально данные вещества достигают головного мозга и, участвуя в обмене нейротрансмиттеров и деградации миелиновых волокон, потенцируют развитие нейродегенеративных заболеваний. Дисбаланс кишечной микробной экологии, тяжелые соматические заболевания, широкий спектр используемых медикаментозных средств (антибиотики, слабительные, антациды и др.) – все это факторы, способствующие углублению нарушений микробной экологии пищеварительного тракта. Можно предположить, что прием как пребиотиков, так и пробиотиков совместно с устранением вредных привычек способны улучшить состояние не только кишечной микробиоты, но и состояние организма в целом: как органическое, так и психоэмоциональное.

Выводы

Таким образом, нарушение функции оси кишечник-мозг связано с изменениями в реакции на стресс и может способствовать развитию таких нервно-психических заболеваний, как депрессия, расстройства аутистического спектра, расстройство сна, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и других. Для коррекции психоэмоциональных нарушений и психических заболеваний, улучшения качества жизни необходима здоровая микрофлора кишечника с ее полноценным составом. Играя немаловажную роль как в метаболизме в целом, так и в синтезе важнейших веществ, в том числе и нейротрансмиттеров, сбалансированный состав микробиоты, возможно, способен влиять на способности к обучению, память, стрессоустойчивость,

тревожность, половое поведение и уровень социализации человека. Роль конкретных микробов на развитие как психических, так и нейродегенеративных заболеваний не до конца изучена, однако если уже доказано наличие их значимости, то, продолжив исследования в этой области, можно достигнуть прогресса в лечении пациентов не только с психопатологией, а, возможно, даже и более широкого спектра заболеваний. Изучение взаимодействия микроорганизмов кишечника и человеческого мозга не только позволит лучше понять патогенез нервно-психических расстройств, но и предоставит новые возможности для разработки новых методов иммуно- или микробной терапии.

Литература

1. Можелис Ю.В. Психопатологические состояния, СРК, микрофлора кишечника и их взаимосвязь // Terra medica nova. 2009. №2. С. 32.
2. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // J Food Drug Anal. 2019. Vol. 27, N3. P. 632-648. DOI:10.1016/j.jfda.2019.01.002
3. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // J Food Drug Anal. 2019. Vol. 27, N3. P. 632-648. DOI:10.1016/j.jfda.2019.01.002
4. Roshchina V.V. New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells // Adv Exp Med Biol. 2016. Vol. 874. P. 25-77. DOI:10.1007/978-3-319-20215-0_2
5. Шендеров Б.А. Кишечная микробиота и нейродегенеративные заболевания // Неврология. 2016. Спецвып. №1. С. 9-13.
6. Athari Nik Azm S., Djazayeri A., Safa M., Azami K., Djalali M., Sharifzadeh M., et al. Probiotics improve insulin resistance status in an experimental model of Alzheimer's disease // Med J Islam Repub Iran. 2017. Vol. 31. P. 103. DOI:10.14196/mjiri.31.103
7. Cani P.D., Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes // Mol Metab. 2016. Vol. 5, N9. P. 743-752. DOI:10.1016/j.molmet.2016.05.011
8. Cheung S.G., Goldenthal A.R., Uhlemann AC, Mann J.J., Miller J.M., et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression // Front Psychiatry. 2019. N10. P. 34. DOI:10.3389/fpsyt.2019.00034
9. Foster J.A. Gut feelings: bacteria and the brain // Cerebrum. 2013. 2013. P. 9.
10. Giulia Enders. Gut: The Inside Story of Our Body's Most Underrated Organ. 2017. 210 p.
11. Ignatova V. Influence of Gut Microbiota on Behavior and Its Disturbances. DOI: 10.5772/intechopen.85317. URL:

CLINICAL AND LABORATORY DATA OF NONSPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

Makhmatmuradova N.N., Yuldasheva D.A., Chorshanbiev A.J.

*Department of Internal Medicine No. 4 with Hematology
Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan*

Supervisor: MD, Associate Professor R.N. Aralov

Introduction

An increase in chronic respiratory diseases, including nonspecific interstitial pneumonia, is noted in all countries of the world. The share of interstitial pathology according to epidemiological studies in the American population ranged from 14 to 42.7 per 100,000 population, and there has been a widespread increase in incidence over the past 20 years. In Canada, the prevalence was 41.8, and the incidence of 18.7 cases per 100,000 population. In Russia, at least 30,000 patients suffer from this disease. Given the increase in life expectancy of the population, experts acknowledge that the prevalence of pathology will continue to increase. So, in the countries of the European Union about 40,000 new cases are diagnosed annually.

At the same time, the growth of chronic nonspecific pneumonia is promoted on the one hand by a variety of etiological factors, and on the other hand, an imbalance of immune and proteolytic enzymes.

Typically, the course of the pathology is characterized by the development of irreversible pulmonary fibrosis with loss of respiratory functions and is clinically manifested by severe respiratory and, subsequently, heart failure, requiring constant respiratory support [1,2,9]. Untimely diagnosis of such pathologies leads to the development of adverse outcomes [3,4,5,8].

The main pathogenetic mechanism of this pathology is inflammation, which in detailed patients differs by heterogeneity in etiology and pathogenesis. Which develops with damage and inflammatory reaction of endotheliocytes, plasma and cellular blood factors (neutrophils, hemostatic system and complement), stromal cells of perivascular connective tissue [6, 7, 10].

The purpose of the study - the study of clinical characteristics, diagnosis of non-specific pneumonia of interstitial pneumonia.

Material and Methods

As a material, we performed a retrospective analysis of case histories of 82 patients with nonspecific interstitial pneumonia who were hospitalized in the pulmonology department of the Samarkand city medical association in 2010-2019.

All patients underwent the necessary volume of examination using spirometry, computed tomography, and immunograms.

Results and Discussion

The results obtained indicate that patients with nonspecific interstitial pneumonia accounted for about 25% of all patients with pulmonary pathology who were hospitalized.

The clinical picture was diverse: under the "mask" of acute respiratory infections - 8%, under the "mask" of acute bronchitis - 13%, under the "mask" of chronic bronchitis - 23%, under the "mask" of sluggish pneumonia - 27%, under the "mask" of acute pneumonia - 29%. The main clinical manifestations were cough with unproductive sputum - 86%, shortness of breath, with little physical activity - 78%, low-grade fever - 41%, Auscultation data are scarce. Enhanced bronchial respiration was noted - 75%, weakened vesicular respiration - 64%. Crepitating wheezing - 67%, wet small and medium bubbling rales - 41%.

Laboratory studies: a general blood test - the presence of leukocytosis 9-10 ($10^9/l$), stab shift to the left 15-16%, acceleration of ESR - 14-17mm/hour. An immunological study of the qualitative composition of T- and B-lymphocytes inhibits a decrease in the subpopulation of lymphocytes - 17-18%. The X-ray picture was expressed in the following: obstructive bronchitis - 47%, radical pneumonia - 35%, bilateral pneumonia - 18%. When computed tomography revealed: the phenomenon of deforming bronchitis with pneumofibrosis - 31%, changes in the type of frosted glass - 37%, the picture of peribronchial infiltration with focal compaction of the lung tissue - 32%.

Spirography showed changes in the function of external respiration as follows: restrictive disorders - 42 %, mixed type of violation - 34 %, mixed type with a predominance of restriction - 24%. When hospitalized in a hospital, clinical and spirographic signs of bronchial obstruction were not detected, but severe restrictive disorders, i.e. volume indicators, were revealed spirographically.

Thus, nonspecific interstitial pneumonia is characterized by a variety of clinical course. The clinical course of the pathology largely depends on the state of reactivity and severity of the body. In this case, the main clinical manifestations of the disease are cough with sputum found in 86%, a continuous recurrent course of 34%. Most patients have a decrease in immunity.

Conclusions

Consequently, the data obtained indicate an increase in patients with interstitial lung diseases, with a predominance of dyspnea, weakness, cough, etc. in the clinic. Clinically manifested by a diverse course of the disease with frequent relapses.

Литература

1. Aralov N.R., Rakhimov M.M., Nosirova D.E. Clinical and bronchoscopic characteristics of the inflammatory process in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Issues of Science and Education. 2019. N25 (74). P. 55-63.
2. Aralov N.R., Nosirova D.E., Rustamova Sh.Sh. The role of the polymorphic locus of the ENOS3 gene and their relationship to anti-inflammatory cytokines in familial bronchial asthma // Achievements of science and education. 2019. N9 (50). P. 34-39.
3. Giyasov Z.A., Islamov Sh.E. Establishment of places for the admission of defects in medical care // Forensic Medicine. 2019. N1. P. 29-32.
4. Islamov Sh.E., Makhmatmurodova N.N. Inadequate medical assistance in the activities of an obstetrician-gynecologist // Bulletin of the Tashkent Medical Academy. 2019. N1. P. 73-76.
5. Makhmatmuradova N.N., Aralov N.R., Safarova M.P. Clinical and immunological characteristics of nonspecific interstitial pneumonia // Achievements of science and education. 2019. N13 (54). P. 117-120.
6. Simonova I.I. Antonyuk M.V., Veremchuk L.V., et al. On the issue of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease of a stable course // Health. Medical ecology. The science. 2016. Vol. 67, N4. P. 44-54.
7. Chereshev V.A. Immune mechanisms of inflammation M.: GEOTAR-Media, 2002. 30 p.
8. Islamov Sh.E. Subjectivity in defects in rendering medical aid // European science review. 2018. N11-12. P. 95-97.
9. Makhmatmuradova N.N., Safarova M.P. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease // International Scientific and Practical Internet Conference «Trends and Prospects for the Development of Science». 2019. N44. P. 510-512.
10. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease // Biochem Soc Trans. 2004. Vol. 30, N2. P. 98-101.

ESTABLISHING THE ROLE OF NEUTROPHILIC ELASTASIS IN THE DEVELOPMENT OF NON-SPECIFIC INTERSTATE PNEUMONIA

Makhmatmuradova N.N., Safarova M.P., Tursunov Sh.J.
Department of Internal Medicine No. 4 with Hematology
Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan
 Supervisor: MD, Associate Professor R.N. Aralov

Introduction

This interest of specialists of various profiles in the defeat of the respiratory departments of the pulmonary interstitium, which were previously considered rare, is explained by the widespread increase in the number of cases observed in recent

years, especially its severe form - idiopathic fibrosing alveolitis. The course of the pathology is characterized by the development of irreversible pulmonary fibrosis with loss of respiratory functions and is clinically manifested by severe respiratory and, subsequently, heart failure, requiring constant respiratory support. Untimely diagnosis of such pathologies leads to the development of adverse outcomes [5].

In this case, the main pathogenetic mechanism of this pathology is inflammation, which in certain patients differs by heterogeneity in etiology and pathogenesis. It develops with damage and inflammatory reaction of endotheliocytes, plasma and cellular blood factors (neutrophils, hemostatic system and complement), stromal cells of perivascular connective tissue [7].

The role of neutrophils is that they provide and support homeostasis of the body as a whole, and play an important role in anti-infection protection [6]. It was revealed that one of the main causes of the chronically ongoing inflammatory process may be their dysfunction. The role of neutrophils in the release into the environment of active oxygen metabolites, proteolytic enzymes, etc., which turn into an effective tool for the rehabilitation of the inflammatory focus, and also lead to the destruction of their own tissues, has been proved [4].

Scientific studies in recent years indicate that the role of neutrophilic granulocytes is essential in maintaining and ensuring homeostasis of the body as a whole. Usually neutrophilic elastase, which is mainly contained in them, is synthesized at the stage of granulocyte growth and cells with ready-made enzymes enter the bloodstream. Elastase has obvious proteolytic properties, and is also involved in the degradation of extracellular matrix components (fibronectin, laminin, elastin, collagen, proteoglycans), thereby damaging the architecture of the lungs and respiratory tract [9].

The enzyme breaks down many soluble proteins, in particular surfactant protein-A, immunoglobulins, coagulation factors, complement components and many protease inhibitors. The enzyme stimulates leukocyte infiltration of inflammation sites and accumulation of these cells in microvessels [8].

Thus interacting with α -antitrypsin and fragmenting it into chemoattractants, which increase the influx of neutrophils to the reaction site. The enzyme is involved in the breakdown of the protein components of the bacterial wall, destroys endotoxins of enterobacteria, reducing their pathological effect, and also takes part in protection against gram-negative microorganisms and does not affect gram-positive bacteria [2]. The enzyme also breaks down lipopolysaccharide receptors and macrophage phosphatidyl receptors, helping to inhibit phagocytosis and reduce the anti-inflammatory response to the introduction of microorganisms.

Neutrophilic elastase, being a regulator of inflammation, can act both pro-inflammatory and as an anti-inflammatory agent. Its inactivation is carried out mainly by A1-antitrypsin, which prevents damage to the lung parenchyma by

proteases and inhibition of their excess. The protective reaction of antiproteases is aimed at preventing pneumofibrosis, emphysema, remodeling of the bronchi, blood vessels, destruction of the lung tissue and suppressing the excessive inflammatory response [3].

Prolonged secretion of elastase can cause serious tissue damage. Moreover, according to several researchers, an increase in the content of neutrophilic elastase was observed in the following pathologies - arthritis, myocardial ischemia, pancreatitis, emphysema, nephritis, sepsis, arterial hypertension, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus.

Excessive elastase production also leads to destruction and goblet-cell hyperplasia of the epithelial layer, mucus hypersecretion, impaired mucociliary function, the development of fibroplastic processes in connective tissue, bronchial remodeling and progression of bronchial hyperreactivity. At the same time, the enzyme worsens the endothelial bonds, leading to the reduction of the capillary bed and the development of pulmonary emphysema. In emphysema, a number of other proteases, matrix metalloproteinases (products of neutrophils and macrophages), are also involved in the process of degeneration of the alveolar walls. At the same time, they are released into the intercellular space in an inactive form. To realize the lytic potential, these proteases must be activated and elastase is the inducer of their activation [1].

Therefore, neutrophilic elastase indirectly using matrix metalloproteinases affects the destruction of collagen and gelatin. The enzyme activity is regulated by a system of proteinase inhibitors — α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin, etc. Thus, a decrease in the level of inhibitors leads to activation of elastase and contributes to the development of an inflammatory reaction [10].

Conclusions

Thus, the imbalance between the activity of neutrophilic elastase and its inhibitors may be due to changes in the production of neutrophil elastase, changes in the level or activity of circulating inhibitors of this enzyme, or both at the same time. This indicates the importance of the role of neutrophilic elastase in the development of respiratory diseases, in particular, non-specific interstitial pneumonia.

Литература

1. Averyanov A.V. Neutrophilic elastase and respiratory diseases // Pulmonology. 2006. N5. P. 74-79.
2. Averyanov A.V. The role of neutrophilic elastase in the development of chronic obstructive pulmonary disease // Cytokines and inflammation. 2007. T. 6, N4. P. 3-8.
3. Agapova Yu.R., Gulin A.V. A new method for preliminary assessment of antiprotease activity of serum and humoral immunity using proteinograms in

patients with COPD, bronchial asthma, pneumonia // Bulletin of TSU. 2013. T. 18, N4. P. 129-131.

4. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Ogorodova L.M., et al. The role of cellular and molecular targets in the formation of various patterns of inflammation in heterogeneous phenotypes of severe bronchial asthma // Pulmonology. 2009. N5. P. 78-82.

5. Makhmatmuradova N.N., Aralov N.R., Safarova M.P. Clinical and immunological characteristics of nonspecific interstitial pneumonia // Achievements of science and education. 2019. N13 (54). P. 117-120.

6. Pinegin B.V., Mayansky A.N. Neutrophils: structure and function // Immunology. 2007. N6. P. 374-382.

7. Simonova I.I., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V. On the issue of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease of a stable course // Health. Medical ecology. The science. 2016. Vol. 67, N4. P. 44-54.

8. Fomina D.S. The activity of neutrophilic elastase in the blood serum of patients with atopic bronchial asthma // Pulmonology. 2010. N2. P. 82-86.

9. Mac Nee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease // Eur J Pharmacol. 2001. Vol. 429, N1-3. P. 195-207.

10. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease // Biochem Soc Trans. 2004. Vol. 30, N2. P. 98-102.

CONTEMPORARY TRENDS IN THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF DRUGS FOR ANTI-CANCER CHEMOTHERAPY

Yuvraj S., Maru A.

Department of Pharmaceutical and General Chemistry

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Supervisors: PhD Popova A.N., PhD A.A. Zvekov

Introduction

The chemotherapy is one of the popular approaches of cancer treatment. Most of the medicines used in the field are based on platinum complexes with various ligands. A few scientific papers were published in 1970-1975 about the possibility of Pt chelating of guanosine derivatives that excited the research into co-ordination sites and synthesis of new complexes of metal ions with nucleosides. The 'new age' started with the discovery of 'Cisplatin' that is [Cis-diamminodichlorido-platinum (II)] as an anti-tumour actor found by Barnett Rosenberg while he worked on simple formula $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ described by Peyrone (Peyrone's chloride) in the 1960s. He discovered that anti-tumour activity is due to the interaction of the metal with

DNA. Then US Food and Drug Administration approved cisplatin for clinical treatment of genitourinary tumours.

According to “Platinum Based Cancer Drug Market 2019” the top global market of cancer drug development status and forecast is major in the United States, Japan, EU, China, India and Southern Asia. Platinum-based anti-neoplastic drugs include Cisplatin, Oxaliplatin and Carboplatin. Nevertheless, just several preparations have been proposed or underdeveloped.

The main part of the market is occupied by Oxaliplatin. Its part that was about 71% in 2017 showed a decreasing trend from 2013 to 2017. The largest market of Oxaliplatin is Asia-Pacific with sales shared nearly 53% in 2017. Europe is the second-largest sales place whose share was 17% in 2017.

Cancer drug market was valued at about 1290 million US\$ in 2018 and it is expected to reach 1740 million US\$ by 2025.

The key producers and manufacturers of platinum drugs are Hengrui medicine, SK chemicals, ASK pharma, Novartis, Yi-Bai Pharmaceutical, and Sun Pharma.

The typical applications include Anti-cancer effects on colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer and others. Uses may include identifying various sub-segments for new products launches and acquisitions in the market.

Thus, the field of anticancer drugs for chemotherapy is a dynamically developing one in contemporary pharmacy. In the present manuscript, we aim to list the main directions of the research conducted nowadays in this field focusing on chemical peculiarities of the action, physical and chemical approaches of the research into their action, as well as the trends in the development of new active substances.

Materials and Methods

The understanding of the chemotherapy drugs' action mechanism demands the utilization of a wide set of chemical and physical methods. Though these approaches are performed in vitro most of all, they provide researchers with essential information on the bond types, the kinetics of the bond formation, the distance between molecular parts and so on.

The reaction kinetics is followed usually by UV spectroscopy, High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), and Nuclear Magnetic Resonance (NMR). The last method is especially important when the spectrometer is fitted to the range of ^{15}N nucleus that participates in the Pt-Guanine bond formation.

The circular dichroism (CD) technics is useful for the chiral molecules [1]. The changes in the CD spectrum are linked with the transformation of the chiral molecules only. This way the stoichiometry and equilibrium constants of the complexes could be elucidated. In a similar manner, it is used Fluorescence Intercalator Displacement [1, 2] method based on the quenching of the fluorescence by the ligand attached to the molecule of interest. The platinum and other metals are

able to quench fluorescent effectively. Practically, the DNA adduct with thiazole orange is obtained and its fluorescent intensity is studied at the different concentration of a platinum substance. The quenching presented in percent scale allows one readily estimate the equilibrium constant as the Stern-Volmer one. The quencher is also characterized by the DC_{50} value, which is the concentration providing 50% displacement.

Fluorescence (or Förster) Resonance Energy Transfer (FRET) is an experimental approach based on the effect of the electronic energy transfer between two chromophores causing the quenching of the fluorescence of the first one and increasing in the radiation gain from the second one [3]. The coupling providing such energy transfer is described by R^{-6} law close to the Van der Waals one [4]. The strong distance dependence allows one to estimate the distance between two fluorescent parts of one system helping to understand the spatial position of the molecular areas.

One of the rather new coming approaches in the study of DNA-Pt complexes is Raman spectroscopy. The principal advantages of this method are non-destructive character, operation with small amounts of the sample, and little scanning time. The Raman spectroscopy provides information about all the conformational state of molecules in a single spectrum. In [5] Fourier transformed-Raman spectroscopy was applied to study the interaction of carboplatin with Calf-thymus DNA at different molar ratios at physiological conditions. The authors compared the difference spectra in order to find out which frequencies were affected by the formation of complexes with carboplatin.

1. In Raman spectra of DNA some bands are assigned specially to atoms or moieties of DNA making them very important in DNA – Drug interaction studies. Example 1662 cm^{-1} is specific for Thymine C=O, Purine ring vibrations generate a band of 1578 cm^{-1} (A) and 1330 cm^{-1} (G).

2. Carboplatin – DNA complex shifts the band by $3 - 5\text{ cm}^{-1}$ due to carboplatin interaction at guanine N7 and adenine N7 inducing distortional alterations in DNA. The respective changes in the hydrogen-bonding environment induce shifting of bond's wavenumber, i.e., downwards ($5 - 6\text{ cm}^{-1}$) meaning a major decrease in intensity.

3. As for cytosine, C2=O moieties shift and intensity increase in band indicating site binding affinity (1374 cm^{-1}).

4. At 790 cm^{-1} vibration is assigned to phosphodiester linkage and pyrimidine (cytosine) of DNA.

5. Raman bands due to phosphate group are sensitive to DNA conformation, PO_2 group generate 3 marker bands around 1092 cm^{-1} , 831 cm^{-1} and 790 cm^{-1} in native B-DNA. After the complex formation, a negative feature centred at 831 cm^{-1} appears, while positive features around 820 and 804 cm^{-1} can be seen in different spectra. At the same time, the band at 1092 cm^{-1} remains unaffected which

is not typical for the DNA unwinding. From these features, the authors conclude that carboplatin induces bridge conformation structures of DNA, having some characteristic of B-DNA and some of A-DNA, which suggest that carboplatin binding results in local destabilization of PO_4^{-2} sugar backbone rather the complete transition of B- to A- DNA. Thus, carboplatin and Cisplatin form similar kinds of DNA adducts.

The atomic Force Microscopy (AFM) is a method developed less than 40 years ago that allows one to study the landscape of surfaces on the atomic level. This method was applied to DNA-platinum interaction research in [6]. The authors achieved the immobilization of platinum complexes on the gold cantilever binding it through a complex multistep procedure. The DNA was immobilized on the mica plate with the aid of 3-aminopropyltriethoxysilane. The authors showed that the DNA molecules' structure is linear on the mica substrate. The addition of platinum complexes makes them bend forming kinks and cycles. The interaction forces between platinum and DNA were estimated in the separate experiment as 130 pN. This value is about twice higher than with one nucleotide reported previously which is interpreted as a binding of two guanine nucleotides at once.

Chemical aspects of platinum drugs action

The platinum-based drugs for chemotherapy such as cisplatin and carboplatin link to Guanine-rich parts of DNA making it bend and inhibiting the replication. The tumour cells release the DNA slowly, which causes their death. The process of bond formation between platinum and two adjacent Guanine nucleotides contains several steps. Firstly, the platinum complex undergoes the ligands' exchange with surrounding water [7]. Cisplatin $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, for instance, is spontaneously transformed into $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ and $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, as well as $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH})]$ in basic medium. The products of the ligand interchange are highly active and can form adducts with some other biological substances instead of DNA. The most important of them include glutathione, methionine, and cysteine. Platinum, being the 'soft' metal, readily forms complexes with 'soft', sulfur-containing substances most of all. The respective adducts are responsible for the metabolism of the platinum drugs and their toxic influence on the body. On the other hand, the cell membranes are penetrable for the neutral complex $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, while when it is administered in the drug form $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ it does not show the anticancer activity.

The typical time-span of the aquation of cisplatin is about 5 hours, after 20 hours the equilibrium state is reached characterized by the molar fraction of mono-aqua complex of 65% [7]. The rate constants of the reaction $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] + \text{H}_2\text{O} = [\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+ + \text{Cl}^-$ is $2.4 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

In the case of carboplatin, the effective first-order rate constant varies in the range $5 \cdot 10^{-5} - 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ being strongly dependent on pH and concentration of chloride

ions. The pH-dependence is concerned on the addition of a proton to the C=O group facilitating the Pt-O bond cleavage [7]. Chloride interchanges with an organic ligand of carboplatin with the formation of cisplatin, which is more stable thermodynamically. The difference in the rate constants of the diaqueous complex formation clarifies the less toxicity of carboplatin over cisplatin.

The paper [8] is devoted to the interaction of oxaliplatin, which is a complex of platinum with 1R,2R-diaminocyclohexane (DACH) and oxalate (ox), with guanosine-monophosphate (GMP) and glutathione (GS) as a typical inhibitor of its action. HPLC and Liquid Chromatography combined with mass-spectroscopy were used for the identification and quantitative analysis of products. When oxaliplatin reacted with GMP three products were found. First and the main one (positive ion m/z 517.5978 and a negative one at m/z 1032.1679) was identified as a platinum complex with two GMP molecules and remaining part of DACH formed after elimination of the oxalate $[\text{Pt}(\text{DACH})(\text{GMP})_2]$. Two minor products were identified as partly reacted oxaliplatin with one GMP, namely $[\text{Pt}(\text{DACH})(\text{GMP})(\text{ox})]^-$ and $[\text{Pt}(\text{DACH})(\text{GMP})]^+$. The concentration of minor products decreased with the increasing of GMP concentration. In the presence of glutathione GS the formation of additional products $[\text{Pt}_2(\text{DACH})_2(\text{GS})_2]^{2+}$, $[\text{Pt}(\text{DACH})(\text{GS})_2]$, $[\text{Pt}(\text{DACH})(\text{GS})]^+$, and $[\text{Pt}_2(\text{DACH})_2(\text{GMP})_2(\text{GS})]^+$ meaning that glutathione competes with GMP in the reaction with oxaliplatin, while the products containing both GMP and GS are minor ones.

Guanine-quadruple and development of new active substances

The first generation of platinum chemotherapy drugs (cisplatin, carboplatin and so on) has a number of disadvantages including strong toxicity. The origin of the toxicity is their interaction with cells' DNA that affects both tumour and normal cells.

Phenanthriplatin is a substance of the same class as cisplatin being the product of Cl substitution by phenanthridine. It is claimed to cure testicular cancer following cisplatin treatment. Its cationic complexes form monofunctional adducts on DNA without distorting duplex yet efficiently blocks transcription. Some attendant disadvantages exist despite the pervasiveness of platinum drugs in cancer treatment. Like no single agent exist for all cancer types, some types got inherent resistant to treatment (Somatic evolution). The main side effects are Hair-lose; Weight-loss; Weakness; Destruction of body-cells.

The reaction of platinum complexes with guanosine-rich areas of DNA is usually discussed in terms of 1:2 stoichiometry. In [9] a product was obtained that where the complex with 1:4 stoichiometry was suggested though the author wrote that the structure had not been proved.

The recent idea that gave rise to a new generation of the substances for chemotherapy is concerned on the binding DNA in some special states. The

guanine-rich parts of the DNA can exist as guanine-quadruple (G4). The structure of such 4-member cycles is a planar one stabilized by the hydrogen bonding and counterpart cations, potassium and sodium primarily. These G4 structures could form a set of different topologies binding one unwind DNA strand or two. The G4-structures were visualized in the human chromosomes.

G4 DNA exists most of all in the chromosomal telomeric sequences, as well as in the promoter regions of various genes, such as the oncogene bcl-2, VEGF, c-myc, c-kit. Human telomeric (hTel) DNA includes the sequence d(TTAGGG) repeated and a single-stranded 3'-overhang of 100–200 nucleic bases. The cancer cells in the immortal stage can elongate the telomerase thus the formation of complexes inhibiting the telomeric sequence could be efficient therapy of cancer. Another important opportunity is the formation of G4 in messenger-RNA molecules. The m-RNA exists in the cytoplasm so it is substantially more accessible for drugs than DNA in the cell cores. The binding of mRNA blocks the translation in ribosomes. This way looks more favourable over the interaction with DNA given the cancer treatment [3].

In [1] a set of platinum and palladium complexes with hydrazine-containing ligands was synthesized. The complexes were characterized by NMR-spectroscopy. The interaction of the complexes with guanosine-quadruplexes was proved by circular dichroism technics. The obtained stoichiometry of the complex and G-quadruplex interaction were 1:2, 1:3 or 2:3 depending on the substance. The melting temperature of the products showing the bond strength was in the range of 12 °C. FID approach with thiazole orange gave the information on the affinity in the solution to G4-system and double-helix DNA. The obtained selectivity coefficients are up to 80. The high selectivity values show the prospectiveness of the complexes to be used as anti-cancer drugs with low toxicity for normal cells.

Many metal complexes that could be possibly used as drugs for chemotherapy in future were discussed in the review [3]. The substances of interest were grouped as cisplatin derivatives, derivatives of metalloporphyrins, metalophthalocyanines, metallocorroles, metal–salphen and metal–salen complexes, derivatives of metal–phenanthroline complexes, metal–terpyridine complexes, metal complexes with an octahedral configuration having planar ligands, and multinuclear metal assemblies. The mechanisms of the Guanosine-quadruplex binding by these substances include platination, which is the formation of a complex with platinum, end-interaction due to π -stacking, groove interactions, and binding of DNA loops. The authors believe that the best strategy is to find a substance showing strong coupling with G4 of telomeres combined with weaker groove interactions necessary for increased selectivity. This is a way to a new generation of drugs for chemotherapy with low toxicity towards normal cells. The most promising drug of this moiety Quarfloxin undergoes the phase II of the clinical trials. Another encouraging possibility

mentioned in the paper is the Guanosine-quadruplex-DNA bond cleavage leading to the impossibility of the tumour cell division and its subsequent death. This could be done with special complexes, such as oxo-manganese porphyrins, in the presence of oxidizers. Its drawback is low selectivity towards telomere G4 structures. A bimetallic Fe (II)-ethylenediamine tetraacetate complex with perylene containing ligand is another promising opportunity. The perylene binds guanosine-quadruplex while iron attacks the nucleotide chain binding the groove.

Conclusions

The development of anti-tumour drugs is a relevant field of contemporary pharmaceutical chemistry. It acts as an engine in the suggestion of the physical and chemical experimental methods of the DNA interactions research, as well as the clarifying the kinetic and thermodynamic parameters of the reactions involved. The scientists aim at finding new substances showing not only high anti-cancer activity but also extreme selectivity and low toxicity against normal cells. The recent trend, discussed as a prospective one, is binding of Guanosine-quadruplex structures that are formed at the end of telomeres leading to a new generation of anti-tumour drugs in the nearest future.

Литература

1. Schmidt A., Guha R., Hepp A., Mueller J. Platinum (II) and palladium (II) complexes of tridentate hydrazone-based ligands as selective guanine quadruplex binders // *J Inorg Biochem.* 2017. Vol. 175. P. 58-66. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2017.07.003
2. Monchaud D., Allain C., Teulade-Fichou M-P. Development of a fluorescent intercalator displacement assay (G4-FID) for establishing quadruplex-DNA affinity and selectivity of putative ligands // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2006. Vol. 16. P. 4842-4845.
3. Cao Q., Li Y., Freisinger E., Qin P.Z. G-quadruplex DNA targeted metal complexes acting as potential anticancer drugs // *Inorganic Chemistry Frontiers.* 2017. N4. P. 10-32.
4. Jones G.A., Bradshaw D.S. Resonance Energy Transfer: From Fundamental Theory to Recent Applications // *Frontiers in Physics.* 2019. N7. P. 100.
5. Jangir D.K., Mehrotra R. Raman spectroscopic evaluation of DNA adducts of a platinum containing anticancer drug // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2014. Vol. 130. P. 386-389.
6. Muramatsu H., Shimada S., Okada T. Direct measurement of interaction forces between a platinum dichloride complex and DNA molecules // *Journal of Biological Physics.* 2017. Vol. 43. P. 355-365.
7. Ahmad S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents // *Polyhedron.* 2017. Vol. 138. P. 109-124.

8. Wang Z., Wu M., Gou S. Toward a better understanding of the oxaliplatin mode of action upon the steric hindrance of 1,2-diaminocyclohexane and its analogue // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2016. Vol. 157. P. 1-7.
9. Hadjiliadis N. Pt (II) and Pd (II) interactions with nucleosides-binding sites-new compounds // *Inorganica Chimica Acta*. 2016. Vol. 452. P. 279-284.

Проблемы медицины и биологии

*Международная научно-практическая
конференция молодых ученых и студентов*

Кемерово, 9-10 апреля 2020 года

Научные литературные обзоры и статьи

Кемерово
2020

Редакционная коллегия выпуска:

проф. **Е.Н. Гуляева**, д.м.н. **Д.Ю. Кувшинов**, к. фарм.н. **А.С. Сухих**,
к.филол.н. **Л.В. Гукина**, к.м.н. **М.В. Летаева**, к.х.н. **А.В. Суховерская**

Подписано в печать 28.04.2020. Формат 148x210 мм. Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «Рекламная группа «Всё про Всё»

650991, г. Кемерово, ул. Кузбасская, 33а, тел.: 8 (3842) 77-05-10

Сайт: reklama-kemerovo.ru