

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Сборник научных трудов

Выпуск 4 (166)

**Луганск
2021**

Главный редактор
д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 8 от 02.09.2021).

Каждая работа, представленная в сборнике, обязательно рецензируется независимыми экспертами - докторами или кандидатами наук, специалистами в соответствующей области медицины (биологии, иммунологии, генетики, экологии, биохимии, фармации, иммунофармакологии и др.).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

Сборник внесен 27.11.2018 г. в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Луганской Народной Республики (протокол №9 от 26.11.2018 г.)

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2021

PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 166, № 4

Editor in Chief
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 8 from 02.09.2021).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2021

Редакционная коллегия

д.мед.н., проф. **Е.Ю. Бибик** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.Н. Волошин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Л.Н. Иванова** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.А. Игнатенко** (Донецк);
д.мед.н., проф. **С.А. Кащенко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Коломиец** (Луганск);
д.хим.н., проф. **С.Г. Кривоколыско** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.И. Лузин** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.В. Мироненко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **И.В. Мухин** (Донецк);
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовой** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Г.С. Рачкаускас** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.А. Сиротченко** (Луганск);
д.мед.н., проф. **В.В. Симрок** (Ростов-на-Дону, РФ);
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцкая** (Луганск);
д.мед.н., проф. **Т.П. Тананакина** (Луганск);
д.биол.н., проф. **С.Н. Федченко** (Луганск)

Editorial Board

prof. **E.Yu. Bibik**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.N. Voloshin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **L.M. Ivanova**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **S.A. Kashchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Kolomiets**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.G. Krivokolysko**, Chem.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.I. Luzin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.V. Mironenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **I.V. Mukhin**, M.D., Sci.D. (Donetsk);
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **G.S. Rachkauskas**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.A. Sirotchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **V.V. Simrok**, M.D., Sci.D. (Rostov-on-Don);
prof. **Ya.A. Sotskaya**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **T.P. Tananakina**, M.D., Sci.D. (Lugansk);
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Введение.....</i>	6
----------------------	---

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

<i>Бибик В.В., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Ковалёв В.Б., Ковалёва И.С., Литвинова О.Н. Клинико-патогенетическое обоснование использования циклоферона в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с дисбиозом кишечника.....</i>	9
---	---

<i>Клемин В.А., Майлян Э.А., Ворожко А.А. Исходные показатели иммунологических предикторов у пациентов с развившимся стоматитом через 1 месяц после установки протезов из акриловых полимеров.....</i>	18
--	----

<i>Ластков Д.О., Николенко О.Ю., Майлян Э.А., Костецкая Н.И., Смирнова З.В. Показатели иммунитета у животных с моделью хронической обструктивной болезни легких после коррекции альфа-липоевой кислотой.....</i>	25
--	----

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

<i>Азаб Х.А., Торба А.В., Азаб С.А. Компрессионная эластография для раннего выявления и прогнозирования ответа опухоли на сочетанную химио-лучевую терапию при местно распространенном раке шейки матки.....</i>	33
--	----

Бобык О.А. Влияние современных стрессов на психическое здоровье (обзор литературы).....	47
Кащенко С.А., Моисеева М.И., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Мосин Д.В., Кравченко А.С. Лауреаты Нобелевской премии, внесшие вклад в развитие гистологии, цитологии и эмбриологии в XXI веке.....	58
Конопко Н.Н., Тонких Н.А., Дубовая А.В., Усенко Н.А. Кардиты у детей: многообразие причин и сложность выбора терапии.....	65
Литвинова О.Н., Бибик В.В., Ковалева И.С., Зенина Л.В., Ковалев В.Б., Гуляева Е.Р. Клиническая характеристика больных с аномалиями развития толстой кишки, проявляющаяся запорами.....	73
Мухин И.В., Поважная Е.С., Зубрицкий К.С. Нарушение variability сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2-го типа и базовые фармакологические направления коррекции.....	80
Провизион А.Н., Провизион Л.Н., Шатилов А.В. Поражения кожи при герпетической и папилломовирусной инфекции.....	90
Черкесов В.В., Есаков А.О. Психосоматические расстройства у пострадавших при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера.....	105
Черняева Ю.В. Нозологический спектр и ультразвуковая дифференциальная диагностика образований малого таза в акушерской практике.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 4 (166) сборника за 2021 год содержит научные статьи сотрудников ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

Сборник рассчитан на специалистов в области клинической иммунологии, медицинской генетики, клинической фармакологии, а также медиков и биологов различных специальностей, которых интересуют современные проблемы клинической и экологической иммунологии, общей биологии и генетики, фитотерапии, фармации.

Редколлегия

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ
И КЛИНИЧЕСКАЯ
ИММУНОЛОГИЯ И
ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С
ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА**

**В.В. Бибик, Е.Р. Гуляева, Л.В. Зенина, В.Б. Ковалёв,
И.С. Ковалёва, О.Н. Литвинова**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Во всех странах мира в настоящее время отмечен рост распространенности хронических неспецифических заболеваний легких. Основное место в данной группе заболеваний занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Во многих странах созданы Государственные Программы снижения заболеваемости населения, однако их реализация не привела к существенному уменьшению распространенности ХОБЛ. Причиной такого явления может быть отсутствие полного представления о патогенетических механизмах заболевания, особенно при сопутствующей патологии [7,8]. К причинам, изменяющим микробиоценоз кишечника, относят сезонно-климатические условия, неблагоприятные санитарно-гигиенические и профессиональные факторы, снижение иммунной реактивности организма, нерациональное питание, алкоголизм, пожилой возраст, заболевания дуодено-панкреато-билиарной зоны, кишечника, многокурсовой прием антибиотиков, гормональных препаратов. Все перечисленное одновременно является фактором риска развития ХОБЛ [6,7]. Присоединение дисбиоза кишечника (ДБК) обуславливает снижение реактивности организма и способствует прогрессированию ХОБЛ.

Другим фактором, определяющим увеличение распространенности ХОБЛ, по-видимому, является недостаточная эффективность лечения пациентов, особенно при сопутствующих заболеваниях. Используемое в настоящее время раздельное лечение ХОБЛ и ДБК не исключает негативного влияния отдельных препаратов на каж-

дое из указанных заболеваний. Например, широко применяемые в комплексном лечении ХОБЛ антибактериальные препараты нарушают рост и размножение не только микробной флоры, послужившей причиной болезни, но и сапрофитных микроорганизмов дыхательных путей, а также персистирующих в других контактирующих с внешней средой органах и тканях и, в том числе, в толстом отделе кишечника. Это создает условия для возникновения дисбиоза. Немногочисленность работ, посвященных анализу клинических проявлений и патогенетических механизмов ХОБЛ, ассоциированного с кишечным дисбиозом, обусловила недостаточную разработку вопросов лечения указанного сочетания заболеваний. Данный факт предполагает поиск средств лечения, обладающих комплексным действием, направленным на улучшение течения ХОБЛ и ДБК одновременно [6, 7]. К числу таких средств принадлежит индуктор синтеза эндогенного интерферона циклоферон. В литературе отмечается важная роль интерферонового статуса в обеспечении адекватного функционирования органов и систем, а также роль нарушений интерферогенеза в развитии соматических заболеваний. В связи с этим в последние годы все больший интерес вызывает индуктор эндогенного интерферонообразования циклоферон, который обладает поливалентным фармакологическим действием и способен одновременно влиять на механизмы воспаления, иммунитет, регулировать основные процессы в организме, восстанавливать состояние неспецифической реактивности. Препарат регулирует антителообразование, киллерную активность Т-лимфоцитов, иммунный ответ смешанного типа при иммунодефицитных состояниях, противовирусный, антибактериальный и противоопухолевый эффекты, стимулирует фагоцитоз, активизирует кроветворение, индуцирует синтез цитокинов ИЛ-10 и TGF β и ингибирует ИЛ-8, ИЛ-16, TNF α [1].

Следует отметить, что патогенез ХОБЛ в значительной мере связан с нарушениями процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Нельзя не учитывать влияние нарушений реактивности трахеобронхиального дерева (ТБД) на течение, характер осложнений и прогноз ХОБЛ, что обуславливает необходимость изучения эндобронхиальных факторов неспецифической реактивности.

Поскольку при ХОБЛ нередко бывает выражен интоксикационный синдром, необходимо упомянуть термин «средние

молекулы» (СМ), который применяется для обозначения веществ с молекулярной массой 500-5000 дальтон. Они образуются в результате биодеградации белков крови – фибриногена, альбуминов, тромбина, макроглобулина. Такую же массу имеют некоторые биорегуляторы (брадикинин, ангиотензин, серотонин и др.), адренокортикотропный гормон, окситоцин, глюкагон, эндорфины, энкефалины, вазоактивный кишечный пептид, секретин и пр. Подобные и иные вещества образуются в избыточном количестве при различных патологических процессах и отражают состояние эндогенной метаболической интоксикации [2].

Цель исследования – изучить эффективность использования в комплексном лечении больных ХОБЛ, сочетанной с ДБК, индуктора эндогенного интерферона циклоферона.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 157 пациентов ХОБЛ II стадии в возрасте от 33 до 56 лет (110 мужчин и 47 женщин). Среди них были сформированы две репрезентативные группы: I (37 пациентов), у которых отсутствовали проявления ДБК, и II (120), у которых ХОБЛ сочеталась с ДБК. Диагноз и стадия заболеваний устанавливались в соответствии с опубликованными критериями. Лечение больных осуществлялось по схеме «ступенчатой терапии» ХОБЛ: использовались селективные антихолинергические препараты, β_2 -агонисты короткого действия, их комбинации, мукорегуляторные средства, по показаниям – антибактериальные, иммунокорригирующие, антиоксидантные средства. Такое лечение мы условно обозначили как „базисное“. В зависимости от лечения больные II группы были разделены на подгруппы: II-а (44), у которых использовались только средства базисной терапии ХОБЛ, и II-б (76), лечение которых дополнялось назначением циклоферона («Полисан») в виде внутримышечных инъекций по 2 мл 12,5% раствора 1 раз в сутки в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 дни. При замедленной динамике улучшения состояния, III степени дисбиоза введение циклоферона продолжалось на 17, 20 и 23 сутки.

В первые 1-2 дня лечения пациентов в стационаре и перед выпиской унифицированными методами проводились клинические, биохимические лабораторные, бронхо- и колоноскопические, рентгенологические исследования, анализировались объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания. В периферической крови определялись маркеры эндогенной метаболи-

ческой интоксикации: с помощью анализатора K-1000 (Sysmex, Япония) – средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV), а также содержание СМ [2]. Иммунологическое исследование крови включало определение количества Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/киллеров в цитотоксическом тесте с моноклональными антителами классов CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+ (Ortho Diagnostic Systems Inc., USA), фагоцитарной активности моноцитов, абсолютного содержания и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), Ig A, Ig M, Ig G [3]. Интенсивность процессов ПОЛ и активность функционирования эндогенной антиоксидантной системы изучались с помощью спектрофотометрического метода: анализировался уровень промежуточных и конечных продуктов пероксидации липидов (диеновые конъюгаты – ДК, малоновый диальдегид – МДА); функцию эндогенной антиоксидантной системы изучали путем определения в крови активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Забор бронхоальвеолярного секрета (БАС) производился во время бронхоскопии из среднего долевого бронха. В БАС проводилось бактериологическое типирование микробной флоры, определялись общий белок (биуретовый метод), сиаловые кислоты (метод Гессе), лизоцим, sIgA, IgG и IgM, в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КБВВ) – содержание конечных метаболитов оксида азота нитритов/нитратов [4, 5]. Состав кишечного микробиоценоза определялся посевом десятикратных разведений фекалий на дифференциально-диагностические среды; абсолютные числа микроорганизмов выражались в десятичных логарифмах колониеобразующих единиц на 1 г фекалий (lg КОЕ/г). Исследование микроциркуляции было выполнено методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, оценивались качественные и количественные изменения микрососудистого русла. С целью получения нормативных показателей были обследованы сопоставимые по полу и возрасту 27 здоровых лиц.

Полученные результаты и их обсуждение

При обострении ХОБЛ II стадии ДБК был выявлен у 76,4% обследованных (II степень – 60,8%, III – 39,2%). Вне зависимости от наличия или отсутствия ДБК у пациентов выявлялись кашлевой и астено-невротический синдромы, хроническая легочная недостаточность. Лабораторные и инструментальными методами констатировали развитие иммунодефицитного состояния относительно

супрессорного типа, угнетение фагоцитарной активности моноцитов, увеличенное содержания средне- и низкомолекулярных фракций ЦИК, активацию процессов ПОЛ и угнетение системы АОЗ, нарушение микрогемодинамики: в БАС у больных было увеличено содержание белка, сиаловых кислот и Ig G, уменьшено – лизоцима и sIg A. У больных был зарегистрирован синдром эндогенной метаболической интоксикации: содержание в крови СМ при поступлении в стационар составляло в I группе $0,67 \pm 0,04$ и во II – $0,72 \pm 0,04$ усл. ед. (у здоровых лиц – $0,52 \pm 0,04$, $P < 0,05$), MCV, - соответственно, $113,9 \pm 5,1$, $117,0 \pm 5,1$ и $92,6 \pm 4,8$ fl ($P < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствовали об угнетении у больных системных и эндобронхиальных механизмов неспецифической реактивности.

Одновременно у больных II группы в 2,3 раз чаще выявлялись хронический гастродуоденит, в 2,6 - неспецифический реактивный гепатит и в 2,2 - сочетание нескольких сопутствовавших заболеваний у одного больного. Особенности ХОБЛ, сочетанной с ДБК было торпидное течение (субфебрильная температура тела регистрировалась в 1,7 и острофазовые изменения гемограммы – в 1,6 раз реже, чем в группе сопоставления). Вместе с тем у этих лиц была отмечена более значительная выраженность бронхолегочного воспаления. Например, эндобронхит у них в 1,3 раз чаще был диффузным и двухсторонним, а гнойный эндобронхит диагностировался, соответственно, в $61,7 \pm 7,1\%$ и $12,3 \pm 3,8\%$ случаев ($P < 0,05$). Кроме того, у них в 2,2 раз чаще при рентгенологическом обследовании выявлялась мелкоочаговая перибронхиальная инфильтрация. В крови выявлялись гипоальбуминемия, признаки цитолиза гепатоцитов, уменьшение альбумин/глобулинового коэффициента, содержания микроэлементов, в 1,4 раз (в подгруппах) были ниже фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ), в 1,15 – выше содержание ЦИК_{общ.}, в 1,3 – ЦИК_{мелк.}, на 20% - ДК, на 31% - МДА, на 24% ниже активность каталазы и на 31,5% - СОД, в 1,7 раз в БАС было меньше содержание лизоцима. ДБК у больных проявлялся диспепсическим, болевым абдоминальным и коло-дискинетическим синдромами. Выраженность таковых при III степени ДБК была значительнее, чем при II: болевой абдоминальный выявлялся среди первых чаще в 1,8 раз, коло-дискинетический – в 2,9, неоформленный и «пенистый» кал со слизью, полифекалия – в 5,3. Уменьшение массы тела отмечалось среди этих пациентов

в 6,8 раз чаще. Бактериологическое исследование кала выявляло изменение кишечного микробиоценоза: в 2 раза у них была снижена концентрация бифидо- и лактобацилл, уменьшено суммарное содержание *E. coli* при увеличении бактерий с гемолизующими свойствами, соотношение в биоценозе аэробы/анаэробы отражало увеличение первых; ассоциативные формы дисбактериоза имели место в $83,3 \pm 3,4\%$ и мономикробный вариант - в $16,7 \pm 3,4\%$ случаев ($P < 0,05$). Колоноскопическое исследование выявляло воспалительные изменения слизистой. Нарушения кишечного микробиоценоза, активность и распространенность колита нарастали от II к III степени ДБК; при последней колит был диффузным, распространялся на проксимальные отделы и в 4,5 раз чаще сочетался с дискинетическими изменениями кишечника.

При лечении базисными препаратами у больных I группы и II-а подгруппы уменьшалась активность эндобронхита, улучшались лабораторные и инструментальные показатели. Однако, у пациентов II-а подгруппы к моменту выписки из стационара сохранялись кашель, астено-вегетативный синдром, в 1,8 раз чаще - активный эндобронхит; диспепсический синдром определялся в $79,5 \pm 6,1\%$, болевой абдоминальный - в $54,5 \pm 7,5\%$, неоформленный кал и полифекалия - в $43,2 \pm 7,5\%$ случаев. При III степени ДБК у больных не были восстановлены должные показатели гемограммы, выявлялись высокие концентрации маркеров эндогенной интоксикации. Содержание белка в БАС было у них в 3,2 и сиаловых кислот - в 1,6 раз больше, лизоцима - в 1,5 раз меньше; в крови в 1,4 и 1,3 раз было меньше абсолютное и относительное содержание $CD4^+$ -, в 1,4 и 1,5 раз больше $CD8^+$ -лимфоцитов, абсолютное и относительное количество низкомолекулярных фракций ЦИК, в 2,0 раза ниже иммунорегуляторный индекс, в 1,3 - выше содержание ДК, в 1,2 - ниже активность СОД. Продолжительность пребывания в стационаре больных составляла, соответственно, $17,0 \pm 2,3$ и $24,5 \pm 2,2$ дней ($P < 0,05$).

Включение в комплексную терапию больных II-б подгруппы индуктора эндогенного интерферона циклоферона не вызывало побочных эффектов. При выписке из стационара у них в 3,7 раз чаще отсутствовали визуальные признаки эндобронхита или таковой был односторонним и ограниченным, в 12,9 раз реже выявлялись диспепсический, в 17,5 - болевой абдоминальный, в 4,8 - коло-дискинетический синдромы. В гемограмме исчезали

острофазовые реакции, диспротеинемия, признаки печеночно-клеточного цитолиза, восстанавливалось должное содержание микроэлементов, СМ, MCV (табл.).

Таблица

Некоторые клинико-лабораторные показатели у больных ХОБЛ, сочетанной с ДБК во время выписки из стационара (M±m)

Анализируемые показатели	II-а подгруппа (n=44)	II-б подгруппа (n=76)
1. Наличие сухих хрипов, %	68,2±7,0	21,1±4,7*
2. Воспалительные изменения в гемограмме, %	15,9±5,5	2,6±1,8*
- СМ в сыворотке крови, г/л	0,7±0,05	0,55±0,02*
- MCV, fl	122,1±6,3	94,3±5,0*
3. Воспалительные изменения в мокроте, %	11,4±4,8	0,5±0,05*
4. Перибронхиальная инфильтрация, %	9,1±4,3	0,5±0,05*
5. Эндобронхит, %: диффузный	20,5±6,1	0,5±0,05*
- двусторонний	11,4±6,3	0,5±0,05*
- катаральный	36,4±7,3	13,2±3,9*
- катарально-гнойный	50,0±7,5	10,5±3,5*
6. Показатели иммунитета: CD3+ (г/л)	1,17±0,09	1,25±0,11
- CD4+ (г/л)	0,73±0,05	0,8±0,05*
- CD8+ (г/л)	0,49±0,03	0,44±0,02*
- CD4+/CD8+	1,35±0,09	1,78±0,11*
- ФИ %	20,6±1,9	26,9±2,0*
- ФЧ	2,37±0,19	3,6±0,2*
- ЦИК: общ. (г/л)	2,24±0,19	1,9±0,1*
- крупн. (г/л)	0,9±0,09	0,9±0,12
- средн.(г/л)	0,76±0,05	0,64±0,04*
- мелк.(г/л)	0,58±0,04	0,36±0,02*

Примечание: * - P<0,05 при сравнении показателей в подгруппах II-а и II-б.

Нарушенные показатели иммунитета проявляли более значительную тенденцию к восстановлению в сыворотке крови должного абсолютного и относительного содержания CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD22+-клеток, индекса иммунорегуляции, фракционного состава ЦИК, фагоцитарной активности моноцитов, в 1,5 раз было меньше содержание ДК, в 1,3 – МДА, в 1,3 раз выше активность каталазы и СОД. Содержание белка в БАС было у них в 6,4, сиаловых кис-

лот в 2,1 раз меньше и лизоцима – в 1,7 раз больше, достигалось восстановление должных величин sIg A и Ig G, что отсутствовало у пациентов II-а подгруппы. Позитивные изменения обусловили сокращение сроков пребывания больных в стационаре: II-а подгруппа - $24,5 \pm 2,2$ и II-б - $17,5 \pm 2,0$ дней ($P < 0,05$).

Выводы

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ, сочетанной с ДБК, индуктора эндогенного интерферона циклоферона позволяет быстрее достигнуть ремиссии эндобронхита, способствует сокращению сроков стационарного лечения.

Литература

1. Павлов П.И., Кичигин В.А., Карзакова Л.М. Применение метилглюкамина акридоначетата в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких // Вестник ЧГУ. 2012. №3. С. 446-450.
2. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковичкий, Л.И. Мазур и др. // Лабор. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-18.
3. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Пшеничный И. Я. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови больных // Лаборат. дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.
4. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD / S.R. Rutgers, W. Timens, H.F. Kaufmann, T.W. van der Mark et all. // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15. – № 1. – P. 109-115.
5. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Pesci, B. Balbi, M. Majori, G. Cacciani et all. // Eur Respir J. – 1998. – Vol. 12. – № 2. – P. 380-386.
6. Inflammatory cells in the airways in COPD / R. O'Donnell, D. Breen, S.Wilson, R. Djukanovic // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 448–454.
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / J.Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187 (4). P. 347–365.
8. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD / J. Gruenberger, J. Vietri, D. Keininger, D. Mahler // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. Vol. 12. P. 937-944.

Резюме

Бибик В.В., Гуляева Е.Р., Зенина Л.В., Ковалёв В.Б., Ковалёва И.С., Литвинова О.Н. Клинико-патогенетическое обоснование использования циклоферона в

комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с дисбиозом кишечника.

Исследование посвящено решению научной проблемы – повышению качества диагностики и эффективности лечения больных ХОБЛ, сочетанной с ДБК. У больных ХОБЛ изучены распространенность и условия возникновения ДБК, особенности клинических проявлений заболеваний, значение системных, эндобронхиальных и эндоколональных нарушений неспецифической реактивности в их развитии. Патогенетически обосновано включение в комплексную терапию больных индуктора эндогенного интерферона циклоферона. Установлены диагностические и прогностические величины исследованных показателей, определены критерии эффективности лечения больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, дисбиоз кишечника, циклоферон.

Summary

Bibik V.V., Gulyaeva E.R., Zenina L.V., Kovalyov V.B., Kovalyova I.S., Litvinova O. N. *Clinical and pathogenetic justification of the use of cycloferon in the complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with intestinal dysbiosis.*

The study is devoted to solving a scientific problem-improving the quality of diagnosis and the effectiveness of treatment of patients with COPD combined with intestinal dysbiosis. In patients with COPD, the prevalence and conditions of the occurrence of intestinal dysbiosis, the features of clinical manifestations of diseases, the significance of systemic, endobronchial and endocolonal disorders of nonspecific reactivity in their development were studied. The inclusion of the inducer of endogenous interferon cycloferon in the complex therapy of patients is pathogenetically justified. The diagnostic and prognostic values of the studied indicators were established, the criteria for the effectiveness of treatment of patients were determined.

Key words: COPD, intestinal dysbiosis, cycloferon.

Рецензент: д.мед.н., профессор Л.Н. Иванова

**ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕДИКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗВИВШИМСЯ
СТОМАТИТОМ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ
ПРОТЕЗОВ ИЗ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ****В.А. Клемин, Э.А. Майлян, А.А. Ворожко***ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»***Введение**

Частичная вторичная адентия является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [1]. Отсутствие зубов существенно снижает качество жизни человека. Адентия влияет на жевательную функцию, что отражается на здоровье, способствует развитию хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта. Заболевание приводит к речевым нарушениям, эстетическим недостаткам, ограничивает профессиональный выбор и реализацию человеческого потенциала. Поэтому, несмотря на стремительное развитие и существенные успехи стоматологии, количество пациентов, нуждающихся в протезировании съёмными ортопедическими конструкциями, неуклонно растёт [1].

В 72% случаев для изготовления зубных протезов используются акриловые пластмассы [2, 3], главными преимуществами которых являются доступность, дешевизна, эстетичность, технологичность и простота изготовления. Вместе с тем необходимо учитывать, что на акриловые базисные полимеры могут развиваться стоматиты, среди которых наибольшей актуальностью отличаются воспалительные реакции аллергического генеза [4]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что аллергическая непереносимость протезных материалов с каждым годом растёт, и сейчас распространённость стоматитов после установки зубных протезов достигает 40% [5–7]. Крайне тревожные показатели частоты вышеуказанных осложнений после протезирования свидетельствуют о необходимости разработки современных способов их предупреждения. Поэтому актуальным является проведение исследований, направленных на создание инновационных

подходов в их прогнозировании, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания.

Цель работы – установить особенности иммунологических маркеров сыворотки крови у пациентов с развившимся стоматитом через 1 месяц после установки зубных протезов из акрила.

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki) и одобрено комиссией по биоэтике государственной организации высшего профессионального образования «Донецкий Национальный медицинский университет имени М.Горького» (протокол № 3 от 26.11.2011). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты с дефектами зубного ряда 1, 2, 3 и 4 классов по Кеннеди, требующие протезирования частичными съёмными пластиночными протезами; получение письменного добровольного информированного согласия. Критерии исключения в исследование: острый и хронический стоматиты, стоматиты, острые респираторные инфекции, декомпенсированные и субкомпенсированные заболевания органов и систем организма, активный туберкулез, прием антигистаминных препаратов и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, злокачественные опухолевые процессы, психические заболевания, эпилепсия.

Обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Среди обследованных лиц было 38 женщин и 16 мужчин. Все пациенты нуждались в установке частичных съемных протезов. Противопоказания к протезированию отсутствовали. Протезы готовились из акрилового полимера «Белакрил-М ГО» по стандартной методике [8].

Через 1 месяц после протезирования выполнялся клинический осмотр пациентов с целью выявления признаков стоматита. При этом исследовалось наличие у пациентов жалоб на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта, сухость рта, нарушения чувствительности и изменения вкусовых ощущений, головные боли, нарушение сна. При осмотре отмечалось наличие гиперемии, отека, точечных кровоизлияний слизистых рта.

С целью проведения сравнительной оценки иммунологических показателей пациенты были распределены в 2 группы. В первую

группу были отобраны 16 больных, имеющих через месяц после протезирования стоматит, а вторую группу составили остальные 38 пациентов, не имевших признаков осложнения.

Лабораторные исследования иммунологических показателей выполнялись у пациентов непосредственно перед протезированием. В образцах сыворотки крови при помощи иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия) производилось определение концентраций общего иммуноглобулина класса E – IgE («Вектор-Бест», Россия), общего иммуноглобулина класса G4 – IgG4 («Хема-Медика», Россия), а также специфических к акрилу антител класса E – IgE-специф. («Алкор-Био», Россия) и класса G – IgG-специф. («Dr.Fooke», Германия). Наряду с этим для специфической диагностики использовался метод торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) под слоем агарозы [9]. В качестве аллергена использовался мономер метилметакрилат.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ «MedStat». Все статистические ряды были проверены на нормальность распределения показателей при помощи критериев Шапиро-Уилка (W) и Хи-квадрата (χ^2). В связи с тем, что распределение большинства изученных показателей отличалось от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Определялись медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U-тест Манна-Уитни. С целью выявления связей между изученными показателями применялся метод ранговой корреляции Кендалла (τ). Значимость различий в частоте признака в двух сравниваемых группах оценивалась при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы $k \times m$) и углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что выделенные две группы существенно не различались ($p > 0,05$) возрастом, гендерным составом, классами дефектов зубных рядов по Кеннеди (табл.1). Не было выявлено отличий ($p > 0,05$) между группами также и по показателям исходной клинико-анамнестической характеристики полости рта (зубные отложения, кровоточивость десен и т.д.), профессиональных вредностей (шум, вибрация, контакты с полимерами, лекарствами и т.д.), по наличию вредных привычек (курение, прием алкоголя). Час-

тота выявленной у пациентов 2-х групп сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, вегетосудистая дистония, ревматологические заболевания, остеохондроз, хронические формы холецистита, панкреатита, гастрита, тиреоидита) также существенно не различалась ($p>0,05$).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, отобранных в исследование

Показатели	Значения показателей в группах пациентов:		Р
	со стоматитом (n=16)	без стоматита (n=38)	
Женский пол (n)	12	26	0,876
Мужской пол (n)	4	12	0,876
Возраст, Me (Q1-Q3)	62,5 (56,0-69,5)	64,5 (57,0-72,0)	0,463
Дефекты зубного ряда 1 класса по Кеннеди (n)	4	7	0,860
Дефекты зубного ряда 2 класса по Кеннеди (n)	5	10	0,972
Дефекты зубного ряда 3 класса по Кеннеди (n)	5	11	0,876
Дефекты зубного ряда 4 класса по Кеннеди (n)	3	9	0,970

Результаты выполненной математической обработки полученных данных показали (табл.2), что развитие стоматита на акриловые протезы сочеталось у обследованных лиц с более высокими исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 ($p=0,007$) и IgE общего ($p=0,031$). По другим же факторам сыворотки крови (TNF- α , IgG4, sIgA, специфические антиакриловые антитела класса IgE и IgG). Не было обнаружено достоверных отличий и в результатах РТМЛ с мономером метилметакрилатом ($p=0,348$). Так, показатели РТМЛ в группе лиц со стоматитом (n=16) и без его признаков (n=38) составили соответственно 0,14 (0,09-0,21) и 0,11 (0,06-0,20).

На следующем этапе анализа полученных результатов был произведен корреляционный анализ между изученными показателями. Развитие стоматита на акриловые пластмассы имело положительные ассоциации ($p<0,05$) с установленными перед протезированием концентрациями в сыворотке крови пациентов IL-4 ($t=0,31$), IgE общего ($t=0,24$).

Результаты лабораторных исследований сыворотки крови у пациентов на начало протезирования, у которых через 1 месяц отмечались проявления протезного стоматита

Показатель	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
	со стоматитом (n=16)	без стоматита (n=38)	
TNF- α , пг/мл	0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,686
IL-4, пг/мл	4,35 (2,70-6,45)	1,75 (0,80-4,10)	0,007
IgG $_{\gamma}$, г/л	0,69 (0,44-0,89)	0,58 (0,40-0,78)	0,426
sIgA, мг/л	2,51 (1,93-3,18)	3,04 (2,07-3,86)	0,167
IgE общий, нг/л	254,4 (101,0-584,2)	119,8 (44,3-201,0)	0,031
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	0,325 (0,195-0,365)	0,26 (0,21-0,31)	0,118
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	0,30 (0,21-0,49)	0,35 (0,24-0,45)	0,835

Таким образом, оценка факторов общей иммунологической реактивности (отдельные цитокины, сывороточные уровни общих IgE и IgG4) показала предрасположенность к развитию стоматита на акриловые протезы у лиц с исходно повышенными концентрациями в сыворотке крови IL-4 и IgE общего ($p < 0,05$).

Исходя из того, что химические вещества (в том числе и акрил) могут вызывать различные типы иммунных реакций [13] для определения сенсibilизации к акрилу нами был выбран комплекс показателей: для оценки IgE-зависимой аллергии – IgE специфические антитела, IgG-зависимой – IgG специфические антитела, клеточно-опосредованной аллергии замедленного типа – РТМЛ. Полученные данные не позволили выявить связей ($p > 0,05$) вышеуказанных маркеров, определенных до протезирования, с развитием в последующем протезного стоматита.

Выводы

Признаки стоматита после установки акриловых съемных зубных конструкций выявляются у 29,6% пациентов после протезирования. Пациенты, у которых развился стоматит через 1 месяц после установки акриловых протезов, характеризуются исходно повышенными ($p < 0,05$) концентрациями в сыворотке крови IL-4 и IgE общего.

Литература

1. Булгакова А.И., Шафеев И.Р., Галеев Р.М. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 6: 44-7.
2. Быков И.М., Акопова Л.В., Скорикова Л.А. Биохимические показатели гомеостаза и биоциноза полости рта у пациентов с протезным стоматитом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 3: 517-23.
3. Жолудев С.Е., Гетте С.А. Решение проблемы адаптации к съемным конструкциям зубных протезов при полной утрате зубов. *Проблемы стоматологии*. 2016; 3: 46-51.
4. Карпук И.Ю. Спектр антител к кандидам и акрилу у пациентов с протезным стоматитом. *Современная стоматология*. 2017; 2: 73-6.
5. Карпук И.Ю. Триптаза ротовой жидкости и IgE-антитела как маркер аллергического воспаления слизистой оболочки полости рта. *Медицинская иммунология*. 2018; 1: 99-106.
6. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. Изд. 2-е. Москва : Ленанд, 2018. с. 208.
7. Палийчук И.В. Определение склонности к возникновению протезного стоматита на основе показателей местного иммунитета, микробиоценоза ротовой полости и состояния иммунной системы у пациентов с частичными дефектами зубных рядов до протезирования при помощи съемных конструкций зубных протезов. *Современная стоматология*. 2015; 1: 72-6.
8. Campbell S.D., Cooper L., Craddock H., Hyde T.P., Nattress B., Pavitt S.H., Seymour D.W. Removable partial dentures: The clinical need for innovation. *J. Prosthet. Dent*. 2017; 118(3): 273-280. doi: 10.1016/j.prosdent.2017.01.008
9. Rashid H., Sheikh Z., Vohra F. Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins. *Eur. J. Dent*. 2015; 9(4): 614-9. doi: 10.4103/1305-7456.172621

Резюме

Клемин В.А., Майлян Э.А., Ворожко А.А. Исходные показатели иммунологических предикторов у пациентов с развившимся стоматитом через 1 месяц после установки протезов из акриловых полимеров.

С целью установить особенности иммунологических маркеров сыворотки крови у пациентов с развившимся стоматитом через 1 месяц после установки зубных протезов из акрила было обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Непосредственно перед установкой частичных съемных протезов из акрилового полимера проводили комплексное исследование иммунологических

показателей сыворотки крови (IL-4, TNF- α , sIgA, IgE, IgG4, антитела к акрилу классов IgE и IgG). Клиническое состояние пациентов оценивалось через 1 месяц после протезирования, симптомы стоматита были зарегистрированы у 16 из 54 пациентов (29,6%). Наличие стоматита на акриловые протезы сочеталось у обследованных лиц с более высокими исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 ($p=0,007$) и IgE общего ($p=0,031$). Также развитие стоматита на акриловые пластмассы имело положительные ассоциации ($p<0,05$) с установленными перед протезированием концентрациями в сыворотке крови пациентов IL-4 ($\tau=0,31$), IgE общего ($\tau=0,24$). Что позволяет использовать полученные результаты для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования.

Ключевые слова: съемные протезы, акриловые полимеры, стоматиты, иммунологические предикторы, сыворотка крови.

Summary

Klyomin V.A., Maylyan E.A., Vorozhko A.A. *Original immunological indicators in patients with stomatitis developed 1 month after installation of acrylic dentures.*

In order to establish the characteristics of blood serum and oral fluid immunological markers in patients with stomatitis developed 1 month after the installation of acrylic dentures. A total of 54 patients aged 42 to 88 years were examined. Immediately prior the treatment of removable partial dentures made of acrylic polymer, a comprehensive study of the immunological parameters of blood serum (IL-4, TNF- α , sIgA, IgE, IgG4, antibodies to acrylic classes E and G) was carried out. To determine the sensitization to methyl methacrylate monomer, a method of inhibiting leukocyte migration was performed. The clinical condition of the patients was evaluated 1 month after denture treatment, stomatitis symptoms were reported in 16 of 54 patients (29.6%). The presence of stomatitis on acrylic dentures was combined with higher baseline serum levels of IL-4 ($p=0.007$) and total IgE ($p=0.031$) in the examined patients. Also, the development of stomatitis on acrylic plastics had positive associations ($p<0.05$) with the concentrations in the blood serum of patients IL-4 ($\tau=0.31$) and total IgE ($\tau=0.24$) established before denture treatment. Which allows us to use the results to develop individual treatment-and-prophylactic regimens in order to prevent complications after denture treatment.

Key words: dentures, acrylic, stomatitis, immunological parameters, blood serum.

Рецензент: к.мед.н., доцент С.Ю. Труфанов

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У ЖИВОТНЫХ С
МОДЕЛЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ
АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТОЙ**

Д.О. Ластков, О.Ю. Николенко, Э.А. Майлян,
Н.И. Костецкая, З.В. Смирнова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького»

Введение

Неблагоприятные условия работы, характерные для угольных шахт Донбасса, способствуют сохранению высоких показателей профессиональной заболеваемости [1, 2]. В последние годы частота отдельной профессиональной патологии даже возрастает. Необходимо учитывать, что угольные шахты, эксплуатируемые в Донбассе, являются наиболее опасными предприятиями в плане риска развития профессиональной патологии. Среди профессиональных заболеваний у шахтеров наиболее часто регистрируются болезни органов дыхания пылевой этиологии, на долю которых приходится 53% случаев профессиональной патологии. Причем, среди поражений органов дыхания ведущее место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), удельный вес которой достигает 54,7% [3].

В молекулярном механизме повреждающего действия пылевых аэрозолей на ткань легкого выделяют три последовательных звена [4, 5]:

- 1) индукция оксидативного стресса;
- 2) включение сигнальных путей по принципу прямой и обратной связи биологического ответа организма на экзогенное влияние;
- 3) воспалительный процесс в результате усиления экспрессии провоспалительных цитокинов.

При пылевых заболеваниях органов дыхания фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, индуцируемая поглощением пылевых частиц, сопровождается генерацией активных форм кислорода. Фагоцитоз остается незавершенным, а продукция активных форм кислорода вызывает гибель клеток. Постоянная деструкция большого количества макрофагов, лейкоци-

тов может вызывать аутоиммунную реакцию на выделяющиеся высокомолекулярные белки и нуклеиновые кислоты [6].

При ХОБЛ профессиональной этиологии первоочередным условием качественной реабилитации является выведение больного из опасных условий труда для устранения контакта с пылевым фактором, а также назначение лечебно-профилактических мероприятий. Среди медикаментозных методов используется бронходилатационная, муколитическая, антиоксидантная и иммунокорректирующая терапии. При наличии обострения заболевания больным ХОБЛ назначают антибактериальные средства [7,8].

Цель работы – изучить отдельные показатели клеточного врожденного иммунитета у животных с моделью хронической обструктивной болезни легких после коррекции α -липоевой кислотой.

Материал и методы исследования

В работе было использовано 50 крыс. Все они были представлены самцами линии «Вистар» массой тела 200-250 грамм.

Развитие ХОБЛ у животных добивались путем интратрахеального введения 1 мл взвеси угольно-породной пыли (SiO_2 в концентрации 50,2% в 40% растворе этилового спирта) из расчета 50 мг на одну крысу. Формирование заболевания выполнялось в течение 49 дней. Для стимуляции аутоиммунных нарушений в 15, 34, 42 день в корень хвоста крысам вводили полный адьювант Фрейнда в количестве 0,5 мл, который содержал 0,5 мг БЦЖ. На 29 и 40 день вводили азатиоприн внутрь в дозе 50 мг/кг, а с 16 по 29 день и с 43 по 49 день вводили метилурацил ежедневно внутрь в дозе 0,2 г/кг с молоком [9].

Животные после развития ХОБЛ были распределены в 2 группы. 25 крысам опытной группы назначали α -липоевую кислоту («Альфа-липон»), растворенную в коровьем молоке. Доза препарата составляла 3,75 мг/кг в сутки. Прием производился внутрь 1 раз в сутки ежедневно в течение месяца. Остальные 25 крыс, которые составили группу сравнения, принимали молоко в аналогичном количестве без препарата α -липоевой кислоты.

По окончании курса лечения производили декапитацию животных стандартным методом и забирали кровь. Рассчитывали количество лейкоцитов, определяли лейкоцитарную формулу. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови животных определяли в тесте с культурой стафилококка штамма 209. При микроскопическом исследовании (считали не менее 200

клеток) проводили расчет фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН, процент клеток, вступивших в фагоцитоз) и фагоцитарное число через 30 и 90 минут инкубации при 37°C (ФЧ, среднее количество бактерий, расположенных внутриклеточно). Функциональную кислородозависимую активность лейкоцитов также исследовали в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ). При поглощении активированным нейтрофилом НСТ восстанавливается в диформаза, который в виде гранул, нерастворимых в воде и органических растворителях, откладывается внутри и на поверхности клеток. При микроскопии подсчитывали процент нейтрофилов содержащих диформаза, а также индекса активации нейтрофилов (ИАН) [10].

Все эксперименты на животных проводились согласно положениям Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986) [11].

При статистической обработке материала рассчитывали среднее значение ($\bar{X}$) и ошибку средней величины (m). Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Расчеты проводили с помощью лицензионных пакетов «Statistica 7» (Start Soft Rus) и «Stadia 6.1» («Информатика и компьютеры», Москва) [12, 13].

Полученные результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что по сравнению с результатами группы сравнения, у животных с моделью ХОБЛ, получавших в течение 1 месяца α -липоевую кислоту, были более низкие показатели относительного количества лимфоцитов ($68,60 \pm 0,61$ % против $70,56 \pm 0,46$ %; $p = 0,01$), палочкоядерных нейтрофилов ($2,0 \pm 0,82$ % против $5,0 \pm 0,75$ %; $p = 0,01$), моноцитов ($3,40 \pm 0,74$ % против $5,88 \pm 0,72$ %; $p = 0,02$). Относительное же количество сегментоядерных нейтрофилов после курса лечения, наоборот, было более высоким ($22,60 \pm 2,66$ % против $14,64 \pm 2,39$ %; $p = 0,03$).

При этом различия между двумя выделенными группами животных по таким показателям как общее количество лейкоцитов и процент эозинофилов были не достоверными ($p > 0,05$).

Изучение показателей фагоцитоза нейтрофилов крови у крыс показало улучшение этих показателей после коррекции α -липоевой кислотой. Так, через 30 минут выполнения методики показатели ФЧ₃₀ и ФАН₃₀ у интактных животных составили $3,01 \pm 0,74$ и

18,40±5,71 соответственно ($p=0,01$), а после лечения – 5,02±1,19 и 37,60±7,76 соответственно ($p<0,001$).

Аналогичные различия по фагоцитарной активности нейтрофилов между группами были характерны и по результатам учета методики спустя 90 минут инкубации. $\Phi\text{Ч}_{90}$ и ФАН_{90} в опытной группе равнялись значениям 5,82±0,95 и 47,00±8,01, а в группе сравнения – 3,41±0,68 и 28,12±4,81 ($p=0,04$ и $p=0,049$ соответственно).

Оценка функциональной активности нейтрофилов была выполнена также и с помощью НСТ-теста. Прием α -липоевой кислоты обусловил увеличение как количества нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму, так и показателей индекса активации нейтрофилов (ИАН) (соответственно 37,60±3,70 % и 0,70±0,10 против 25,88±3,59 % и 0,42±0,09 в группе сравнения; $p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно).

Таким образом, коррекция альфа-липоном приводит к увеличению фагоцитарной активности лейкоцитов крови, в том числе к кислородозависимому метаболизму, у животных с моделью ХОБЛ.

Выводы

1. Назначение α -липоевой кислоты животным с экспериментально вызванным ХОБЛ обуславливает снижение удельного веса в лейкоцитарной формуле лимфоцитов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов, а также увеличение процента сегментоядерных нейтрофилов ($p<0,05$).

2. На фоне приема α -липоевой кислоты у животных с ХОБЛ улучшаются показатели фагоцитарной активности лейкоцитов в тесте с культурой стафилококка штамма 209 и в методе с НСТ ($p<0,05$).

3. Полученные результаты целесообразно учитывать при назначении лечебно-профилактических мероприятий шахтерам с хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии.

Литература

1. Єрмакова О.В. Хронічні обструктивні захворювання легень у професійній патології / О. В. Єрмакова // Укр.журн. з проблем мед.праці. – 2010. – Т. 21, № 1. – С. 61-73.
2. Пиктушанская Т.Е. Оценка апостериорного профессионального риска шахтеров-угольщиков / Т. Е. Пиктушанская // Мед.труда и пром.экология. – 2009. - № 1. – С. 32-37.

3. Ветров С.Ф. О состоянии профессиональной заболеваемости и мерах по ее профилактике среди работников предприятий Донецкой Народной Республики / С. Ф. Ветров, К. В. Андрейченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 60-61.
4. Чеботарев А.Г. Характеристика рудничного аэрозоля и профессиональная легочная патология у рабочих высокомеханизированных шахт / А.Г. Чеботарев, И.Ю. Гибадулина / Мед.труда и пром.экология. – 2009. – № 7. – С. 7-12.
5. Comparison of plasma and intake levels of antioxidant nutrients in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy people in Taiwan: a case-control study / Y.C. Lin, T.C. Wu, P. Y. Chen [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 393-401.
6. Цитологические особенности респираторных отделов легких при хроническом воспалении / Г.Г. Кругликов, Л.М. Лихачева, В.Б. Суслов и др. / Вестник РГМУ. -2014. - № 3. – С. 52-57.
7. Ніколенко О.Ю. Епідеміологія, лікування та профілактика хронічних обструктивних захворювань легень у робітників вугільної промисловості (огляд) / О. Ю. Ніколенко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 231-236.
8. Decramer M. Treatment of COPD: the sooner the better? / M. Decramer, C.B. Cooper// Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 9. – P. 837-841.
9. Ніколенко О.Ю., Ніколенко В.Ю., Кудря А.В. Спосіб моделювання хронічного обструктивного захворювання легень // Деклараційний патент України №77399 МПК G0923/28. Пріорітет від 11.02.13р. Оп.бюл. № 3.
10. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.
11. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (Страсбург, 18 марта 1986 г.)
12. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко [и др.] // Донецк: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
13. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева // М. : ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 303 с.

Резюме

Ластков Д.О., Николенко О.Ю., Майлян Э.А., Костецкая Н.И., Смирнова З.В. Показатели иммунитета у животных с моделью хронической обструктивной болезни легких после коррекции альфа-липовой кислотой.

В работе было использовано 50 крыс. Все они были представлены самцами линии «Вистар» массой тела 200-250 грамм. Животные после развития ХОБЛ были распределены в 2 группы. 25 крысам опытной группы назнача-

ли α -липовую кислоту («Альфа-липон»), растворенную в коровьем молоке. Остальные 25 крыс, которые составили группу сравнения, принимали молоко в аналогичном количестве без препарата α -липовой кислоты. При применении альфа-липона в экспериментальной модели хронической обструктивной болезни легких наблюдалось улучшение показателей лейкоцитарной формулы, увеличение количества нейтрофилов, способных к кислородозависимому метаболизму в НСТ-тесте и индекса активности нейтрофилов ($p < 0,05$). Фагоцитарное число и фагоцитарная активность нейтрофилов через 30 и 90 минут увеличивались после коррекции альфа-липоном ($p < 0,05$). Полученные результаты целесообразно учитывать при назначении лечебно-профилактических мероприятий шахтерам с хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии.

Ключевые слова: экспериментальная модель, хроническая обструктивная болезнь легких, показатели иммунитета, коррекция, альфа-липон.

Summary

Lastkov D.O., Nikolenko O.Yu., Maylyan E.A., Kostetskaya N.I., Smirnova Z.V. *Immunity indicators in animals with a model of chronic obstructive pulmonary disease after correction with alpha-lipoic acid.*

Fifty rats were used in the work. They were all represented by male Wistar lines with a body weight of 200-250 grams. The animals were distributed into 2 groups after the development of COPD. 25 rats of the experimental group were administered α -lipoic acid ("Alpha-lipoic acid") dissolved in cow's milk. The other 25 rats in the comparison group received milk in a similar amount without α -lipoic acid. Administration of alpha-lipoin in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease resulted in improvement of the leukocytic formula, an increase in the number of neutrophils capable of oxygen-dependent metabolism in the NST test and the neutrophil activity index ($p < 0,05$). Phagocytic number and phagocytic activity of neutrophils increased after 30 and 90 minutes after correction with alpha-lipon ($p < 0,05$). It is expedient to consider the received results at prescription of treatment-and-prophylactic actions to miners with chronic obstructive pulmonary disease of professional etiology.

Key words: experimental model, chronic obstructive pulmonary disease, immunity indexes, correction, alpha-lipon.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.И. Лузин

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**КОМПРЕССИОННАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ ДЛЯ РАННЕГО
ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА ОПУХОЛИ
НА СОЧЕТАННУЮ ХИМИО-ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ
МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**

Х.А. Азаб, А.В. Торба, С.А. Азаб

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

Рак шейки матки является наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием в мире. Ежегодно умирает свыше 260 тысяч женщин, 88% из которых жили в развивающихся странах [1]. В настоящее время сочетанная химиолучевая терапия (ХРТ) считается стандартным вариантом лечения пациентов с местно распространенным раком шейки матки. Исследования показали, что ХРТ улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также снижает количество местных и отдаленных рецидивов, но за счет различной степени токсичности и заболеваемости [2–4]. Кроме того, из-за неоднородности опухоли маловероятно, что все виды рака будут одинаково реагировать на конкретную схему лечения [5]. Таким образом, успешное лечение, ведущее к лучшему результату при раке шейки матки, требует точной клинической оценки. В последний год все больше усилий было направлено на раннее выявление и прогностическую оценку патоморфоза опухоли, связанного с лечением [6].

Для оценки эффекта были введены несколько методов функциональной визуализации, такие как диффузионно-взвешенная (DW) магнитно-резонансная томография (МРТ), динамическая МРТ с усиленным контрастом (DCE), ¹⁸F-фтордезоксиглюкознопозитронно-эмиссионная томография (FDG-PET) [7–10]. Однако большинство этих технологий не используются в клинической практике из-за повышенной радиационной нагрузки, возможной нежелательной реакции на контрастное вещество, длительного времени сканирования и высокой стоимости, особенно для пациентов, которым требуется длительное наблюдение. Эти ограничения подчеркивают

необходимость в надежном, удобном и недорогом функциональном биомаркере для визуализации ответа опухоли на лечение.

Соноэластография - это хорошо зарекомендовавший себя метод визуализации, который может предоставить информацию об эластичности (жесткости) ткани, которая дополняет информацию о морфологии и кровоснабжении, предоставляемую обычными ультразвуковыми исследованиями [11]. Важным свойством ткани является ее внутренняя эластичность, которая изменяется под влиянием патологических процессов, таких как воспаление и новообразование. Различные исследовательские группы изучали соноэластографию для выявления рака и дифференциальной диагностики раков молочной железы, печени, щитовидной железы и простаты [12-15]. Установлено, что злокачественные ткани оказываются менее сжимаемыми, чем нормальные ткани при равной компрессии. Недавно для изучения нормальной и аномальной шейки матки использовалась соноэластография [16-19]. Несколько исследований показали потенциал соноэластографии в мониторинге и прогнозировании терапевтического ответа у пациентов после ХРТ [20, 21].

Целью этого исследования является изучение деформационной эластографии (КЭ) для мониторинга и раннего прогнозирования терапевтического ответа на ХРТ у пациентов с местно распространенным раком шейки матки. Таким образом, наше исследование было направлено на изучение возможности использования коэффициента деформации в качестве биомаркера визуализации для оценки раннего ответа через 1 или 2 недели после начала лечения у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки.

Материалы и методы исследования

В период с января 2015 года по июнь 2021 года мы проспективно изучили 47 пациентов с гистологически подтвержденным раком шейки матки, которым было назначено лечение ХРТ в Республиканском клинической онкологическом диспансере. Все пациенты были распределены в соответствии с критериями Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). Критерии включения в анализ были следующими: (1) возраст старше 21 года, (2) стадия IB-IV по классификации FIGO и (3) отсутствие в анамнезе химиотерапии или лучевой терапии.

ХРТ лечение. Все пациенты получали комбинацию лучевой терапии и химиотерапии. Лучевая терапия состояла из дистанцион-

ной лучевой терапии (ДЛТ) и внутриматочной брахитерапии с высокой мощностью дозы (ICR). ДЛТ проводилась на весь таз общей дозой 50 Гр (суточная доза 2 Гр 5 раз в неделю). ДЛТ сопровождалась сопутствующей химиотерапией: три-четыре цикла каждые 2 недели недаплатин ($40\text{--}60\text{ мг/м}^2$) плюс паклитаксел (80 мг/м^2) у 32 пациентов. ICR проводился два раза в неделю с дозой 5 Гр в точке А (6 раз, общая доза 30 Гр). Определение точки А соответствует рекомендации Американского общества брахитерапии [23]. Вся ХРТ для каждого пациента была завершена в течение 8 недель.

Оценка ответа на лечение. Реакция на ХРТ лечение определялась уменьшением продольного размера рака шейки матки с помощью МРТ до и сразу после завершения терапии. Все МРТ выполнялись с помощью 1,5-Т МРТ сканера с 16-канальной катушкой для тела с фазированной решеткой торса во время постановки диагноза и сразу после завершения терапии. Размеры опухоли оценивали на основе T2-взвешенных изображений в соответствии с соответствующими диффузионно-взвешенными изображениями, а также изображениями с максимальным контрастным усилением. Изменение размера опухоли рассчитывали согласно следующему уравнению: изменение размера опухоли (%) = (продольный размер до лечения) : (то же после лечения) $\times 100\%$. Клинические ответы были классифицированы с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1 по следующим 4 категориям: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD) и прогрессирующее заболевание (PD) [24]. CR определяется как отсутствие визуализации новообразования, PR как минимум на 30% уменьшение суммы диаметров рака, PD как минимум на 20% увеличение и SD как полное отсутствие изменения размеров (это - PR), увеличение опухоли - PD.

Визуализация и анализ компрессионной эластографии. Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациента для литотомии (с пустым мочевым пузырем). Одноразовый презерватив с гелем использовали для внутриматочного датчика, который осторожно вводили в передний свод влагалища. Все ультразвуковые данные были получены с одинаковыми настройками: глубина 5,0 см, 1 фокальная зона, карта 7 Гр, усиление -15, угол 121° , 3 постоянных, 2 усиления, 20 отклонений и 7 динамический контроль. Эти параметры оставались неизменным на протяжении всего исследования, чтобы обеспечить количественное ультразвуковое сравнение. Каждой па-

пациентке сначала было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование в В-режиме, и опухолевая ткань шейки матки была идентифицирована как образование с неоднородной эхогенностью и нерегулярными границами с нарушением цервикального канала. Было получено оптимальное полутонное изображение сагиттального вида по самому длинному диаметру опухоли. За сканированием в В-режиме следовало двухрежимное сканирование для эластографии в реальном времени с наложением информации с кодировкой цветов. Эластографические изображения были получены путем мягкого и ритмичного сжатия шейки матки с помощью ультразвукового датчика. На мониторе отображалось изображение двух панелей с обычным изображением в В-режиме слева и изображением эластографии справа. Информация об эластичности представлена в цвете: синий цвет указывает на более жесткую ткань, красный - на более мягкую ткань, а зеленый - на промежуточную жесткость.

Все изображения эластографии были проанализированы 2 опытными ультразвуковыми специалистами с опытом работы в гинекологии 12 и 15 лет. Коэффициент деформации использовался для количественной оценки разницы в деформации между раком шейки матки и нормальной параметриальной тканью. Индикатор нажатия в левой верхней части экрана использовался для оценки состояния сжатия в интересующей области (ROI) от минимального до максимального (уровни 1–6). Формы сигналов сжатия и релаксации были показаны в правом нижнем углу экрана. В то время как индикатор компрессии имел зеленый цвет при значении 5 или 6, а форма волны давления одновременно была на пике, изображения измерений и методов исследования сохранялись в цифровом виде. Чтобы вычислить коэффициент деформации, мы сначала обвели нормальную ткань параметрия на той же глубине рака шейки матки (точка А), затем вручную очертили весь параметрий (точка В), и коэффициент деформации был вычислен как A/B . Мы выполнили это три раза для каждого пациента с усреднением значений КД.

Статистический анализ. Клинические характеристики пациентов и опухолей были выражены в виде среднего и стандартного отклонения (SD). Тест Манна-Уитни использовался для сравнения разницы в стадии FIGO, гистологической степени и метастазах в лимфатических узлах между группами CR и PR. Сравнение среднего возраста и максимального диаметра опухоли между двумя группами проводи-

лось с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Повторный дисперсионный анализ (ANOVA) и непарный t-критерий Стьюдента были построены для множественных сравнений соотношений деформаций для группы CR и группы PR в каждый из четырёх избранных моментов времени. Двусторонний $p < 0,05$ считался статистически значимым. Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS версии 19.0 (SPSS Inc., США).

Полученные результаты и их обсуждение

Из 47 обследованных в этот анализ были включены 36 пациентов. Характеристики опухоли сведены в Таблицу 1.

Таблица 1

Характеристики опухоли

Характеристики	Количество пациентов (n = 36)
FIGO стадия	
IB	2 (5,6%)
IIA	4 (11,1%)
IIB	18 (50,0%)
IIIA	3 (8,3%)
IIIB	6 (16,7%)
IV	3 (8,3%)
Дифференцировка по гистологии	
Высокая	6 (16,7%)
Промежуточная	26 (72,2%)
Низкая (плохая)	4 (11,1%)
Гистологический тип	
Плоскоклеточная карцинома	36 (100%)
Метастазы в лимфатические узлы	
Да	24 (66,7%)
Нет	12 (33,3%)

Возрастной диапазон составлял 34–77 лет для группы CR и 31–67 лет для группы PR ($p = 0,131$). До лечения средняя максимальная длина опухоли составляла 35 ± 15 мм для группы CR и 42 ± 14 мм для группы PR ($p = 0,193$). Не было значимой разницы между группами CR и PR на стадии FIGO ($p = 0,453$), гистологической степени ($p = 0,359$) или лимфатических метастазах ($p = 0,621$). По результатам МРТ 25 (69,4%) пациентов были классифицированы как CR, 11 (30,6%) пациентов как PR, ни одного пациента как SD или PD.

Ультразвуковая эластография для оценки ответа на лечение. Таблица 2 суммирует средние отношения деформации опухолей у пациенток с полным и частичным ответом в каждый момент времени. Перед началом лечения группа CR и группа PR продемонстрировали аналогичную жесткость опухоли со средним коэффициентом деформации $3,92 \pm 0,98$ и $4,14 \pm 0,77$ соответственно. Коэффициенты деформации значительно различались между временными точками в группе CR ($F = 87,004$, $p < 0,001$) и группе PR ($F = 38,317$, $p < 0,001$), и разница между группами CR и PR оказалась значимой ($F = 7,203$, $p = 0,011$). Соотношение КД между группой CR и группой PR было значимым от 1 недели после начала лечения до завершения терапии (все $p < 0,05$). По сравнению с коэффициентами деформации до лечения (исходный уровень), найдено значительное снижение в группе CR наблюдалось от 1 недели после начала лечения до завершения терапии (все $p < 0,001$), однако в группе PR были обнаружены значительные различия, начиная со 2-ой недели до завершения терапии ($p = 0,001$, $p < 0,001$, соответственно), но отсутствие статистической значимости через 1 неделю ($p = 0,084$).

Таблица 2

Средние коэффициенты деформации опухолей у больных с полным и частичным ответом по четырем временным интервалам

Группы	Четыре временных точки исследования				Среднее	F (стат.)	P
	Pre Tx	Post T1	Post T2	Post T3			
CR	$3,92 \pm 0,98$	$3,07 \pm 0,77$	$2,59 \pm 0,64$	$1,89 \pm 0,34$	$2,87 \pm 1,03$	87,004	<0,001
PR	$4,14 \pm 0,77$	$3,74 \pm 0,63$	$3,13 \pm 0,47$	$2,74 \pm 0,56$	$3,42 \pm 0,82$	38,317	<0,001
сумма	$3,99 \pm 0,91$	$3,27 \pm 0,78$	$2,75 \pm 0,64$	$2,15 \pm 0,57$	$3,04 \pm 1,00$	91,723	<0,001
t	0,664	2,515	2,503	2,503	7,203	$(F = 2,922, P = 0,058)$	
p	0,511	0,017	0,017	< 0,001	0,011		

Примечание: CR полная ремиссия, PR частичная ремиссия, Pre Tx до начала лечения, Post T1 через 1 неделю после начала ХРТ, Post T2 через 2 недели во время лечения, Post T3 после окончания ХРТ/CCRT; F статистическое and P для основного эффекта ХРТ.

Обсуждение

Наше исследование показало, что компрессионная (деформационная) эластография может использоваться для мониторинга и прогнозирования терапевтического ответа на ХРТ у пациентов с раком шейки матки.

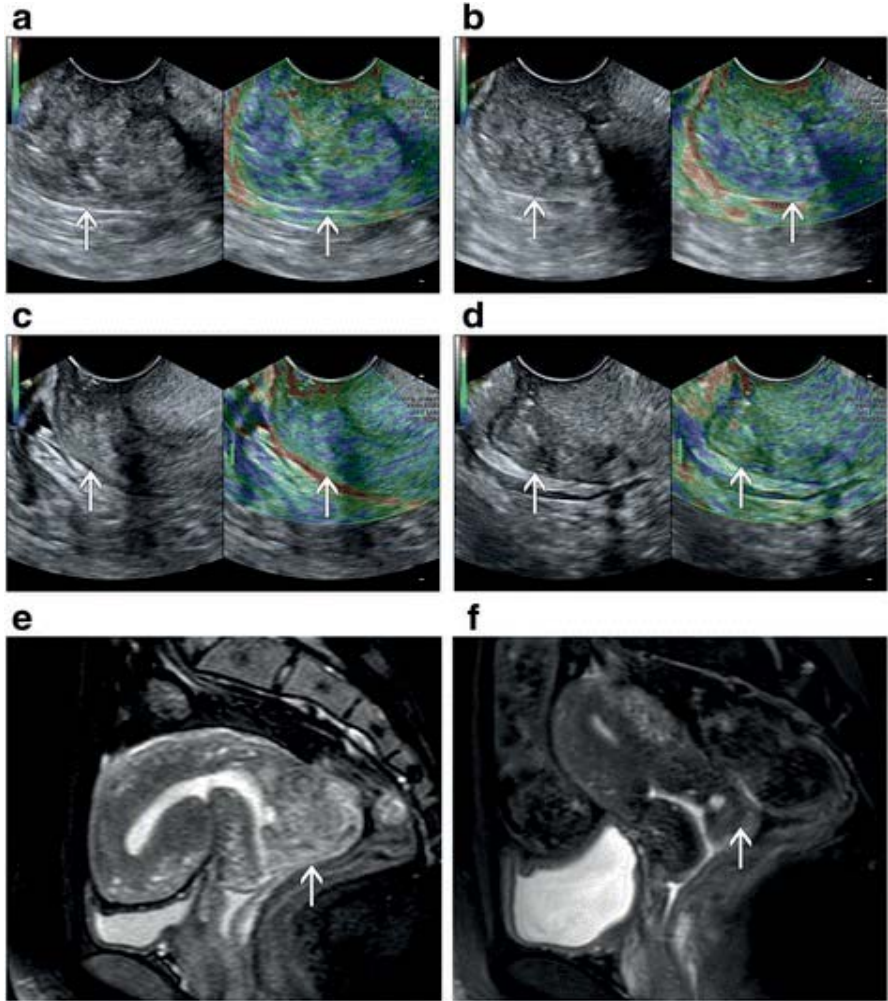


Рис. 1. Пациентка раком шейки матки (стадия IIA FIGO). Частичный ответ на ХРТ.

Примечание: а. Изображения в В-режиме и эластография показывают последовательное снижение коэффициента деформации при раке шейки матки (стрелка): 4,16 до терапии; б. 3,56 на 1 неделе во время ССРТ; в. КД = 3,07 на 2 неделе во время ХРТ; д. 2,73 после ХРТ; е. T2-взвешенные изображения – уменьшение максимального диаметра опухоли (стрелки): 3,3 см до лечения; ф. 1,2 см после лечения

Хорошо известно, что патоморфоз опухоли в ответ на ХРТ может проявляться изменениями в виде воспаления и фиброза стромальных клеток [25, 26], которые существенно изменяют биомеханические свойства опухолевых тканей. Рак шейки матки на эластограммах характеризовался снижением коэффициента деформации (КД), что указывает на снижение жесткости. Соотношения деформации выявили значительные различия между временными точками в группе CR ($F = 87,004$, $p < 0,001$) и группе PR ($F = 38,317$, $p < 0,001$), а разница между группами CR и PR показала значительную ($F = 7,203$, $p = 0,011$). Разница КД между группой CR и группой PR было значительным с 1 недели во время CCRT до завершения терапии (все $p < 0,05$). Более того, коэффициент деформации существенно снижался на 1-й неделе во время ХРТ для группы CR ($p < 0,001$) и на 2-й неделе для группы PR ($p = 0,001$).

В нашем исследовании коэффициент деформации рака шейки матки до лечения (среднее значение 3,99) соответствует опубликованным результатам (среднее значение 3,8) и значительно отличается от нормальных тканей шейки матки (среднее значение 1,2) [22]. Высокий коэффициент деформации рака шейки матки обусловлен повышенной клеточной пролиферацией, которая является важным фактором, влияющим на деформацию опухолевой ткани. В исследовании 55 пациентов с раком груди Hayashi et al. [27] исследовали жесткость опухоли после неоадьювантной химиотерапии и обнаружили, что относительно мягкие опухоли очень чувствительны к неоадьювантной химиотерапии и чаще демонстрируют полный патологический ответ по сравнению с твердыми опухолями. Однако в нашем исследовании исходные соотношения деформации существенно не различались между группами CR и PR, что согласуется с исследованием, описанным Rafaelsen et al. [20] и причина может быть связана с идентичным гистологическим типом. Кроме того, не было значительных различий в возрасте, размере опухоли, стадии FIGO, гистологической оценке и лимфатических метастазах между этими двумя группами. Следовательно, ответ на терапию, по-видимому, не коррелирует с исходным коэффициентом деформации, размером опухоли, возрастом пациента, стадией FIGO, гистологическими степенями или лимфатическими метастазами.

Из-за неоднородности опухоли в отношении радиочувствительности время оптимальной оценки терапевтического ответа на ХРТ

остается спорным. В последнее время несколько исследований были сосредоточены на раннем обнаружении ответа на химиолучевую терапию при раке шейки матки с использованием DW и DCE-MRI. Гарри и др. [28] сообщили, что коэффициенты диффузии опухоли после 2 недель ХРТ достоверно коррелировали с окончательным ответом опухоли, в то время как Liu et al. [29] установили значительную корреляцию с окончательными терапевтическими ответами через 4 недели после начала ХРТ. Более того, Park et al. [30] продемонстрировали, что коэффициент диффузии, константа переноса объема опухоли K (trans) и фракция внесосудистого внеклеточного объема рака шейки матки увеличивались уже через 1 неделю после начала ХРТ. На сегодняшний день роль ультразвуковой эластографии как предиктора терапевтического ответа была продемонстрирована на некоторых опухолях. Rafaelsen et al. считают, что эластография после двух недель химиолучевой терапии, по-видимому, содержит информацию о раннем прогнозировании ответа на лечение рака прямой кишки [20]. Однако исследование, проведенное Falou et al. [31] с помощью ультразвуковой эластографии предположили, что не было существенных изменений через 1 неделю после начала неoadъювантной химиотерапии у пациентов с раком молочной железы, в то время как было обнаружено, что не ответившие и отвечающие на лечение сильно различались через 4 недели после начала лечения для усредненных соотношений деформаций. В нашей серии соотношение деформаций для группы CR и группы PR было значимым через 1 неделю после начала лечения ($p < 0,05$). Более того, соотношение КД показало значительное снижение после 1 недели ХРТ в группе CR. Эти результаты можно объяснить тем, что при эффективном лечении опухоль, уменьшаясь, становится менее жесткой в результате уменьшения клеточной пролиферации и умеренной индукции апоптоза, который изменяет ее структуру и биомеханические свойства, что приводит к увеличению деформации опухоли и снижению коэффициента деформации. Взятые в совокупности, эти результаты позволяют предположить, что КЭ может использоваться в качестве биомаркера для оценки раннего терапевтического ответа.

При успешной терапии ответами на лечение являются некроз опухолевых клеток, апоптоз и лизис, что приводит к снижению жесткости опухоли. После завершения терапии наши результаты показали, что соотношение деформации в группах CR и PR значительно снизилось (оба $p < 0,001$), что коррелировало с клинической оценкой. Эти результаты открывают путь для клинического применения

визуализации деформационной эластографии в мониторинге ХРТ рака шейки матки, что ранее было отмечено Sun et al. [18].

Размер опухоли - один из важнейших прогностических факторов рака шейки матки [32]. Обладая превосходным контрастным разрешением мягких тканей, МРТ демонстрирует высокую точность (70%) для определения размера опухоли [33] и считается надежным методом, настоятельно рекомендованным RECIST 1.1 для последующего наблюдения при определении размера опухоли после нехирургического лечения [24]. Винсент и др. продемонстрировали, что чувствительность МРТ при оценке остаточной опухоли составляла 80% при раке шейки матки стадии IB2 / II после CCRT [34]. Проспективное исследование рака шейки матки показало, что скорость регрессии опухоли, изученная во время проведения лучевой терапии, имела лучший прогнозируемый результат для местного контроля (84%) и выживаемость без рецидива (63%) [35].

Выводы

1. Это исследование демонстрирует возможность использования изображений компрессионной (деформационной) эластографии (КЭ) для мониторинга реакции на лечение рака шейки матки во время ХРТ.

2. Кроме того, значительное снижение коэффициентов деформации после 1 недели лечения для группы CR указывает на ее потенциальную роль в качестве раннего предиктора ответа на лечение.

3. В будущих клинических исследованиях с усовершенствованием методов эластографии будут разработаны надежные биомаркеры для визуализации, чтобы быстро скорректировать неэффективную терапию.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed 25 Apr 2014.

2. Mabuchi S, Ugaki H, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Yada-Hashimoto N, et al. Concurrent weekly nedaplatin, external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in patients with FIGO stage IIIb cervical cancer: a comparison with a cohort treated by radiotherapy alone. *Gynecol Obstet Investig.* 2010;**69**(4):224–232. doi: 10.1159/000273207.

3. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;**20**(3):CD002225.

4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemo-radiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;**26**(35):5802–5812. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368.
5. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Franko AJ, Pearcey RG. Intratumoral heterogeneity as a confounding factor in clonogenic assays for tumour radioresponsiveness. *Radiother Oncol*. 1996; **39**(2):145–153. doi: 10.1016/0167-8140(96)01719-7.
6. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK. Fung-Kee-Fung M; Gynecology cancer disease site group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;**114**(3):528–535. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.001.
7. Kuang F, Yan Z, Wang J, Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn Reson Imaging*. 2014;**32**(4):342–349. doi: 10.1016/j.mri.2013.12.007.
8. Kim JH, Kim CK, Park BK, Park SY, Huh SJ, Kim B. Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemo-radiotherapy. *Eur Radiol*. 2012;**22**(11):2533–2539. doi: 10.1007/s00330-012-2504-4.
9. Choi J, Kim HJ, Jeong YH, Lee JH, Cho A, Yun M, et al. The role of (18)F-FDG PET/CT in assessing therapy response in cervix cancer after concurrent Chemoradiation therapy. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;**48**(2):130–136. doi: 10.1007/s13139-013-0248-y.
10. Kim HS, Kim CK, Park BK, Huh SJ, Kim B. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemo-radiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2013;**37**(1):187–193. doi: 10.1002/jmri.23804.
11. Zaleska-dorobisz U, Kaczorowski K, Pawluś A, Puchalska A, Inglot M. Ultrasound Elastography-review of techniques and its clinical applications. *Adv Clin Exp Med*. 2014;**23**(4):645–655. doi: 10.17219/acem/26301.
12. Chang JM, Won JK, Lee KB, Park IA, Yi A, Moon WK. Comparison of shear-wave and strain ultrasound Elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;**201**(2):W347–W356. doi: 10.2214/AJR.12.10416.
13. Cho SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of focal solid hepatic lesions: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*. 2010;**36**(2):202–208. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.10.009.
14. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2014;**33**(3):495–502. doi: 10.7863/ultra.33.3.495.
15. Xu G, Feng L, Yao M, Wu J, Guo L, Yao X, et al. A new 5-grading score in the diagnosis of prostate cancer with real-time elastography. *Int J Clin Exp*

Pathol. 2014;**7**(7):4128–4135.

16. Thomas A. Imaging of the cervix using sonoelastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;**28**(3):356–357. doi: 10.1002/uog.3813.

17. Thomas A, Klimmel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Acad Radiol.* 2007;**14**(4):193–200. doi: 10.1016/j.acra.2006.11.010.

18. Sun LT, Ning CP, Liu YJ, Wang ZZ, Wang LD, Kong XC, et al. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol.* 2012;**81**(8):e888–e892. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025.

19. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *J Ultrasound Med.* 2014;**33**(4):667–671. doi: 10.7863/ultra.33.4.667.

20. Rafaelsen SR, Vagn-Hansen C, Sørensen T, Lindebjerg J, Pløen J, Jakobsen A. Ultrasound elastography in patients with rectal cancer treated with chemoradiation. *Eur J Radiol.* 2013;**82**(6):913–917. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.030.

21. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Katayama K, Hosoki T, Takami M, et al. Alteration of strain ratio evaluated by transabdominal ultrasound elastography may predict the efficacy of preoperative chemoradiation performed for pancreatic ductal carcinoma: preliminary results. *Hepato-Gastroenterology.* 2014;**61**(130):480–483.

22. Mabuchi S, Sasano T, Kuroda H, Takahashi R, Nakagawa S, Kimura T. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. *J Med Ultrasonics.* 2015;**42**(3):379–385. doi: 10.1007/s10396-015-0616-6.

23. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;**48**(1):201–211. doi: 10.1016/S0360-3016(00)00497-1.

24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;**45**(2):228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

25. Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes-bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;**4**(11):839–849. doi: 10.1038/nrc1477.

26. Schedin P, O'Brien J, Rudolph M, Stein T, Borges V. Microenvironment of the involuting mammary gland mediates mammary cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;**12**(1):71–82. doi: 10.1007/s10911-007-9039-3.

27. Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, Fujiwara S, Yamamoto S, Tomita S, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;**19**(9):3042–3049. doi: 10.1245/s10434-012-2343-1.

28. Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, Parkin DE. Diffusion-weighted magnetic

resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;**111**(2):213–220.

29. Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Zhao X, Li Y. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin Radiol*. 2009;**64**(11):1067–1074. doi: 10.1016/j.crad.2009.07.010.

30. Park JJ, Kim CK, Park SY, Simonetti AW, Kim E, Park BK, et al. Assessment of early response to concurrent chemo-radiotherapy in cervical cancer: value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging*. 2014;**32**(8):993–1000. doi: 10.1016/j.mri.2014.05.009.

31. Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, Sofroni E, Papanicolaou N, Iradji S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography. *Transl Oncol*. 2013;**6**(1):17–24. doi: 10.1593/tlo.12412.

32. Noordhuis MG, Eijssink JJ, Roossink F, de Graeff P, Pras E, Schuuring E, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;**79**(2):325–334. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.043.

33. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology*. 1988;**166**(3):623–631. doi: 10.1148/radiology.166.3.3340756.

34. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy. *Cancer*. 2008;**113**(8):2158–2165. doi: 10.1002/cncr.23817.

35. Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, et al. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;**52**(1):14–22. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01808-9.

Резюме

Азаб Х.А., Торба А.В., Азаб С.А. Компрессионная эластография для раннего выявления и прогнозирования ответа опухоли на сочетанную химио-лучевую терапию при местно распространенном раке шейки матки.

Целью исследования было изучить возможности визуализации компрессионной (деформационной) эластографии (КЭ) для раннего выявления и прогнозирования ответа на лечение у пациентов, получающих химио-лучевую терапию (ХЛТ) по поводу местно распространенного рака шейки матки. 47 пациентов с местно распространенным раком шейки матки лечили ХЛТ. КЭ у них проводили в четырёх временных интервалах. Ответ на лечение оценивали с помощью МРТ во время постановки диагноза и сразу после ХЛТ у 36 пациенток. На основании результатов МРТ результат лечения характеризовался как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD) и прогрессирующее заболевание (PD). Было рассчитано соотношение деформации нормальной па-

раметриальной ткани к опухоли шейки матки и проведено сравнение с результатом лечения. Из 47 пациентов в анализ были включены 36 пациентов, которые прошли все 4 этапа обследования: 25 были классифицированы как CR, 11 как PR и 0 в группах SD / PD. Отношения деформации (КД) значительно различались между временными точками как в группе CR ($F = 87,004$, $p < 0,001$), так и в группе PR ($F = 38,317$, $p < 0,001$) в группах CR и PR ($F = 7,203$ $p = 0,011$). Коэффициенты деформации (КД) в группе CR значительно различались через 1 неделю после начала лечения от группы PR ($p < 0,05$). По сравнению с исходным уровнем, значительное снижение в группе CR наблюдалось на 1-й, 2-й неделе и после лечения ($p < 0,001$), в то время как значительное снижение в группе PR было показано на 2-й неделе и после лечения (оба $p < 0,05$), но не на 1-й неделе во время ХРТ ($p = 0,084$). Итак, исследование продемонстрировало возможности визуализации для мониторинга и раннего прогнозирования ответа опухоли с помощью КЭ (деформационной эластографии) после ХРТ.

Ключевые слова: эластография, опухолевый ответ, рак шейки матки, сочетанная химио-лучевая терапия.

Summary

Azab Kh.A., Torba A.V., Azab S.A. *Compression elastography for early detection and prediction of tumor response to combined chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer.*

To study the possibilities of compression (deformation) elastography (CE) for early detection and prediction of response to treatment in patients receiving chemoradiation therapy (HRT) for locally advanced cervical cancer. 47 patients with locally advanced cervical cancer were treated with HRT. CE was performed at four time intervals: before therapy (baseline), week 1 and week 2 during HRT, and immediately after HRT. Treatment response was assessed at the time of diagnosis and immediately after HRT in 36 patients. Based on the results, the treatment outcome was characterized as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). The ratio of deformation of normal parametrial tissue to cervical tumor was calculated and compared with the result of treatment. Of the 47 patients, 36 patients were included in the analysis who completed all 4 stages of the examination: 25 were classified as CR, 11 as PR and 0 in the SD/PD groups. Strain ratios differed significantly between time points both in the CR group ($F = 87.004$, $p < 0.001$) and in the PR group ($F = 38.317$, $p < 0.001$) in the CR and PR groups ($F = 7.203$ $p = 0.011$). Strain ratios in the CR group were significantly different at 1 week after initiation of treatment from the PR group ($p < 0.05$). Compared to baseline, a significant decrease in the CR group was observed at 1, 2 weeks and after treatment ($p < 0.001$), while a significant decrease in the PR group was shown at 2 weeks and after treatment (both $p < 0.05$), but not at week 1 during HRT ($p = 0.084$). Conclusion. We conducted a prospective longitudinal study to assess tumor response in women receiving HRT for cervical cancer. This study demonstrated imaging capabilities for monitoring and early prediction of tumor response using CE (deformation elastography) after HRT.

Key words: elastography, tumor response, cervical cancer, combined chemoradiation therapy.

Рецензент: д.мед.н., профессор Л.А. Шкондин

**ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СТРЕССОВ НА
ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****О.А. Бобык***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая
больница» ЛНР***Введение**

В современных публикациях под понятием ментального (психического, духовного) здоровья понимают успешное выполнение психических функций, следствием которого является продуктивная профессиональная и социальная деятельность, установление взаимоотношений с другими людьми, способность адаптироваться к изменениям и справляться с обычными жизненными стрессами [1].

Уровень психического здоровья определяется сочетанным действием многочисленных социальных, психологических, экологических, биологических и других факторов. Огромное значение в современных условиях приобретает действие стрессов. Доктор Стивен Хобфолл из Американской психологической ассоциации отметил, что со стрессом связано развитие практически всех соматических и психических заболеваний. Он является первопричиной большинства патологий, оказывая влияние как на генетическую составляющую, так и на организм в целом [2].

Целью данной статьи является изучение действия стрессовых факторов на психику населения, что особенно актуально в современных условиях на фоне боевых действий в Луганской и Донецкой Народных Республиках и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Появление понятия стресс связано работами канадского физиолога Ганса Селье по общему адаптационному синдрому. Он определял стресс как совокупность неспецифических (т.е. независящих от природы действующего фактора) адаптационных защитных реакций организма на любое предъявляемое к нему требование. По мнению Селье, сам стресс является необходимым в жизни каж-

дого человека и, в определенных пределах, оказывает положительное влияние на жизнедеятельность организма (эустресс). Однако, более сильные и длительные переживания, превышающие порог восприятия стресса (дистресс), могут привести к значительным функциональным изменениям и впоследствии к развитию патологических состояний. Дистресс может вызываться многочисленными ситуациями, к которым относятся все сильные физические и нервно-психические перегрузки: тяжелые условия работы, охлаждение или перегрев, гипоксия, различные заболевания, операции, травмы, внезапный испуг, семейные проблемы и прочие.

Развитие психических и соматических симптомов при действии стрессов связано с нарушением работы лимбико-диэнцефальных структур головного мозга, включающих: кору лобных долей, комиссуры мозга, полосатое тело, амигдаллярный комплекс, гиппокамп, диэнцефальные отделы, гипоталамус и гипофиз. Данные структуры регулируют практически весь спектр эмоций: настроение, чувства, эмоциональные реакции и состояния, а также вегетативную и эндокринную регуляцию органов и систем и вербальную память. При действии стрессовых факторов происходит чрезмерная стимуляция лимбико-диэнцефальной системы, нарушается согласованная работа основных ее составляющих, что приводит к различным нейротрансмиттерным и гормональным изменениям, которые по принципу обратной отрицательной связи усугубляют уже имеющиеся нарушения. В частности, определяется повышенный уровень кортизола, что является следствием чрезмерного образования в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг-фактора и выработки гипофизом адренокортикотропного гормона. Несколько меньшую роль играют нарушения выработки соматотропных, тиреотропных, гонадотропных гормонов. Так же отмечаются изменения в нейротрансмиттерных системах, обеспечивающих нормальное эмоциональное реагирование. Происходит снижение уровня серотонина, дофамина, норадреналина, нарушение работы ГАМКергической системы [3].

Клиническая картина расстройств, возникающих в связи со стрессом, крайне разнообразна. Эмоциональный дистресс может привести к формированию психогений или стать провоцирующим фактором в развитии расстройств психотического уровня. Из психогений под влиянием стресса чаще всего описано развитие

неврозов, реактивных психозов, психосоматических заболеваний и посттравматического стрессового расстройства [4].

В современных условиях, в связи со значительным количеством лиц, пострадавших вследствие вооруженного противостояния в Донецкой и Луганской Народных Республиках, актуальной становится проблема боевого стресса. Данный вид стресса представляет собой многоуровневый адаптационный процесс в условиях боевой обстановки, сопровождаемый напряжением механизмов саморегуляции и закреплением специфических приспособительных психофизиологических изменений. К боевому стрессу относится множество ситуаций, возникающих в период военного конфликта: участие в боевых действиях, смерть близких, потеря жилья, попадание в плен в качестве заложника, переезд в другую страну, расставание с родственниками, изменение образа жизни и прочие. Данные ситуации могут сопровождаться нормальной реакцией горя, которая возникает в процессе адаптации личности к жизни без значимого индивида или объекта. Длительность реакции горя, как правило, не превышает 6 месяцев, а социальная активность и продуктивность восстанавливаются в течение нескольких недель [5]. Однако в большинстве случаев действие боевых стрессов приводит к развитию психических расстройств с закономерной клинической структурой и динамикой. Психические расстройства могут проявляться не только в виде острой реакции на стресс, при непосредственном его воздействии, но и в более отдаленные периоды в виде формирования хронических психических заболеваний. Наиболее часто встречаются тревожно-депрессивное, посттравматическое стрессовое расстройство, хроническое расстройство личности, психосоматические заболевания и прочие состояния, сопровождающиеся нарушением социальной адаптации [6]. Так же стрессовые факторы могут обострить уже имеющиеся хронические психические болезни. В исследовании, проведенном на базе городской психиатрической больницы №1 города Донецка с 2015 по 2019 год среди 841 пациента амбулаторной и стационарной сети, было выявлено, что хронический стресс военного времени на Донбассе является главным фактором риска и основной причиной возникновения или обострения психических расстройств, увеличения сроков длительности лечения, утяжеления психотической симптоматики, увеличения среднесуточных дозировок лекарственных препаратов назначаемых пациентам, ухудшения клинического прогноза болез-

ни, с последующим формированием нейрокогнитивной дефицитарной симптоматики, и как следствие, выходом на инвалидность [7; 8; 9].

Аналогичные данные были получены при ранее проведенных исследованиях в других странах в зоне военных конфликтов. Так, в исследованиях, проведенных в Боснии и Герцеговине было выявлено значительное увеличение обращений в больницы по поводу психических и психосоматических нарушений, связанных с действием стрессовых факторов в период военных действий. Распространенность невротических расстройств выросла на 40%, психотических - на 20% [26].

Согласно исследованиям, проводившимся в Республике Конго, было выявлено, что психотравмирующие события войны не только повышали риск развития психических расстройств, но и влияли на когнитивное и психосоциальное функционирование пострадавших [27].

При исследовании мирного населения, подвергшегося боевым действиям в Чечне, было описано большое количество случаев посттравматического стрессового расстройства: из 91,2% выявленных психических расстройств, связанных с боевым стрессом, 58,2% приходилось на данную патологию. Причем, в 90,8% случаев происходила трансформация посттравматического стрессового расстройства в аффективные, соматизированные расстройства или хроническое изменение личности [10].

При обследовании 1100 женщин-беженцев из северного Ирака, подвергшихся насилию со стороны Исламского государства Ирака и Леванта (ИГИЛ), были выявлены инсомнические нарушения с ночными кошмарами, тревога, навязчивые воспоминания, избегание связанных с травмой раздражителей, депрессивные симптомы, панические атаки, беспокойство по поводу членов семей, оставшихся на территории боевых действий, а также высокий уровень сомато-вегетативных проявлений [28].

Военные конфликты так же оказывают негативное влияние на психику детей. Многочисленные исследования свидетельствуют, что зависимость от взрослых, эмоциональная незрелость, а также резкая смена привычной среды могут послужить причиной развития психической патологии, часто приобретающей у детей хроническую форму или имеющей отдаленные последствия во взрослой жизни [11; 12]. Согласно проведенному исследованию по влиянию стресса на психоэмоциональную сферу и когнитивные функции детей 7-9

лет, находившихся в зоне военного конфликта на Донбассе, наличие хронического стресса отмечалось у 100% детей, средняя и тяжелая степень выраженности стресса отмечалась у 63% обследуемых. Так же у детей отмечалась высокая частота тревоги, страха и когнитивные нарушения [13]. При обследовании 605 чеченских детей переселенцев, в возрасте от 6 до 15 лет, переживших военные события дважды, у большинства были выявлены симптомы посттравматического стрессового расстройства, сопровождавшегося депрессивными симптомами, симптомами «вторжения» и «избегания», гипербдительностью, раздражительностью, вспышками гнева, агрессивностью; реже наблюдались психогенный энурез, тики, гиперактивность [14]. У детей, вывезенных из Ирака и Сирии, влияние боевого стресса осложнилось нахождением в общих тюремных камерах вместе с осужденными за связь с группировкой ИГИЛ матерями. Такие факторы, как ограничение свободы, отсутствие обучения, редкие прогулки на свежем воздухе, крайне однообразное питание оказали негативное влияние на физическое и психическое состояние детей [15]. Кроме того, некоторые дети из Ирака и Сирии проходили специфическую физическую подготовку с последующим участием в актах насилия и жестокого обращения, что так же значительно повлияло на их психическое состояние и сформировало личностные изменения в виде легко возникающей агрессии к окружающим, импульсивности, игнорирования социальных норм.

Согласно данным многочисленных исследований боевого стресса, большое значение приобретает максимально раннее выявление у пострадавших психических нарушений, поскольку долгосрочные последствия военных событий могут быть более тяжелыми, чем острые.

Поэтому важными являются все виды профилактики данных расстройств и их своевременная и полноценная реабилитация.

С 2019 года еще одним значимым стрессовым фактором для всего мирового сообщества стало распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 [29]. Согласно исследованию, проведенному сотрудниками национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, в котором участвовало 1957 человек, пандемия повлекла за собой «вторую эпидемию» негативных психологических эффектов [16]. По данным исследования, повышенный уровень стресса был связан с соблюдением самоизоляции, социальным дистанцированием и применением антисептиков. Одним из стрессовых факторов также стал страх за жизнь и здоровье близких.

В исследовании, опубликованном в медицинском журнале «The Lancet» в 2020 году [30], было изучено влияние социальной изоляции на психику людей. Исследователи сделали выводы, что длительная изоляция способна привести к повышению уровня тревоги, инсомническим, депрессивным и посттравматическому стрессовому расстройству.

Согласно исследованию, проведенному среди студентов Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова в 2021 году [17; 18], у четверти исследуемых студентов наблюдалась актуализация тревожных симптомов и ощущения трудностей в поддержании режима ограничений в условиях пандемии.

По данным исследования, проведенного Американской психиатрической ассоциацией, по влиянию на психику событий, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции, почти у половины опрошенных респондентов испытываемая тревога достигала высокого уровня, при этом 40% опасались, что они сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть [31; 32].

Зарубежные исследователи уделяли внимание изучению влияния вынужденной изоляции на психику людей пожилого возраста. Исследование американских ученых, опубликованное в The Journal of Gerontology [33] доказало, что поддержание прочных родственных связей способствует уменьшению стрессовых воздействий на психику пожилых людей в период пандемии. Поэтому, необходимым является поддержание социальной активности и родственных связей аудиовизуальным контактом: общение по телефону, видеосвязи и прочее.

Кроме тревоги, в условиях пандемии COVID-19 отмечается высокий уровень депрессивных симптомов [19; 20; 21]: снижение настроения, плаксивость, замкнутость, раздражительность, неспособность получать удовольствие от чего-либо, чувство вины, одиночества или беспомощности. В зарубежных исследованиях описан большой процент респондентов, отмечающих у себя подавленность из-за социальной изоляции [22], изменения образа жизни, отсутствия возможности для предпочитаемого ранее вида деятельности или отдыха, спортивных мероприятий [34; 35; 36; 37]. В связи со страхом смерти от инфекции, социальной изоляцией, семейными проблемами, искаженным информационным потоком, могут наблюдаться суицидальные мысли [23]. Согласно методическим рекомендациям специалистов НМИЦ психиатрии

и наркологии им.В.П. Сербского [24], в группе суицидального риска также находятся люди, потерявшие работу или испытывающие финансовые трудности вследствие пандемии.

В нескольких исследованиях выявлены связи оценки переживаемых трудностей и аффективных симптомов с частотой просмотра новостей, субъективно воспринимаемой интенсивности потока информации, а также её полезности [25; 38; 39]. Согласно официальному сообщению ВОЗ [40], было доказано, что усилению тревоги в период пандемии значительно способствуют информационные потоки. Поэтому, большое значение приобретают источники получения информации и ее качество. Исследование, проведенное среди учащихся и сотрудников медицинского вуза в Казахстане [37] обнаружило большой процент лиц с проблемным восприятием социальной изоляции и высоким уровнем тревоги среди тех, кто черпал информацию в сети интернет. Данное исследование подтвердило результаты, полученные при оценке роли чрезмерного использования социальных сетей в усилении тревожных расстройств у жителей Китая во время пандемии [38]. По рекомендации ВОЗ, для профилактики излишнего стресса в период пандемии следует просматривать обновления информации не чаще 2 раз в сутки, при этом уделять внимание качеству новостных источников.

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод о значительном влиянии различных стрессовых факторов на психическое здоровье, что особенно актуально в настоящее время, на фоне боевых действий в Луганской и Донецкой Народных Республиках и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Поэтому, одной из самых актуальных проблем психогигиены является повышение стрессоустойчивости населения к действию постоянно присутствующих негативных психосоциальных факторов. Так же большое значение приобретает профилактика психических расстройств, связанных с психотравмирующими событиями, с целью предотвращения хронической психической патологии и специфических изменений личности.

Литература

1. Абрамян С.К. Толкование понятия «психическое здоровье» в современной науке // *Актуальные проблемы современной науки*. - 2014. - № 3. - С. 55-59.
2. Котикович Ю.С. Стресс: влияние на состояние здоровья // *Український медичний часопис*. - 2015. - № 3. - С. 55-60.

3. Кутько И.И., Рачкаускас Г.С., Линев А.Н. Стресс и психическое здоровье (психопатология и психосоматика психогенного дистресса) // *Новости медицины и фармации*. - 2013. - № 3. - С. 37-45.

4. Мартынихин И.А., Незнанов Н.Г. Особенности диагностики генерализованного тревожного расстройства российскими психиатрами: результаты исследования с использованием оценки кратких клинических описаний // *Современная терапия психических расстройств*. - 2018. - № 4. - С.51-56.

5. Кутько И.И., Панченко О.А., Линев А.Н. Посттравматическое стрессовое расстройство у перенесших вооруженный конфликт. Клиническая динамика, диагностика, лечение и реабилитация // *Український медичний часопис*. - 2016. - №1. - С 24-29.

6. Дмитриева Т.Б. Психиатрия: национальное руководство / Москва: ГЭОТАР-медиа, 2014.-1000 с.

7. Евтушенко Е.И. Особенности возникновения и распространенности психических расстройств среди населения военного региона // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. - 2021.- Т 25. - № 2. - С 185-187.

8. Абрамов В.А., Абрамов А.В. Критерии выздоровления при психических расстройствах: системный подход // *Материалы второй международной научно-практической online-конференции «Инновационные перспективы Донбасс»*. -Донецк, 2020. - С.555.

9. Эпидемиология и детерминизм психических расстройств населения урбанизированного региона: монография / В.И Агарков, Е.И. Евтушенко, О.Г Студзинский., И.В. Коктышев. - Донецк: Донпринт, 2013. - 312 с.

10. Идрисов К.А. Динамика посттравматических стрессовых расстройств у гражданских лиц, переживших угрозу жизни в зоне локального военного конфликта: автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2002. - 184 с.

11. Еремина Л.Ю. Система социально-психологической работы с детьми, переживающими последствия чрезвычайных ситуаций // *Системная психология и социология*. - 2011. - № 4. - С. 61-71.

12. Портнова А.А. Особенности клинических проявлений посттравматического стрессового расстройства у детей // *Психиатрия чрезвычайных ситуаций: руководство*. - Т. 1., 2-е изд. исправ. и доп. / Под ред. проф. З.И. Кекелидзе М.: ГНЦ ССП имени В.П. Сербского, 2011. - С. - 248-275.

13. Стресс у детей и подростков – проблема сегодняшнего дня / И.Н Захарова, И.Б Еришова, Т.М Творогова, Ю.Г Глушко // *Медицинский Совет*. - 2021. - № 1. - С.237-246.

14. Ахмедова Х.Б. Эрготерапия детей-беженцев с посттравматическими стрессовыми расстройствами // *Московский психотерапевтический журнал*. - 2001. - № 4. - С. 196-205.

15.Захарова Н.М., Милехина А.В. Особенности психических и поведенческих нарушений у детей, освобожденных из иракской тюрьмы // *Психоло-*

гия и право. - 2019. - Т. 9. - № 4. - С. 225 -235.

16. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19 / М.Ю. Сорокин, Е.Д. Касьянов, Г.В. Рукавишников, О.В. Макаревич, Н.Г. Незнанов, Н.Б. Лутова, Г.Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2020. - №2. - С. 87-94.

17. Николаева А.Ю. Тревожность и восприятие мира студентов в условиях пандемии COVID-19 // Материалы междунар. науч. конф студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021». - Москва, 2021. - С. 5-7.

18. Опросник реакции на пандемию. [Электронный ресурс] URL: <https://onlinetestpa.d.com/ru/test/247436-oprosnik-reakcii-na-pandemiyu> (дата обращения 05.06.2021).

19. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2020. - 12(6). - С 4-10.

20. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2020. - 120(5). - С. 7-15.

21. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса // Вестник РГМУ. - 2020. - № 3. - С.15-22.

22. Ермасов Е. В. Психологический стресс в условиях изоляции // Развитие личности. - 2009. - № 2. - С. 84-99.

23. Лозовская Л.А. Психические расстройства в период пандемии COVID-19 // Психологическая газета. [Электронный ресурс] URL: <https://https://psy.su/feed/8819/>(дата обращения: 05.06.2021).

24. Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19: методические указания / И.Н. Агамагомедова, Г.С. Банников, К.Л. Кесян, В.В. Крюков, Л.Е. Пищикова, Д.А. Полянский, П.А. Понизовский, А.Б. Шмуклер, С.В. Шпорт. - М.: НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2020. - 9 с.

25. Прилуцкая М.В., Гржибовский А.М. Восприятие чрезвычайного положения в связи с коронавирусной инфекцией учащимися и сотрудниками медицинского вуза в Казахстане // Экология человека. - 2020. - № 6. [Электронный ресурс] http://www.nsmi.ru/human_ecology/chitat (дата обращения: 06.06.2021).

26. Loga S. Psychosocial research during the war in Sarajevo // Med Arh. - 1999. - Vol. 53(3). - P. 139-144.

27. PTSD symptom severity relates to cognitive and psychosocial dysfunctioning - a study with Congolese refugees in Uganda / Ainamani H.E., Elbert T., Olema D.K., Hecker T. // Eur J Psychotraumatol. - 2017. - Vol. 8(1) [Электронный ресурс] doi: 10.1080/20008198.2017.1283086. (дата обращения: 30.06.2021).

28. Rometsch-Ogioun E. Psychological Burden in Female, Iraqi Refugees Who Suffered Extreme Violence by the "Islamic State": The Perspective of Care Providers // *Front Psychiatry*. - 2018. - Vol. 8(9). - Pp. 562-571.

29. Asmundson GJG, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: what all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know // *Journal of Anxiety Disorders*. - 2020. - №71. - Pp. 102- 112.

30. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / Rebecca K. Webster, PhD; Louise E. Smith, PhD; Lisa Woodland, MSc; Prof Simon Wessely, FMedSci; Prof Neil Greenberg, FRCPsych; Gideon James Rubin, PhD // *Lancet*. - 2020. - № 395. - Pp. 912-920.

31. Schwartz BJ. New APA survey on public anxiety over COVID-19. High Anxiety in America Over COVID-19 // *Medscape*. - № 5. - 2020. - Pp. 102-117.

32. Statement on the second meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization (WHO). - 2020. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/news-room/detail/> (дата обращения 30.06.21).

33. The Impact of Sheltering in Place During the COVID-19 Pandemic on Older Adults' Social and Mental Well-Being / Anne C. Krendl, PhD, Brea L. Perry, PhD // *The Journals of Gerontology: Series B*. - 2020. - Pp. 57-62.

34. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence / Brooks SK, Webster RK, Smith LE [et al] // *Lancet*. - 2020. - Pp. 311-320.

35. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 / Lai J, Ma S, Wang Y [et al] // *JAMA Netw Open*. - 2020. - Pp. 52-57.

36. London RT. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? // *ID PracEtitioner in MDedge Infectious disease*. - 2020. - №3 - Pp. 213-222.

37. Factors associated with help-seeking behaviour among individuals with major depression: A systematic review / Magaard J.L., Seeralan T., Schulz H., Brütt A. L. // *PloS one*. - 2017. - N 5 (12). - Pp. 176-184.

38. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak / Gao J., Zheng P., Jia Y., Chen H., Mao Y., Chen S., Wang Y., Fu H., Dai J. // *PloS one*. - 2020. - 4 (15). - Pp. 23-27.

39. Abraham T. Lessons from the pandemic: the need for new tools for risk and outbreak communication // *Emerging Health Threats Journal*. - 2011. - 1 (4). - Pp. 60-71.

40. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak // WHO briefing note. - 2020. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-healthconsiderations.pdf> (дата обращения 01.07.21).

Бобук О. А. *Влияние современных стрессов на психическое здоровье (обзор литературы).*

В статье были освещены данные отечественных и зарубежных исследований по влиянию различных стрессовых факторов на психику населения. Изучен механизм действия стрессов на психику. Рассмотрена клиническая картина психических расстройств, возникающих в связи с психотравмирующими событиями. Актуализировано значительное влияние на психическое здоровье взрослых и детей современных стрессов, связанных с боевыми действиями в Луганской и Донецкой Народных Республиках и распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Проведен теоретический анализ научных работ и накопленного опыта. Сделаны выводы, что одной из самых актуальных проблем психогигиены является повышение стрессоустойчивости населения к действию постоянно присутствующих негативных психосоциальных факторов. Так же обращено внимание, что большое значение приобретает максимально раннее выявление психических нарушений, связанных со стрессом и оказание квалифицированной медицинской помощи, поскольку долгосрочные последствия стрессовых событий могут быть более тяжелыми, чем острые. Важными являются все виды профилактики данных расстройств и их своевременная и полноценная реабилитация.

Ключевые слова: психическое здоровье, стрессовые факторы, виды профилактики.

Summary

Bobuk O. A. *The impact of modern stress on mental health (literature review).*

The article highlights the data of domestic and foreign studies on the influence of various stress factors on the psyche of the population. The mechanism of the effect of stress on the psyche has been studied. The clinical picture of mental disorders arising in connection with traumatic events is considered. The significant impact on the mental health of adults and children of modern stresses associated with the fighting in the Luhansk and Donetsk People's Republics and the spread of the new coronavirus infection COVID-19 is updated. The theoretical analysis of scientific works and accumulated experience is carried out. It is concluded that one of the most urgent problems of psychohygiene is to increase the stress resistance of the population to the action of constantly present negative psychosocial factors. Attention is also drawn to the fact that the earliest possible detection of mental disorders associated with stress and the provision of qualified medical care is of great importance, since the long-term consequences of stressful events can be more severe than acute. All types of prevention of these disorders and their timely and full-fledged rehabilitation are important.

Key words: mental health, stressful factors, types of prevention.

Рецензент: д.мед.н., профессор Г.С. Рачкаускас

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ, ВНЕСШИЕ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

С.А. Кащенко, М.И. Моисеева, А.А. Захаров, С.Н. Семенчук,
Д.В. Мосин, А.С. Кравченко

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Актуальность

Студенты медицинских вузов, изучая предмет «Гистология, цитология и эмбриология», рассматривают вопросы вклада ученых различных стран в развитие данной науки. Особое внимание уделяется открытиям, которые были номинированы на Нобелевскую премию в области физиологии и медицины. Используя новые данные, полученные в результате этих открытий, студенты могут более глубоко изучить морфологию клеток, тканей, органов и всего организма человека в целом.

Данная работа дополняет сведения о лауреатах Нобелевской премии, которые приведены в учебной литературе, позволяет студентам иметь более полное представление о развитии морфологической науки в XXI веке.

Историческая справка. Нобелевская премия по физиологии и медицине – это высшая награда за научные достижения, которая ежегодно присуждается Шведской королевской академией наук в Стокгольме. Премия является одной из пяти, учрежденных в соответствии с завещанием, написанным в 1895 году шведским химиком Альфредом Нобелем. Премии так же присуждаются за выдающиеся достижения в химии, физике, литературе и за вклад в установление мира. Награду вручают на ежегодной церемонии в Стокгольме 10 декабря – годовщину смерти Нобеля. Каждый лауреат получает медаль, диплом и денежное вознаграждение [1, 3, 7].

Первую Нобелевскую премию по физиологии и медицине вручили в 1901 году Эмилю фон Берингу за работу над сывороточной терапией, за ее применение в лечении дифтерии [10].



Рис.1. Медаль, вручаемая лауреатам Нобелевской премии

Современные открытия. XXI век ознаменовался важными научными достижениями. Нобелевскими лауреатами в 2001 году стали трое ученых: Пол Нерс (Великобритания), Тимоти Хант (Великобритания) и Леланд Хартвелл (США). Т.Хант и П.Нерс при изучении клеток, открыли особый белок, пороговое содержание которого является сигналом для начала клеточного размножения. Тимоти Хант в 1982 году, работая с яйцом морского ежа открыл молекулу белка, которую назвал циклином. Эти белки играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Т.Хант обнаружил, что циклины начинают синтезироваться после оплодотворения и их уровень возрастает во время интерфазы. А в середине митоза они начинают быстро снижаться в каждом делении клетки. Циклины присутствуют в клетках позвоночных, где они также регулируют клеточный цикл. Позже он и другие ученые показали, что циклины связывают и активируют протеинкиназы, которые назвали циклин-зависимыми киназами. Одна из них была определена Полом Нерсом как важнейший регулятор клеточного цикла. Циклиновый механизм деления клеток является фундаментальным для всех живых организмов (за исключением бактерий), и поэтому изучение этого процесса на простых организмах позволяет с новых позиций рассматривать рост опухолей у людей.

В это же время американский ученый, президент и директор Онкологического исследовательского центра Фреда Хатчинсона Леланд Хартвелл открыл ген, участвующий в регуляции клеточного цикла. Его публикации были посвящены выделению чувствительных к температуре мутантов дрожжей, лишенных основных биологических процессов, включая синтез ДНК, РНК и белка. Это привело к идентификации генов CDC (Cell Division

Cycle), которые участвуют в стимуляции клеточного деления, в первую очередь CDC28, кодирующие дрожжевую киназу Cdk. Его открытия включают также введение концепции «контрольных точек» клеточного цикла, которые задерживают деление клеток при возникновении клеточных повреждений, а также идентификацию и характеристику пути передачи сигнала спаривания [4]. Эти исследования механизмов размножения клетки являются очень важными при лечении злокачественных новообразований.

2002 год ознаменовался открытием в области генетического регулирования развития органов и механизмов апоптоза. Нобелевскую премию получили Сидней Бреннер (Великобритания), Джон Салстон (Великобритания) и Роберт Хорвиц (США) [8]. С. Бреннер - южноафриканский и британский биолог, который начиная с 1951 года занимался цитогенетикой. Он изучал вопросы, связанные с участием генов в управлении процессов развития и старения органов. Но млекопитающие слишком сложны для таких исследований. Поэтому в качестве экспериментальной модели С.Бреннер выбрал нематоду *Caenorhabditis elegans* - маленького многоклеточного червя (1 мм) с коротким жизненным циклом, прозрачного, так что процесс деления клеток можно было наблюдать под микроскопом. Он и его коллеги показали, что различные мутации можно связать со специфическими генами. Они исследовали запрограммированное умирание клеток и идентифицировали гены, регулирующие этот процесс. Было показано, что аналогичные гены есть и у высших животных, включая и человека.

Д. Салстон работал под руководством С. Бреннера в лаборатории молекулярной биологии (MRC, Кембридж). Участвовал в проектах геномов *Caenorhabditis* и человека. Доказал, что секвенирование генома *Caenorhabditis elegans* необходимо, чтобы показать возможность крупномасштабных проектов по секвенированию [2, 13]. Один из наиболее существенных вкладов Д.Салстона - полное описание порядка деления эмбриональных клеток *C.elegans*. В его лаборатории была прослежена судьба абсолютно всех клеток в процессе развития этого червя.

Р. Хорвиц, американский биолог, занимался исследованиями, которые преимущественно касаются вопроса, каким образом гены регулируют развитие органов и тканей при помощи ключевого механизма, называемого апоптозом. У типичного взрослого человека каждый день образуется около 1 триллиона новых клеток; для поддержания здоровья аналогичное число клеток должно быть уstra-

нено. Учёный выделил как гены, принимающие участие в процессе «клеточного убийства», так и ген, защищающий клетки от гибели. Таким образом, Р. Хорвиц, работая над изучением нематоды *Caenorhabditis elegans*, открыл гены-регуляторы апоптоза [5].

В 2011 году лауреатом Нобелевской премии стал американский иммунолог и цитолог Ральф Стайнман за открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном иммунитете. В 1973 году, работая в лаборатории З. Кона, он впервые описал дендритные клетки и ввел в научный обиход этот термин. Согласно Р. Стайнману, дендритные клетки – это своего рода проводники иммунной системы, которые распознают и захватывают потенциально опасные антигены, а затем представляют их Т-клеткам, играющим ключевую роль в приобретенном иммунитете. В свою очередь Т-клетки запускают иммунные реакции, приводящие к синтезу антител и уничтожению патогенных и зараженных клеток, а также генерируют иммунологическую память против многих чужеродных антигенов. Благодаря исследованиям Р. Стайнмана стали понятны механизмы, активирующие врожденный иммунитет и связывающие его с приобретенным иммунитетом. Это открытие легло в основу создания новых стратегий лечения многих болезней, в частности иммунной терапии опухолей и других аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Первыми лауреатами Нобелевской премии 2012 года за работы в области биологии развития и получения индуцированных стволовых клеток (iPS-клетки) стали профессор Кембриджского университета Джон Гёрдон, и профессор Университета Киото Синья Яманака [14]. Джон Гёрдон в 1962 году обнаружил, что специализация клеток обратима. В классическом эксперименте он заменил ядро яйцеклетки лягушки ядром взрослой клетки желудочно-кишечного тракта. Эта модифицированная яйцеклетка развилась затем в нормального головастика. ДНК взрослой клетки, как оказалось, содержала всю необходимую информацию для того, чтобы развились все специфические ткани организма лягушки [12].

Синья Яманака более 40 лет спустя обнаружил в опытах на мышах, что взрослые клетки можно перепрограммировать в стволовые клетки. В ходе исследований, проводимых с эмбриональными стволовыми клетками, ученый выяснил, какие именно гены определяют их способность дифференцироваться во все остальные клеточные типы.

Путем поочередного тестирования «подозрительных» генов С. Яманаке вместе с коллегами удалось модифицировать геном взрослых клеток соединительной ткани. Затем был подобран «ключ», который позволял их перепрограммировать. «Код», подобранный С. Яманакой позволил создавать из iPS-клеток клетки всех остальных типов, присутствующих в организме человека [11]. Сейчас iPS-клетки являются одним из наиболее прогрессивных направлений в регенеративной медицине: с их помощью в скором времени могут быть разработаны новые клинические методы лечения таких патологий, как онкологические заболевания, юношеский диабет, синдром Паркинсона, слепота, нарушения работы спинного мозга и др.

В 2016 году Нобелевскую премию получил японский ученый Есиноори Осуми за открытие механизмов аутофагии. Работая с дрожжами в качестве экспериментальной модели Е. Осуми выявил, что аутофагические тела накапливаются в вакуоле при росте дрожжей в обедненной питательной среде. Был идентифицирован уникальный фенотип, который стал использоваться для открытия генов, регулирующих индукцию аутофагии. Так были открыты 15 генов, играющих важную роль в активации аутофагии в эукариотических клетках. Они получили название *APG-1-15*. Эта номенклатура используется вплоть до настоящего времени [6, 9].

Е. Осуми и его коллеги стали первыми учеными, которые смогли идентифицировать гомологи АТG у млекопитающих. Это позволило проводить исследования аутофагии у высших эукариот. Со временем были представлены убедительные доказательства того, что аутофагия существует и в клетках всех млекопитающих. Это было подтверждено рядом исследований с использованием электронной микроскопии. Стало известно, что аутофагия присутствует на различных стадиях клеточной дифференциации — от наименее дифференцированных клеток до узкоспециализированных. Тогда было высказано предположение, что аутофагия может быть ответом организма на метаболический стресс, и что этот процесс может играть роль в патогенезе ряда заболеваний. Со временем было выявлено, что аутофагия существует и в одноклеточных организмах простейших, что указывало на консервативный характер этого механизма. Открытие молекулярных основ механизма аутофагии позволило ученым понять очень важный клеточный процесс, характерный для всех эукариот.

Таким образом, открытия ученых, которые были удостоены Нобелевской премии в наше время, позволяют более полно рассматривать вопросы строения и функционирования клеток в живом организме. Результаты этих исследований могут быть использованы для лечения множества заболеваний.

Литература

1. Блох А.М. Нобелевская премия - популярно обо всем. М.: БуКос, 2008. 154 с.
2. Brozović D., Ladan T. John Sulston. Hrvatska enciklopedija (хорв.) Lek-sikografski zavod Miroslav Krleža, 1999. 9272 с.
3. Doherty Peter. The Beginner's Guide to Winning the Nobel Prize: Advice for Young Scientists (англ.). Columbia University Press, 2008, 69 p.
4. Hartwell L. H., Culotti J., Reid B. Genetic control of the cell-division cycle in yeast. I. Detection of mutants. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1970; 66 (2): 352-359.
5. Hengartner M.O., Horvitz H.R. C. elegans cell survival gene ced-9 encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene bcl-2. Cell. 1994; 76 (4):665-76. doi: 10.1016/0092-8674(94)90506-1.
6. Ichimura, Y., Kirisako T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kominami, E., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. Nature. 2000; 408: 488-492
7. Ларина О.В., Гитун Т.В. Лауреаты Нобелевской премии. Дом Сла-вянской книги, 2006. с. 864.
8. Лекции и речи лауреатов Нобелевских премий в русских переводах: 1901–2002. СПб.: БАН, 2003. с. 168.
9. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, Y., Ishii, T., George, M.D., Klionsky, D.J., Ohsumi, M. and Ohsumi, Y. A protein conjugation system essential for autophagy. Nature. 1998; 395: 395-8.
10. Ноздрачѐв А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л., Сибаров А.Д., Хавинсон В.Х. Нобелевские премии по физиологии и медицине за 100 лет. СПб: Гуманистика, 2002. с. 688.
11. Shinya Yamanaka, Tomoko Ichisaka, Hong Hyenjong, Masato Nakagawa, Keisuke Okita. Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors. Science. 2008; 322 (iss. 5903): 949–53.
12. Simonsson S., Gurdon J. DNA demethylation is necessary for the epigen-etic reprogramming of somatic cell nuclei. Nature Cell Biology. 2004; 6: 984-90.
13. Sulston J.E. Autobiography. Les Prix Nobel, 2002.
14. Шумова М. В., Киселев С. Л. Лауреаты Нобелевской премии 2012 года: По физиологии и медицине - Д. Гёрдон и С. Яманака. Природа. 2013; 1: 82-6.

Резюме

Кашенко С.А., Моисеева М.И., Захаров А.А., Семенчук С.Н., Мосин Д.В., Кравченко А.С. *Лауреаты Нобелевской премии, внесшие вклад в развитие гистологии, цитологии и эмбриологии в XXI веке.*

В публикации приводится обзор данных литературных источников об ученых, которым была присуждена Нобелевская премия в области физиологии или медицины, начиная с 2001 года и по настоящее время. Во время изучения предмета «Гистология, цитология и эмбриология» студенты могут воспользоваться открытиями этих ученых и дополнить свои знания по регуляции клеточного цикла, механизмах апоптоза, участии дендритных клеток в иммунных реакциях, о свойствах и возможностях стволовых клеток, а также механизмах аутофагии.

Ключевые слова: Нобелевская премия, клеточный цикл, апоптоз, дендритные клетки, стволовые клетки, аутофагия.

Summary

Kashchenko S.A., Moiseeva M.I., Zakharov A.A., Semenchuk S.N., Mosin D.V., Kravchenko A.S. *Nobel laureates who contributed to the development of histology, cytology and embryology in the 21st century.*

This publication provides an overview of the literature data on scientists who have been awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine, from 2001 to the present. While studying the subject "Histology, Cytology and Embryology", students can take advantage of the discoveries of these scientists and supplement their knowledge of the regulation of the cell cycle, the mechanisms of apoptosis, the participation of dendritic cells in immune responses, the properties and capabilities of stem cells, as well as the mechanisms of autophagy.

Key words: Nobel Prize, cell cycle, apoptosis, dendritic cells, stem cells, autophagy.

Рецензент: д.мед.н., доцент И.В. Бобрышева

КАРДИТЫ У ДЕТЕЙ: МНОГООБРАЗИЕ ПРИЧИН И СЛОЖНОСТЬ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

Н.Н. Конопко¹, Н.А. Тонких^{2,3}, А.В. Дубовая², Н.А. Усенко²

¹ГБУЗ г. Москвы «Детская городская поликлиника №122»

²ГОО ВПО ДОННМУ «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

³Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Миокардит – это поражение сердечной мышцы токсической, инфекционной или иммунной этиологии, субстратом которого является воспаление. При миокардите часто вовлекаются другие оболочки сердца вследствие общности кровоснабжения, обилия кровеносных сосудов, единого ритма работы всех оболочек, гематогенного пути распространения инфекции, единого нарушения иммунного гомеостаза организма [6, 2]. Клинически острый миокардит имеет множественные неспецифические проявления, что затрудняет диагностику и лечение заболевания

Единой общепринятой классификации кардитов у детей в настоящее время нет. Наилучшей рабочей классификацией для практической работы педиатров и кардиологов считается классификация, предложенная Н.А.Белоконь (1984 г.) в модификации рабочей группы Ассоциации детских кардиологов России (2010 г.) [2]:

- период возникновения заболевания (врожденный и приобретенный);
- форма миокардита по локализации (очаговый, диффузный);
- тяжесть кардита (легкий, среднетяжелый, тяжелый);
- стадия сердечной недостаточности (I, IIА, IIБ, III стадии);
- функциональный класс (I, II, III, IV);
- исходы и осложнения (выздоровление, кардиосклероз, гипертрофия миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанов, миоперикардит, тромбоэмболический синдром, дилатационная кардиомиопатия, кардиогенный шок, летальный исход).

Деление врожденных миокардитов на ранние и поздние в настоящее время многими оспаривается, так как в основу были

положены не клинические проявления, а морфологический признак в зависимости от возраста плода, на который действует повреждающий фактор. Разделение течения заболевания на острое, подострое, хроническое представлено, в основном, эмпирически. Большинство неревматических вирусных миокардитов у детей заканчивается выздоровлением или улучшением через 2-3 недели после манифестации, редко затягиваясь в тяжелых случаях до 4-6 недель. Поэтому задержка репарации более 6 недель должна рассматриваться как затяжное течение миокардита, а пролонгация более года – как переход в хроническое течение.

В зависимости от этиологического фактора, вызвавшего миокардит, выделяют 3 группы факторов: инфекционные, инфекционно-токсические и аллерго-иммунологические. Наиболее частой причиной являются вирусы. Прежде всего, энтеровирус Коксаки А, В, (среди детей, умерших от миокардита, по данным И.В.Леонтьевой, выделяется в 41% случаев); ЕСНО, вирус краснухи, аденовирус, герпес простой, Эбштейн-Барр, цитомегаловирус, вирус гриппа и другие. Возможна и бактериальная этиология заболевания. Миокардиты могут вызывать менингококк, клебсиела, лептоспироз, сальмонеллез, клостридия, дифтерия, туберкулез и др. Известны кардиты, вызванные простейшими, а также грибковые миокардиты. К аллергическим миокардитам относят поствакцинальные, сывороточные, лекарственные. Токсико-аллергические поражения миокарда наблюдаются в результате повреждения миокарда физическими, химическими агентами, при диффузных заболеваниях соединительной ткани, укусах змей, насекомых. В развитии заболевания и его исходе имеют значения наследственные дефекты иммунитета, которые обуславливают нарушение иммунной толерантности, аутоиммунные нарушения [1, 2, 4]. Современными особенностями эпидемиологии миокардита у детей являются: уменьшение количества ревматических кардитов с преобладанием подострых, маломанифестных форм, уменьшение частоты формирования пороков; увеличение числа вирусных миокардитов (в первую очередь, вызванных энтеровирусами Коксаки В); увеличение числа «идиопатических» аритмий, обусловленных перенесенными вирусными кардитами; появление «эндокардитов оперированного сердца», «протезных эндокардитов», «электродных эндокардитов», «эндокардитов наркоманов»; увеличение роли внутриклеточной инфекции.

В настоящее время патогенез миокардита рассматривается как иммунопатологический феномен, в возникновении которого большая роль принадлежит аутоиммунным процессам, запускаемыми кардиотропными вирусами, другими возбудителями в условиях измененной иммунологической толерантности.

Выделяют 3 основных патогенетических механизма воспалительного поражения миокарда: проникновение инфекционных агентов в миокард, продукция миокардиальных токсинов, иммунное поражение миокарда. Повреждение миокарда осуществляется на фоне активации гуморального, подавления клеточного иммунитета, дисфункции Т-лимфоцитов с развитием различных типов иммунологических ответов: реакции гиперчувствительности немедленного типа, цитотоксических реакций, реакции замедленной гиперчувствительности, аутоиммунных реакций. Таким образом, факторами повреждения миокарда являются: прямое цитотоксическое действие возбудителя на миокард, регулирующие системы, влияние токсинов, поражение эндотелия мелких венечных артерий с развитием коронарита, иммунные, аутоиммунные реакции, развитие алерго-иммунологических процессов [3, 4, 5].

Особенностью клинической картины острого миокардита у детей является наличие разнообразных и неспецифических симптомов, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. В анамнезе часто прослеживается связь с возникшими за 1-2 недели до острого миокардита эпизодами инфекции, аллергическими реакциями или вакцинацией. У детей раннего возраста родители предъявляют жалобы на одышку у ребенка, быструю утомляемость при кормлении, стонущее дыхание, потливость. У старших детей возможно появление кардиалгий, ощущения «перебоев» в работе сердца, учащенного сердцебиения, артериальной гипотензии, синкопе. При тяжелом течении и развитии сердечной недостаточности у детей всех возрастов появляются жалобы на снижение аппетита, тошноту, боли в животе, наличие отеков. Данные объективного осмотра разнообразны: от минимальных проявлений до развития неотложных состояний [3, 6, 9].

Нью-Йоркская ассоциация кардиологов приняла в 1998 г. следующие критерии кардита:

«Большие критерии»: хронологическая связь с перенесенной инфекцией (аллергической реакцией, токсическим воздействием) с появлением следующих кардиальных симптомов:

1. Кардиомегалия по данным рентгенографии и эхокардиографии.
2. Сердечная недостаточность.
3. Кардиогенный шок или застойная сердечная недостаточность.
4. Синдром Морганьи-Адамса-Стокса.
5. Патологические изменения на ЭКГ, в том числе сердечные аритмии.

6. Повышение активности кардиоспецифических ферментов (МВ-КФК, ЛДГ, тропонин Т).

«Малые критерии»:

1. Лабораторное подтверждение перенесенной инфекции (высокие титры противовирусных антител, повышение острофазовых показателей и др.).
2. Тахикардия.
3. Ослабление I тона.
4. Протодиастолический ритм галопа.

Диагноз обоснован, если после перенесенной инфекции, доказанной лабораторно и клинически, через 2-3 недели от начала заболевания выявляются 2-3 «больших» и 1-2 «малых» критерия [2, 6].

В большинстве случаев миокардита (даже тяжелого, диффузного) у детей не обнаруживают «опорных» биохимических или иммунологических признаков заболевания, но это не исключает его наличие. Поэтому существуют дополнительные критерии, включающие: суточное мониторирование ЭКГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, эндомиокардиальную биопсию, определение уровня аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида. ЭКГ-картина при миокардите у детей разнообразна. Отмечаются нарушения сердечного ритма и проводимости в виде синусовой тахикардии, атриовентрикулярной блокады, блокады ножек пучка Гиса, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы, удлинения скорректированного интервала QT (QTc). Возможно появление патологического зубца Q, элевация сегмента ST, инверсия зубца T, снижение вольтажа зубцов R, наджелудочковая тахикардия и другие. Аномалия зубца Q, расширение комплекса QRS, желудочковая экстрасистолия, удлинение QTc свыше 440 мс имеет неблагоприятный прогноз, в том числе, является предиктором внезапной сердечной смерти.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки можно определить кардиомегалию, венозный застой в лёгких и

плевральный выпот. Эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией также не является специфичной в диагностике миокардита. Однако это исследование позволяет оценить размеры камер сердца, толщину стенок, систолическую и диастолическую функцию, наличие выпота в перикарде. С помощью ЭхоКГ возможно провести дифференциальную диагностику миокардита с другими заболеваниями: врожденными пороками сердца, гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатией.

Последние годы большое внимание в диагностике миокардита у детей уделяется методу МРТ, который уже стал для некоторых клиник и центров рутинным неинвазивным исследованием. Многочисленные исследования показали высокую способность МРТ, усиленной контрастом, диагностировать различные воспалительные заболевания сердца. Региональный гипо-/дискинез с фокальным усилением МР сигнала, выявленный с помощью МРТ с гадолинием, считается достоверным признаком миокардита.

Инвазивный метод исследования – эндомиокардиальная биопсия – является «золотым стандартом» диагностики миокардита. Однако инвазивность процедуры и риск возникновения осложнений не ставят данный метод на первые ступени диагностического поиска при подозрении на миокардит, особенно у детей.

Ошибки в диагностике миокардита возможны вследствие: отсутствия патогномоничных жалоб и объективных данных, специфических лабораторных критериев, недооценка стадии заболевания (текущий инфекционный процесс или стадия иммунных нарушений), сложности выявления возбудителя.

В прогнозе миокардита играют значение такие факторы, как распространенность воспалительного процесса в миокарде (очаговый, диффузный миокардит), степень тяжести миокардита, наличие сопутствующих заболеваний. Как правило, очаговый миокардит протекает легко и заканчивается выздоровлением. Средней степени тяжести – выздоровление через 3-6 мес., возможно развитие аритмий, формирование кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии. При тяжелой форме миокардита в 8-15% случаев возможна летальность вследствие развития острой сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих аритмий, тромбоэмболических осложнений. У 15-20% пациентов наблюдается рецидивирующее течение с исходом каждого эпизода воспаления в кардиосклероз и с неуклонным прогрессированием застойной СН, дилатации полостей

тей сердца [1, 2, 4]. Выздоровление можно констатировать не ранее, чем через 9-12 мес. после лечения.

Лечение пациента с острым миокардитом зависит от его клинического состояния. При развитии у ребёнка кардиогенного шока, прогрессирующей СН, жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма лечение следует проводить в отделении интенсивной терапии и реанимации [9]. У стабильных пациентов применяются стандартные протоколы и рекомендации по лечению СН у детей.

1. Постельный режим: среднетяжелые формы – 3-5 недель, тяжелые – 8 недель и более. Он необходим не только в связи с наличием СН, но и ввиду возможности развития коллапса, тяжелых аритмий. Ограничение физических нагрузок в острую фазу и далее минимум на 6 мес.

2. Полноценная диета, обогащенная калием с исключением продуктов, вызывающих возбуждение сердечно-сосудистой системы. Жидкость и соль ограничивают только при манифестной хронической СН (выше 2-го ФК).

3. Этиотропное лечение: противовирусная терапия при выявлении вирусной этиологии, для которой существует специфическое лечение (цитомегаловирус, герпесвирусы, вирусы гриппа); антибактериальные препараты [7].

4. Лечение СН – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан), антагонисты альдостерона (спиронолактон), бета-адреноблокаторы (карведилол), диуретики (фуросемид), антикоагулянты. Дигоксин при остром миокардите не применяют из-за усиления повреждения миокарда [2, 6]. Согласно современным клиническим рекомендациям, назначение пропранолола и атенолола при СН запрещено!

5. Иммуносупрессивная, иммуномодулирующая терапия. Внутривенный иммуноглобулин не имеет серьезных побочных эффектов и может быть использован при миокардите, рефрактерном к традиционной терапии сердечной недостаточности, как вирусной, так и аутоиммунной формах. Применение иммуносупрессивной терапии показано при миокардите на фоне аутоиммунных системных заболеваний, при идиопатическом гигантоклеточном и эозинофильном миокардите. Сочетание преднизолона с азатиоприном показало свою эффективность у пациентов с вирус-негативным кардитом [8]. В настоящее время (клиничес-

кие рекомендации МЗ РФ по миокардитам, 2020г.) нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются для лечения миокардита. В экспериментальных моделях получено доказательство увеличения активации воспаления и нарушения репарации в миокарде. Возможно их назначение миоперикардите [2].

Применение метаболической терапии (неотон, L-карнитин, милдронат, панангин, кардонат, кудесан, АТФ-лонг и др.) имеет место в большинстве кардиологических центров. Но доказательной базы эффективности данных препаратов по-прежнему нет.

Перспективы: появились новые данные в применении мелатонина при остром вирусном миокардите (2018 г.) [10], активно изучается назначение таргедной терапии (сикукинумаб, анакинра, канакинумаб, ритуксимаб) в эффективности лечения миокардитов и воспалительных кардиомиопатий (2020 г.) [11].

Литература

1. Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Эндомиокардиальная биопсия из правых камер сердца у детей с нарушениями ритма сердца. Вестник аритмологии. 2014; № 76: 17-23.
2. Министерство здравоохранения РФ. Миокардит: клинические рекомендации. М.; 2020, 113 с.
3. Никитина И.Л., Вершинина Т.Л., Васичкина Е.С. Диагноз «миокардит»: маскирует или маскируется? *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2016; 4: 75-81.
4. Пшеничная Е.В., Дудчак А.П., Усенко Н.А., Сосна В.В. Острый миокардит у детей: проблемы диагностики и лечения. Педиатр. 2020; Том11 (№2): 65-72.
5. Чеботарёва Т.А., Трунина И.И., Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Карелина Е.В. Поражение миокарда при герпес-вирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(1): 93-100. DOI: 10.20953/1729- 9225-2018-1-93-100.
6. Caforio A.L.P, Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (33): 2636-2648.
7. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Update on Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial

biopsy. ... Regulation of the immune response during infectious myocarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 Feb; 12(2): 187-200. doi: 10.1586/14779072

8. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-analysis of relation between oral β -blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol. ...Int J Cardiol.* 2017; 228:295-302. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.133.

9. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 263–71.

10. Sang Y., Gu X., Pan L., Zhang C., Rong X., Wu T., Xia T., Li Y., Ge L., Zhang Y., Chu M. Melatonin Ameliorates Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis by Regulating Apoptosis and Autophagy. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1384. doi: 10.3389/fphar.2018.01384

11. Tschöpe C. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions *Nature Reviews Cardiology.* 2021; 18:169-193

Резюме

Конопко Н.Н., Тонких Н.А., Дубовая А.В., Усенко Н.А. Кардиты у детей: многообразие причин и сложность выбора терапии.

В статье обсуждаются наиболее актуальные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и принципы терапии миокардита у детей. Обсуждаются электрокардиографические и морфологические критерии кардита. Освещена проблема ранней и доступной диагностики, так как исход данного заболевания во многом зависит от времени начала патогенетической терапии и мониторинга нарушений ритма и проводимости. Затронута проблема рецидивирующего течения кардита, возможность взаимосвязи воспалительного процесса и сопутствующих заболеваний. Ввиду разнообразия клинической симптоматики, острый миокардит следует включать в дифференциально-диагностический алгоритм при любой кардиальной патологии у детей. Представлены стандартные стратегии лечения острого миокардита у детей, которые в большинстве случаев остаются ограниченными доказательной терапией сердечной недостаточности. Перспективными являются исследования в данном направлении.

Ключевые слова: миокардит, дети, диагностика, лечение

Summary

Konopko N.N., Tonkykh N.A., Dubovaya A.V., Usenko N.A. Myocarditis in children: various causes and choice of therapy.

The article discusses topical issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and principles of therapy for myocarditis in children. Electrocardiographic and morphological criteria for carditis are also discussed. The problem of early and accessible diagnosis is described, since the outcome of this disease is determined, among other things, by the time of the onset of pathogenetic therapy and arrhythmias. The problem of recurrent carditis, the possibility of a relationship between inflammation and concomitant diseases is described. Acute myocarditis should be included in the differential diagnostic algorithm for any cardiac pathology in children due to the variety of symptoms. The standard strategies for the treatment of acute myocarditis in children are presented, which in most cases remain limited by evidence-based therapy for heart failure, and research in this direction is promising.

Key words: myocarditis, children, diagnosis, treatment.

Рецензент: д.мед.н., профессор Т.А. Сиротченко

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ПРОЯВЛЯЮЩАЯСЯ ЗАПОРАМИ

**О.Н. Литвинова, В.В. Бибик, И.С. Ковалева, Л.В. Зенина,
В.Б. Ковалев, Е.Р. Гуляева**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

Введение

В связи с тем, что достаточно не изучены морфологические свойства толстой кишки, ведущие к нарушению двигательной функции, не всегда удается различить болезнь, вызванную нарушением моторно-эвакуаторной функции толстой кишки от временного функционального расстройства [1,2].

В международной классификации болезней указаны 39 патологических состояний, проявляющихся запорами. В современной литературе описаны 18 синдромов, которые сопровождаются нарушением моторно-эвакуаторной функции толстой кишки [4,5].

У взрослых нормальным принято считать ритм дефекации от 3 раз в сутки до 1 раза в 3 суток. Частоту акта дефекации, которая встречается реже приведенных данных принято считать неудовлетворительной, и называют «копростаз», «колостаз», «запор» [3].

Цель исследования - определить особенности проявлений хронических запоров при аномалиях развития толстой кишки, провести анализ отличительных признаков клиники данной патологии.

Материалы и методы исследования

В основу нашей работы положен опыт наблюдений 389 больных с хроническими запорами при аномалиях развития толстой кишки. Мы определяли не только анатомо-физиологические особенности толстой кишки и продолжительность запора, а также и функциональное состояние организма, связанное с нарушениями ритма дефекации. Хронический запор (колостаз) может быть проявлением различных заболеваний, поэтому требует детального изучения как клинического симптома, под маской которого может скрываться более серьезная патология.

Полученные результаты и их обсуждение

Клиническая картина хронического запора многообразна и включает ряд симптомов, которые зависят не только от причины заболевания, но и от протяженности аперистальтирующего сегмента, длительности запора. Характерным ранним симптомом является запор, который встречался у 97% исследуемых больных. Стул отсутствовал в течение 7-8 суток и более. Добиться полного опорожнения кишечника от каловых масс с помощью очистительных клизм больным не всегда удавалось. Постоянная задержка кала в ободочной кишке приводила к образованию «каловых камней», которые у некоторых больных пальпировались через переднюю брюшную стенку. Эту группу составили 64 (16,45%) больных.

По нашим наблюдениям характерным ранним симптомом является вздутие живота. В результате продолжительной задержки каловых масс наступает брожение с образованием большого количества газов. Вздутие приводит к увеличению живота в объеме, он приобретает форму «лягушачьего». Увеличение объема живота и высокое внутрибрюшное давление, обуславливает высокое стояние диафрагмы, вызывает затрудненное дыхание, уменьшение дыхательной поверхности легких. Пациенты отмечают боль в животе, проходящую после отхождения газов. Причиной боли является растяжение брыжейки ободочной кишки. Хроническая каловая интоксикация, кишечный дисбактериоз являются причинами нарушения обмена веществ, анемии, гипопротеинемии. Больные вялы, адинамичны, кожные покровы бледны. Нередко запор сочетается с другими врожденными заболеваниями.

При пальцевом исследовании прямой кишки ампула расширена и заполнена калом. При ректоскопическом исследовании определяется значительное расширение ампулы прямой кишки и сигмовидной кишки в пределах досягаемости ректоскопа. Слизистая осматриваемых участков не изменена.

Среди анализируемых больных представлены все возрастные группы (Таблица). Следует отметить, что большее число обратившихся больных было в возрасте 18-39 лет.

Углубленный анализ клинической картины позволяет выделить группы симптомов, характерных для того или иного заболевания.

Боль в животе. Боль в животе, как основное проявление болезни, выявлена у 91 (23,3%) больного. Более половины из них не связывает

болевого синдром с ритмом дефекации. В этих случаях частота дефекации относительно удовлетворительная, а задержка стула составляет не более 4-5 суток. У этих больных четкой локализации боль не имела.

Таблица

Возрастно-половой состав обследованных больных

Возрастные группы	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
18-29 лет	56	14,40	133	34,19	189	48,59
30-39 лет	16	4,11	129	33,17	145	37,28
40-49 лет	5	1,29	36	9,25	41	10,54
50-59 лет	1	0,25	11	2,83	12	3,08
60 и более лет	-	-	2	0,51	2	0,51
Всего	78	20,05	311	79,95	389	100

Вздутие живота. У наблюдавшихся больных вздутие живота как самостоятельный симптом не был отмечен. Он является сопутствующим и был выявлен у 42 (10,7%) больных.

Интоксикация. Тяжесть заболевания по нашим наблюдениям, характеризовалась группой симптомов, которые проявлялись быстрой утомляемостью, слабостью, раздражительностью, головными болями, плохим сном, постоянной тяжестью в животе, отсутствием аппетита, «гнилостным» запахом изо рта, тошнотой. Этот симптомокомплекс в различной степени выраженности выявлен у 70 (17,9%) больных.

Энкопрез. При обследовании больных нами выявлен этот симптом как сопутствующий, чаще всего встречающийся при мегаколоне. По нашим данным он отмечался у 127 (32,6%) больных.

В процессе работы, используя функциональные методы исследования были выделены две группы больных хроническими запорами: кологенный - характеризующийся замедлением ритма дефекации в результате нарушений пропульсивных свойств ободочной кишки. Данную группу составили 20 (5,14%) больных; терминальный - характеризующийся замедлением ритма дефекации, возникшим в результате нарушения эвакуаторной функции прямой кишки и ее замыкательного аппарата. Эту группу составили 369 (94,86%) больных. Анализ этих групп больных позволил выявить отличительные особенности этих двух форм хронического колостазы. При терминальных и реже при кологенных колоста-

зах происходит накопление и уплотнение каловых масс в прямой кишке, формируются «каловые камни». Эвакуация их становится невозможной. Возникает острое состояние, проявляющееся резким болевым синдромом и кишечной непроходимостью. Практически четвертая часть наблюдавшихся больных ранее обращалась за медицинской помощью с клиникой острого «ложного живота».

Учитывая хроническое течение заболевания, потерю массы тела, симптомы интоксикации, бледность, вялость, снижение аппетита, наличие опухолевидного образования в брюшной полости и другие симптомы 38 (9,7%) больных ранее направлялись участковой службой к онкологу с диагнозом «опухоль брюшной полости».

Нами были выявлены две клинические формы заболевания: констипационная форма, в которую вошли 365 (93,83%) больных и болевая форма, которую составили 24 (6,17%) больных.

Анализ клинической картины хронических колостазов позволил нам выявить некоторые отличительные признаки. Уже на основании анамнестических данных (время появления колостазов, его длительность и стойкость, вид и характер кала) можно заподозрить ту или иную врожденную аномалию развития толстой кишки.

1. Долихосигма. В эту группу вошло 42 (10,8%) больных, средний возраст которых составил 28 ± 2 лет. Преобладали женщины. Основным симптомом проявлений долихо- и мегадолихосигмы явился колостаз. Однако, колостаз не носил такого упорного характера. У таких больных на 4-5-е сутки отмечался самостоятельный стул. Боль кратковременная, по типу перемежающихся колик, усиливающаяся с принятием пищи, не имела определенной локализации, и самостоятельно проходила при отхождении газов. Каловые массы обычной консистенции, чаще был оформленный стул.

При осмотре живот обычной формы, иногда отмечалось легкое его вздутие, брюшная стенка активно участвовала в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации определялась умеренная болезненность в левой подвздошной области. В более поздние сроки обращения проявление долихо- и мегадолихосигмы выражались упорным хроническим колостазом до 8-10 суток. Стула, как правило, самостоятельного не было, а если и был, то полного опорожнения толстой кишки не наступало. Каловые массы плотной консистенции, напоминали «овечий кал». Наряду с упорным запором больные отмечали боль, которая приоб-

ретала постоянный характер и усиливалась при физической нагрузке (бег, быстрая ходьба и др.). Периодически боль обострялась, принимая мучительный характер. Наряду с постоянством боли, больные отмечали также чувство тяжести в гипогастральном области. Боль в основном локализовалась в левой подвздошной области с иррадиацией в поясницу и область пупка. Постоянство боли обусловлено вторичными изменениями в кишечнике и ее брыжейке. При осмотре живот равномерный, иногда ассиметричен при мегадолихо-сигме за счет контурирования переполненной каловыми массами расширенной сигмовидной кишки в левой его половине. Как правило, выражена клиника каловой интоксикации, которая проявлялась снижением аппетита, тошнотой, головной болью, слабостью, изменением со стороны других органов и систем. Пальцевое ректальное исследование отличительных черт от нормы не имело, за исключением некоторого повышения тонуса сфинктеров прямой кишки.

2. Мегаколон. В эту группу вошло 323 (83,03%) больных, средний возраст которых составил 35 ± 4 лет. Преобладали женщины. Из анамнеза известно, что практически все больные лечились самостоятельно, поэтому задержки стула при первичном обращении были до 10-12 суток. По нашим наблюдениям, задержка газов при данных пороках развития толстой кишки отмечалась значительно реже и проявлялась лишь тогда, когда имело место отсутствие стула от 7-8 суток и более. Тошнота и рвота отмечены при длительной задержке стула, сопровождающейся признаками обтурационной кишечной непроходимости. Нами отмечено, что боль при мегаколон и мегадолихоколон по своей интенсивности, характеру и локализации бывает различной, что зависит от уровня скопления каловых масс в толстой кишке или расположения «калового камня».

Вялость, слабость и адинамия, наблюдавшаяся у этих больных, особенно при мегадолихоколон, свидетельствовали о выраженной кишечной интоксикации вследствие нарушения барьерной функции печени. Почти у всех больных с долихо- и мегадолихоколон отмечалась бледность кожных покровов. При пальпации в тех случаях, когда живот не очень резко вздут, можно было пропальпировать расширенные отрезки толстой кишки. Последние были резистентные и у подавляющего большинства больных безболезненные. При ректальном исследовании больных с мегаколон тонус сфинктеров был снижен, ампула прямой кишки расширена, в которой всегда опреде-

елялись каловые массы. Консистенция их была различной: глинистая, плотная. Каловые массы, как правило, имели зловонный запах.

3. Болезнь Пайра. В эту группу вошло 24 (6,17%) больных, средний возраст которых составил 25 ± 3 лет. Преобладали женщины. При болезни Пайра ведущим являлся болевой синдром, который обусловлен провисанием поперечно-ободочной кишки, натяжением ободочно-толстокишечной связки и брыжейки толстой кишки.

По нашим наблюдениям боль локализовалась, в основном, в правой подвздошной и мезогастральной областях. При пальпации живота нередко удавалось определить опущенную поперечно-ободочную кишку, заполненную каловыми массами. При ректальном осмотре практически никаких изменений не определялось. Тонус сфинктера сохранен, ампула прямой кишки обычная и как правило пуста. Ритм дефекации у больных с болезнью Пайра, как правило, обычный. Реже отмечались задержка стула до 4-5 суток, что имело место у 9 (37,5%) обследованных больных.

Выводы

1. Хронический запор может быть проявлением различных заболеваний, поэтому требует детального изучения как клинического симптома, под маской которого может скрываться более грозная патология.

2. На основании анамнестических данных (время появления запора, его длительность и стойкость, вид и характер кала) можно заподозрить ту или иную врожденную аномалию развития толстой кишки.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е. А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Рос журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. 2017;27(3):75–83.

2. Кузьмичев П.П., Пинигин А.В., Кузьмичева Н.Е. с соавт. Влияние моторики и длины толстого кишечника на пассаж содержимого при хронических запорах. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2009; 3: 52-54.

2. Лоранская И.Д. Запор - новые решения старой проблемы. Болезни органов пищеварения. 2007; 1:16-9.

3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Баранская Е.К., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л., Москалев А.И., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Шифрин О.С. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоци-

ации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(6): 69-85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>

4. Самсонов А.А. Синдром хронического запора. *Русский медицинский журнал*. 2009; 4: 233-237.

5. Осипенко М.Ф. Мега- и долихоколон: клинические проявления, факторы риска, патогенез, диагностика. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005; 4:74-81.

Резюме

Литвинова О.Н., Бибик В.В., Ковалева И.С., Зенина Л.В., Ковалев В.Б., Гуляева Е.Р. Клиническая характеристика больных с аномалиями развития толстой кишки, проявляющаяся запорами.

Данная статья посвящена изучению аномалий развития толстой кишки, проявляющихся хроническими колостазам, клиническая картина которых зависит от причины заболевания, от протяженности аперистальтирующего сегмента, длительности запора. Это позволило определить особенности клинических проявлений данной патологии. Было прокурировано 389 больных с хроническими колостазам при аномалиях развития толстой кишки. Нами определены анатомо-физиологические особенности толстой кишки и продолжительность запора, а также и функциональное состояние организма, связанное с нарушениями ритма дефекации. Углубленный анализ клинической картины позволяет выделить группы симптомов, характерных для того или иного заболевания. Анализ клинической картины хронических колостазов позволил нам выявить некоторые отличительные признаки. Уже на основании анамнестических данных (время появления колостаз, его длительность и стойкость, вид и характер кала) можно заподозрить ту или иную врожденную аномалию развития толстой кишки.

Ключевые слова: клиника, хронический колостаз, аномалия толстой кишки.

Summary

Litvinova O. N., Bibik V. V., Kovaleva I. S., Zenina L. V., Kovalev V. B., Gulyaeva E. R. Clinical characteristics of patients with anomaly of the colon, manifested by constipation.

This article is devoted to the study of anomalies in the development of the colon, manifested by chronic colostases, the clinical picture of which depends on the cause of the disease, on the length of the aperistalting segment, the duration of constipation. This allowed us to determine the features of the clinical manifestations of this pathology. 389 patients with chronic colostases with anomalies of the colon development were examined. We have determined the anatomical and physiological features of the colon and the duration of constipation, as well as the functional state of the body associated with violations of the rhythm of defecation. An in-depth analysis of the clinical picture allows us to identify groups of symptoms characteristic of a particular disease. The analysis of the clinical picture of chronic colostases allowed us to identify some distinctive features. Already on the basis of anamnestic data (the time of the appearance of colostasis, its duration and persistence, the type and nature of feces), one can suspect a particular congenital abnormality of the development of the colon.

Key words: clinic, chronic colostases, the anomaly of the colon.

Рецензент: д.мед.н., доцент И.А. Шаповалова

НАРУШЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И БАЗОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ

И.В. Мухин, Е.С. Поважная, К.С. Зубрицкий

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»*

Введение

Около 5-10% случаев внезапной сердечной смерти у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) возникают при отсутствии клинически значимой ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности [1, 7, 13]. Ведущими причинами возникновения жизнеопасных нарушений ритма считают удлинённый интервал Q-T, глюкозотоксичность/гипогликемию, метаболические нарушения, приводящие к интенсификации потребления кислорода, электрической негомогенности миокарда [4-5, 8]. При СД 2-го типа скорость потребления кислорода вследствие нарушенного ответа периферических тканей на воздействие инсулина в условиях инсулинорезистентности существенно возрастает. Гиперинсулинемия приводит к активации симпатической нервной системы и вторичному снижению парасимпатической составляющей регуляции сердечного ритма, что способствует как увеличению частоты сердечных сокращений, так и снижению его вариабельности [6].

В комплекс лечебных мероприятий у больных с высоким риском аритмической смерти относятся: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, дезагреганты [9]. Однако одним из основных лекарственных средств, уменьшающих вероятность наступления жизнеопасных аритмических событий, являются антиаритмики, главным образом амиодарон. В последние годы показана эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот как компонента превентивной терапии возникновения внезапной аритмической смерти при СД.

Параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) являются весьма чувствительным отражением риска возникновения жизнеопасных нарушений ритма [3].

Цель исследования заключалась в анализе параметров ВСР у больных СД 2-го типа и оценке динамики ее показателей на фоне использования разных терапевтических подходов, направленных на предотвращение жизнеопасных аритмических состояний и внезапной аритмической смерти.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и является частью комплексной НИР кафедр пропедевтики внутренних болезней, внутренних болезней № 1 и 4 «Применение методов адаптационной терапии в комплексном лечении заболеваний внутренних органов» (2021-2004 гг.).

В исследование включено 126 пациентов СД 2-го типа в возрасте $53 \pm 1,5$ года с преобладанием мужчин (73 человека) (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики у больных СД 2-го типа и у здоровых

Показатели	Больные			Здоровые (n=35)
	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=41)	
Средний возраст больных, ($M \pm m$, годы)	52,9 $\pm$ 0,9	52,7 $\pm$ 1,1	52,5 $\pm$ 1,5	52,4 $\pm$ 1,2
Пол (мужчины/женщины), абс.	25 / 17	24 / 19	24 / 17	21 / 14
Возраст в дебюте выявления СД, ($M \pm m$, годы)	47,8 $\pm$ 1,3	47,4 $\pm$ 1,4	47,1 $\pm$ 1,5	-
Длительность СД, ($M \pm m$, годы)	5,0 $\pm$ 0,1	5,2 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,3	-

Средний возраст больных в дебюте заболевания/выявления равнялся 47,9 $\pm$ 1,3 лет, а средняя его длительность - 5,1 $\pm$ 0,1 лет. В группу сравнения включены 35 практически здоровых людей.

Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина. К среднетяжелой форме СД относили пациентов с возможностью достижения нормогликемии при помощи оральных глюкозоснижающих препаратов (рекомендации ВОЗ 2009-2013 гг.). В качестве диагностического критерия диабета использовали уровень HbA1c $\geq 6,5\%$. Критериями компенсации считали: гликированный гемоглобин менее 7,0%, тощаковая гликемия менее 6,5 ммоль/л, глюкоза крови через 2 часа после еды

менее 8,0 ммоль/л, глюкоза крови перед сном менее 7,5 ммоль/л, аглюкозурия. Субкомпенсация углеводного обмена подразумевала умеренную гипергликемию (до 13,9 ммоль/л), транзиторную глюкозурию (до 50 г/сутки), отсутствие ацетонурии.

Критериями исключения (невключения) в исследование были: вторичные формы диабета, инсулинотерапия, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, ангиопатия, ретинопатия, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту (1-я и 2-я - $t=0,2$, $p=0,78$; 1-я и 3-я - $t=0,9$, $p=0,16$; 2-я и 3-я - $t=1,3$, $p=0,31$ соответственно), полу (1-я и 2-я - $\chi^2=0,6$, $p=0,33$; 1-я и 3-я - $\chi^2=1,2$, $p=0,25$; 2-я и 3-я - $\chi^2=0,4$, $p=0,58$ соответственно), длительности диабетического синдрома (1-я и 2-я - $t=1,3$, $p=0,20$; 1-я и 3-я - $t=0,5$, $p=0,77$; 1-я и 3-я - $t=0,3$, $p=0,89$ соответственно). Группы больных статистически не различались от группы здоровых людей (без диабета) по возрасту (1-я и здоровые - $\chi^2=0,2$, $p=0,86$; 2-я и здоровые - $\chi^2=0,1$, $p=0,80$; 3-я и здоровые - $\chi^2=0,07$, $p=0,96$) и полу ($\chi^2=2,1$, $p=0,11$).

Исходные параметры ВСП определяли до начала лечебной программы. Повторное изучение ВСП проводили через 3,5 месяца от начала медикаментозной терапии с выходом на целевые уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина, частоты пульса и давления. Пациенты 1-ой группы (42 человека) получали стандартную оральную противодиабетическую терапию, амиодарон 200-600 мг/сутки, ингибитор АПФ/сартан не зависимо от наличия артериальной гипертензии (АГ) и исходного уровня артериального давления, статины, бета-адреноблокатор, дезагрегант. Представители 2-ой группы получали такое же лечение, но в сочетании с омега полиненасыщенными жирными кислотами (препарат «Омакор», Abbott Laboratories GmbH) в суточной дозе 1000 мг. Представители 3-ей группы получали только базисное лечение без амиодарона и омакора. Временные и спектральные параметры ВСП анализировались в автоматическом режиме на основании суточного кардиомониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника-04-АД-3», Россия) [2]: RRNN - средняя продолжительность интервалов RR; SDNN - стандартное отклонение нормальных интервалов RR; RMSSD - стандартное (среднеквадратичное) отклонение различий последовательных интервалов RR; PNN50 - процент последовательных интервалов RR, различия которых превышает 50 мс; LF - мощность спектра на частоте 0,05–0,15 Гц; HF - мощность спектра

на частоте 0,15–0,4 Гц; LF/HF – соотношение низко- и высокочастотного компонентов ритма, индекс Баевского (ИБ), триангулярный индекс (tr. ind.). Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Значимость различий между группами, а также между показателями в динамике в каждой из групп больных оценивали с помощью критерия Стьюдента для зависимых или не зависимых выборок. При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 . Уровень значимости соответствовал $p < 0,05$ [10].

Полученные результаты и их обсуждение

Исходные величины RRNN, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, tr.ind и HF достоверно ($p < 0,05$) превосходили аналогичные значения у здоровых (табл. 2). Напротив, ИБ, LF и LF/HF были значительно ниже, чем в контроле. Из этого следует, что при исходном исследовании у больных СД 2-го типа имела место разбалансировка активности симпатической и парасимпатической составляющей в регуляции сердечного ритма. Склонность к аритмиям обусловлена значительным снижением вагусной активности, что в свою очередь ухудшает защиту кардиомиоцитов от дестабилизирующего воздействия избытка катехоламинов [14].

При исследовании динамики ВСР оказалось, что в группе 3 часть показателей не менялась, а другая часть имела тенденцию к усугублению уже имеющихся исходных нарушений, что указывает на дальнейшее прогрессирующее усугубление дисбаланса. В группе 1 на фоне приема амиодарона отменено достоверное приближение величин аномальных показателей к референтным значениям у здоровых людей. Комбинация амиодарона с омакором (2-я группа) показала наиболее значимое приближение параметров к нормативным значениям, что с одной стороны свидетельствует о максимальном уровне (среди трех режимов терапии) уменьшения исходной гиперсимпатикотонии, а, с другой, позволяет получить максимально возможные позитивным моменты относительно баланса симпатической и парасимпатической составляющей в регуляции сердечного ритма.

Процессы патологического ремоделирования, часто встречающиеся при СД 2-го типа (левосторонняя атриодилатация, увеличение жёсткости миокарда и ухудшение эластичности и податливости, диастолические нарушения) сопровождаются электрическими нарушениями, что является субстратом электрической нестабильности миокарда и служат основой развития сердечных аритмий [11]. В этом контексте, изучение ВСР именно у такой категории

больных, с высоким риском внезапной аритмической смерти, представляет несомненную важность.

Таблица 2

Показатели ВСР у больных СД 2-го типа и у здоровых

Показатели	Больные			Здоровые (n=35)
	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=41)	
RRNN, мс	759,2±6,04 ¹ 770,3±5,45 ¹	760,4±6,24 ¹ 789,3±5,47 ¹²	760,4±6,14 ¹ 740,2±6,70 ¹²⁴⁵	726,6±7,17
SDNN, мс	61,5±1,05 ¹ 61,8±0,92 ¹	62,1±1,03 ¹ 62,8±1,18 ¹	62,1±2,20 ¹ 64,2±1,47 ¹²⁴	45,5±3,22
SDANN, мс	83,7±3,20 ¹ 83,5±3,31 ¹	83,1±3,10 ¹ 83,1±3,08 ¹	83,1±4,05 ¹ 83,0±3,40 ¹	70,2±4,17
RMSSD, мс	30,9±2,06 ¹ 31,2±2,40 ¹	31,7±2,14 ¹ 31,6±2,19 ¹	31,7±2,16 ¹ 31,5±2,11 ¹	17,1±2,65
pNN50, %	9,1±1,07 ¹ 8,2±1,90 ¹	9,4±1,12 ¹ 6,2±1,45 ¹³	9,4±0,11 ¹ 11,5±0,17 ¹²⁴⁵	5,2±0,03
tr.ind	25,8±2,20 ¹ 19,4±2,15 ¹²	25,2±2,07 ¹ 13,7±1,91 ¹²³	25,2±1,21 ¹ 23,2±1,05 ¹⁴⁵	10,3±1,20
ИБ	104,5±6,15 ¹ 117,8±6,46 ¹	105,6±6,07 ¹ 140,2±6,14 ¹³	105,6±6,11 ¹ 104,2±5,45 ¹⁴⁵	165,9±7,14
LF, мс ²	818,8±13,19 ¹ 890,5±12,54 ¹²	815,7±12,16 ¹ 1019,3±12,54 ¹²³	815,7±12,23 ¹ 819,3±11,40 ¹⁴⁵	1119,1±10,01
HF, мс ²	541,4±5,21 ¹ 480,4±5,40 ¹²	540,6±6,08 ¹ 420,3±5,90 ¹²³	540,6±6,14 ¹ 544,5±5,85 ¹⁴⁵	365,5±5,11
LF/HF	1,52±0,03 ¹ 1,91±0,02 ¹²	1,54±0,06 ¹ 2,79±0,03 ¹²³	1,54±0,01 ¹ 1,51±0,02 ¹⁴⁵	4,0±0,02

Примечание. ¹ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ⁴ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

При СД 2-го типа нарушены процессы утилизации жирных кислот, в результате которого происходит накопление в крови незэтерифицированных жирных кислот при снижении глицерола, что в условиях выраженной симпатикотонии (по результатам изучения ВСР), стресса и метаболических нарушений, вероятно,

реализует их детергентное воздействие на мембраны кардиомиоцитов с развитием/усугублением электрической нестабильности миокарда и последующим формированием нарушений ритма [12].

Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска внезапной аритмической смерти не зависимо от наличия диабета [16]. Причина этой взаимосвязи до конца неизвестна. Одним из объяснений является уменьшение активности парасимпатической нервной системы. Исследования ВСР свидетельствуют о том, что в мужской популяции относительный риск общей смертности у пациентов среднего возраста в течение 5 лет наблюдения был выше в 2,1 раза (95% ДИ 1,4–3,0) в случаях, когда показатель SDNN был менее 20 мс, в сравнении с лицами сопоставимыми по возрасту, у которых величина SDNN составляла 20–39 мс.

Снижение ВСР свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции сердечного ритма со снижением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и дальнейшим снижением порога возникновения желудочковых нарушений ритма, в том числе и высоких градаций [4]. Известно, что низкие значения суточной ВСР являются высокочувствительным предвестником уменьшения продолжительности жизни вследствие развития в будущем желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

В исследовании GISSI-prevenzione у больных с инфарктом миокарда применение омакора в дозе 1 г/сутки сопровождалось достоверным снижением риска внезапной смерти на 45%, сердечно-сосудистой смертности на 30% и уменьшением риска общей смерти на 20% [15]. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GISSI-HF, опубликованные в 2008 году показали, что назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1 г/сутки у больных с сердечной недостаточностью на фоне оптимальной медикаментозной терапии сопровождается снижением риска общей смерти на 9% и уменьшение количества госпитализаций по причине желудочковых нарушений ритма [16].

Показано влияние полиненасыщенных жирных кислот на выраженность желудочковых нарушений ритма. Уже через месяц от начала терапии, добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам со стабильной ИБС привело к статистически достоверному уменьшению числа эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и числа парных желудочковых экстрасистол [17]. Были изучены механизмы антиаритмического

действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые заключаются в том, что последние в условиях хронической ишемии или адренергической стимуляции стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, влияя на работу натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов, действуя подобно антиаритмикам Ib класса, но не обладая при этом самостоятельным аритмогенным эффектом.

На фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот необходима более высокая амплитуда электрического экстрасимула для индукции «аритмического» потенциала действия. При этом отмечено увеличение длительности эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов, что предупреждает запуск желудочковых аритмий [17].

Выводы

1. Изучение параметров ВСР при СД 2-го типа представляет несомненную важность в контексте прогнозирования и оценки вероятности появления жизнеопасных нарушений ритма и высокого риска внезапной аритмической смерти.

2. У больных СД 2-го типа установлен симпатико-парасимпатический дисбаланс регуляции сердечным ритмом, являющийся одним из базисных маркеров высокой аритмогенности и риска аритмической смерти.

3. Дисбаланс регуляции сердечного ритма характеризуется выраженной гиперсимпатикотонией на фоне относительного вторичного угнетения парасимпатической составляющей.

4. Амiodарон как компонент лечебной программы позволяет достоверно снизить регуляторный дисбаланс, а добавление к традиционному антиаритмическому лечению полиненасыщенных жирных кислот – потенцировать действие этого антиаритмика. Целесообразность такой комбинации выражается в более интенсивном снижении симпатикотонии и восстановлении парасимпатического тонуса.

5. Комбинированная терапия амиодароном и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами была более эффективной относительно возможностей воздействия на процессы аритмогенеза.

6. В перспективе будет проведен анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне 3-х режимов терапии.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. – 212 с.

2. Аксельрод А. С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзе, А. П. Сыркин. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 192 с.
3. Алиева А. М. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинко-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 42-55.
4. Беловол А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоровье Украины. – 2014. – №3 (27). – С. 28-29.
5. Гришаев С. Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение / С. Л. Гришаев // СПб.: Издательство ООО "Агентство ВиТ-Принт", 2011. с.128.
6. Гимаев Р. Х. Нарушение электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / Р. Х. Гимаев, В. И. Рузов, В. А. Разин // Клиническая медицина. – 2012. – №2. – С. 35-38.
7. Герус А. Ю. Особенности вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Герус, А. Н. Флейшман // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – №8 (выпуск 1). – С. 96-100.
8. Лаптев Д. Н. Аритмогенный эффект гипогликемии / Д. Н. Лаптев, И. А. Шмушкович // Сахарный диабет. – 2012. – №1. – С. 25-30.
9. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца / О. И. Громова, Е. В. Кузнецова, Ч. В. Хоцянян, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 26-41.
10. Сергиенко В. И. Медицинская статистика в клинических исследованиях (практическое руководство) / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
11. Сорокина А. Г. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции / А. Г. Сорокина, Я. А. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №24 (11). – С. 142-147.
12. Структурнофункциональные нарушения миокарда и аритмии у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н. В. Муха, А. В. Говорин, Д. Н. Зайцев, А. П. Филев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (7). – С. 80-86.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, Suppl. 1. – S. 1-193.
14. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary / Endocrine Practice. – 2018. – Vol. 24. – Vol.1. – P. 91-120.
15. GISSI-Prevenzione Investigators / Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. – 1999.- Vol.354. – P. 447-455.
16. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patiententered

approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 140-149.

17. Tavazzi L. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure / L. Tavazzi // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 372(9645). – P. 1223-1230.

Резюме

Мухин И.В., Поважная Е.С., Зубрицкий К.С. Нарушение вариабельности сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2-го типа и базовые фармакологические направления коррекции.

Цель исследования заключалась в анализе параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) и оценке динамики ее показателей на фоне использования разных терапевтических подходов, направленных на превентирование жизнеопасных аритмических состояний и внезапной аритмической смерти. В исследование включено 126 пациентов СД 2-го типа в возрасте $53 \pm 1,5$ года с преобладанием мужчин (73 человека). Средний возраст больных в дебюте заболевания/выявления равнялся $47,9 \pm 1,3$ лет, а средняя его длительность – $5,1 \pm 0,1$ лет. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту, полу, длительности диабетического синдрома. Исходные параметры ВСР определяли до начала лечебной программы. Пациенты 1-ой группы (42 человека) получали стандартную оральную противодиабетическую терапию, амиодарон 200-600 мг/сутки, ингибитор АПФ/сартан не зависимо от наличия артериальной гипертензии (АГ) и исходного уровня артериального давления, статины, бета-адреноблокатор, дезагрегант. Представители 2-ой группы получали аналогичное лечение, но в сочетании с омега полиненасыщенными жирными кислотами (препарат «Омакор», Abbott Laboratories GmbH) в суточной дозе 1000 мг. Представители 3-ей группы получали только базисное лечение без амиодарона и омакора. Исходные величины RRNN, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, tr.ind и HF достоверно ($p < 0,05$) превосходили аналогичные значения у здоровых. Напротив, ИБ, LF и LF/HF были значимо ниже, чем в контроле. Из этого следует, что при исходном исследовании у больных СД 2-го типа имела место разбалансировка активности симпатической и парасимпатической составляющей в регуляции сердечного ритма. В группе 3 часть показателей не менялась, а другая часть имела тенденцию к усугублению уже имеющихся нарушений, что указывает на дальнейшее прогрессирующее усугубление дисбаланса. В группе 1 на фоне приема амиодарона отменено достоверное приближение величин аномальных показателей к референтным значениям у здоровых людей. Комбинация амиодарона с омакором (2-я группа) показала наиболее значимое приближение параметров к нормативным значениям, что с одной стороны свидетельствует о максимальном уровне (среди трех режимов терапии) уменьшения исходной гиперсимпатикотонии, а, с другой, позволяет получить максимально возможные позитивным моменты относительно баланса симпатической и парасимпатической составляющей в регуляции сердечного ритма.

Выводы. У больных СД 2-го типа установлен симпатико-парасимпатический дисбаланс регуляции сердечным ритмом, являющийся одним из базисных маркеров высокой аритмогенности. Дисбаланс регуляции сердечного ритма характеризуется выраженной гиперсимпатикотонией на фоне относительного вторичного угнетения парасимпатической составляющей. Амиодарон как компонент лечебной программы позволяет достоверно снизить регуляторный дисбаланс, а добавление к традиционному антиаритмическому лечению полиненасыщенных жирных кислот – потенцировать действие антиаритмика. Такая эффективность

выражается в виде более интенсивного уменьшения активности симпатического тонуса и более выраженного восстановления парасимпатического. Можно полагать, что комбинированная терапия амиодароном и омакором окажется более эффективной относительно процессов аритмогенеза.

Ключевые слова: нарушения variability сердечного ритма, сахарный диабет 2-го типа, фармакологические направления коррекции.

Summary

Mukhin I.V., Povazhnaya E.S., Zubritskiy K.S. *Heart rate variability disorder in patients with type 2 diabetes and basic pharmacological directions of correction.*

The aim of the study was to analyze the parameters of heart rate variability (HRV) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and to assess the dynamics of its parameters against the background of using different therapeutic approaches aimed at preventing life-threatening arrhythmic conditions and sudden arrhythmic death. The study included 126 patients with type 2 diabetes at the age of 53 ± 1.5 years with a predominance of men (73 people). After the screening and initialization stages, the patients were randomly assigned to 3 observation groups, statistically homogeneous in age, sex, the duration of diabetic syndrome. The initial HRV parameters were determined before the start of the treatment program. Patients of group 1 (42 people) received standard oral antidiabetic therapy, amiodarone 200-600 mg / day, an ACE inhibitor / sartan regardless of the presence of arterial hypertension (AH) and baseline blood pressure, statin, beta-blocker, antiplatelet agent. Representatives of the 2nd group received similar treatment, but in combination with omega polyunsaturated fatty acids (Omacor, Abbott Laboratories GmbH) in a daily dose of 1000 mg. The representatives of the 3rd group received only basic treatment without amiodarone and omacor. The initial values of RRNN, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, tr.ind and HF significantly ($p < 0.05$) exceeded similar values in healthy subjects. On the contrary, IB, LF and LF / HF were significantly lower than in controls. From this it follows that during the initial study in patients with type 2 diabetes, there was an imbalance in the activity of the sympathetic and parasympathetic components in the regulation of the heart rhythm.

In group 3, some of the indicators did not change, while the other part tended to aggravate the already existing disorders, which indicates a further progressive aggravation of the imbalance. In group 1, while taking amiodarone, a significant approximation of the values of abnormal parameters to the reference values in healthy people was canceled. The combination of amiodarone with omacor (group 2) showed the most significant approximation of the parameters to the normative values, which, on the one hand, indicates the maximum level (among the three therapy regimens) of reducing the initial hypersympathicotonia, and, on the other hand, allows to obtain the maximum possible positive moments regarding the balance sympathetic and parasympathetic components in the regulation of heart rate. **Conclusions.** Patients with type 2 diabetes mellitus have a sympathetic-parasympathetic imbalance in heart rate regulation, which is one of the basic markers of high arrhythmogenicity. The imbalance in the regulation of the heart rate is characterized by pronounced hypersympathicotonia against the background of a relative secondary inhibition of the parasympathetic component. Amiodarone as a component of the treatment program can reliably reduce the regulatory imbalance, and the addition of polyunsaturated fatty acids to traditional antiarrhythmic treatment can potentiate the antiarrhythmic effect. This efficiency is expressed in the form of a more intense decrease in the activity of the sympathetic tone and a more pronounced restoration of the parasympathetic tone. It can be assumed that combined therapy with amiodarone and omacor will be more effective in relation to the processes of arrhythmogenesis.

Key words: heart rate variability disorders, type 2 diabetes mellitus, pharmacological directions correction.

Рецензент: д.мед.н., профессор Г.П. Победенная

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И ПАПИЛЛОМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.Н. Провизион¹, Л.Н.Провизион², А.В. Шатилов²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»

²ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Вирусные заболевания кожи - ряд дерматозов, вызываемых различными вирусами. До сих пор не существует общепризнанной классификации вирусных заболеваний кожи. В отечественной дерматологии по характеру сродства к определенным тканям различают вирусы дерматотропные, вызывающие поражения кожи, нейротропные, поражающие в основном нервную систему, и смешанные, поражающие одновременно кожу и нервную систему.

Вирусы герпеса широко распространены в природе (их более 80 разновидностей). При этом среди вирусов герпеса человека существует 8 разновидностей; чаще заболевание вызывает вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа. Попав в организм человека, герпетическая инфекция существует в нем пожизненно. Сложность терапевтической проблемы заключается в том, что на сегодняшний день существуют противовирусные средства, которые могут быть лишь использованы в лечении герпетической инфекции, но они не saniруют полностью организм от вирусов. В связи с этим вирусами герпеса инфицировано до 90% взрослого и детского населения планеты, а число вновь заболевших с каждым годом неуклонно увеличивается. Следует отметить, что герпетическая (как и иная вирусная) инфекция рецидивирует у лиц с иммунодефицитами, аутоиммунными и другими состояниями, при которых нарушаются звенья противовирусной защиты в организме человека. С другой стороны, сам вирус герпеса способен индуцировать или усугублять различные иммунные нарушения. При этом ассоциации вирусов герпеса с другими инфекциями (в том числе вирусными) могут приводить к утяжелению патогенного эффекта (прогрессирование СПИДа и др.). При инфицировании герпесвирусом женщин увеличивается риск

рака шейки матки, бесплодия, ранней менопаузы; у мужчин возрастает риск карциномы простаты (герпетические вирусы выступают как кофактор канцерогенеза, инициатор дисплазий). Онкогенность вируса простого герпеса усиливается при комбинации с хламидиями, микоплазмой и др.), а также ЦМВ. Имеются данные, что вирусы герпеса участвуют в формировании атеросклероза, а соответственно способствуют раннему развитию болезней пожилого возраста, сокращению продолжительности жизни (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные нарушения). Особую проблему составляет риск инфицирования герпетической инфекцией плода, а также новорожденного (контакт с родовыми путями больной матери; трансплацентарно или же вирус проникает в полость матки через цервикальный канал). За последние десятилетия неонатальный герпес значительно возрос и является важной медицинской, социальной и психологической проблемой [24,25,27-29,34-37].

Источниками герпесвирусной инфекции являются больные с различными формами болезни (в том числе латентной), а также вирусносители. Вирус передается контактным, контактно-бытовым, воздушно-капельным путем; возможен трансфузионный и парентеральный пути передачи. При этом вирус простого герпеса является термолабильным (инактивируется при нагревании до 50°C через 30 мин); низкие температуры переносит хорошо (до -70°C сохраняется в жизнеспособном состоянии); устойчив к повторному замораживанию и оттаиванию, действию ультразвука. Однако, вирус погибает под воздействием ультрафиолетовых и рентгеновских лучей; чувствителен к этиловому спирту, желчи и др [24,25,27-29,34-37].

Пузырьковый лишай. Выделяют следующие клинические формы герпетической инфекции: локализованные, распространенные, генерализованные. Высыпания везикул локализуются: на лице (*herpes facialis*), на губах (*herpes labialis*), на крыльях носа (*herpes nasalis*), в области половых органов (*herpes pro-genitalis*), реже – на ягодицах (*herpes glutealis*), в полости рта (*herpes buccialis*). Нередко регистрируется *herpes menstrualis*, когда высыпания возникают при каждом менструальном цикле с любой локализацией. Во время беременности и при климаксе высыпания прекращаются. Клинические симптомы появляются через 5-7 дней после инфицирования. Имеются субъективные ощущения перед или в период высыпаний в виде зуда, жжения, покалывания, болезненности (результат воспаления нервных стволов и сплете-

ний). На фоне эритемы кожи или слизистой оболочки возникают множественные или единичные, болезненные, размером до 1-3 мм в диаметре пузырьки с прозрачным содержимым, которое затем мутнеет. Через 3-5 дней пузырьки подсыхают и образуются желтые корки. Если пузырьки вскрываются, то появляются мелкие розово-красного цвета эрозии с фестончатыми краями. Нередко везикулы сливаются, и образуется многокамерный пузырь, который вскрывается с образованием эрозии розово-красного цвета. Затем – корки, которые отпадают, обнажая вторичную депигментацию или гиперпигментацию. Клинически заболевание длится 2-3 недели [24,25,27-29,34-37].

Рецидив обуславливается реактивацией вируса под влиянием фокальной инфекции, стресса, пневмонии, ОРЗ, переохлаждения, иммунодефицита и др. Для рецидивирующего герпеса характерно тяжелое длительное течение, поражение нервной системы, лимфаденопатии, что может привести к инвалидизации. По локализации различают: вирусные поражения кожного покрова – пузырьки располагаются на лице, в области носа, красной каймы губ, на кистях и ягодицах; вирусные поражения слизистых оболочек; локализация – слизистые полости рта, в области губ, на щеках, деснах, где появляются сгруппированные пузырьки с последующим образованием краснорозовых эрозий с фестончатыми краями, покрытые афтами при повышенной саливации; вирусные поражения глаз (офтальмогерпес) – чаще у детей; это предвестник дальнейшей генерализации герпетической инфекции чаще протекает в виде кератоконъюнктивита с поражением периорбитальной области [24,25,27-29,34-37].

Генитальный герпес относится к инфекциям, передаваемым половым путем; вызывается ВПГ типа 1 и 2. Вирус имеет значительное распространение среди населения Земного шара, в последние годы отмечается рост заболеваемости (80-200 на 100 тыс. населения). Распространение его происходит при генитальных, орогенитальных и сексуальных анальных контактах. Смешанная инфекция, вызываемая ВПГ и другими возбудителями ИППП, выявляется у 10-30 % мужчин и 15-37 % женщин. Иногда вызываются поражения ЦНС и внутренних органов. ВПГ может реактивировать латентную ВИЧ-инфекцию и прогрессирование СПИДа. Клинические проявления: через 3-10 дней после заражения возникают множественные, сгруппированные болезненные везикулы, переходя в пустулы и язвы. Предвестники: зуд, жжение, покалывание и др., с переходом

везикул в эрозии и язвы с мелкофестончатыми краями появляются жалобы на боли, зуд, жжение. Могут быть выделения, болезненность при мочеиспускании, иногда – общие симптомы (головные боли). Недомогание, боли в мышцах и суставах, повышенная температура, увеличение лимфатических узлов и др [24,25,27-29,34-37].

Опоясывающий лишай - вирусное заболевание, часто встречающееся, на фоне иммунодепрессии. Клинические проявления: характерно острое начало с продромальным периодом в виде общего недомогания, повышения температуры тела и невралгических болей. На фоне отёчной и гиперемированной кожи по ходу ветвей пораженного чувствительного нерва возникают напряженные пузырьки с плотной покрывкой серозное содержимое которых мутнеет через 3-4 дня, а на 5-7-й день пузырьки ссыхаются в желтовато-коричневые корки через 7-10 дней корки отпадают, и остается временная пигментация. Типично одностороннее расположение высыпаний – по ходу ветвей нерва в виде отдельных очагов, между которыми участки здоровой кожи, а также боли – либо локализованные, либо распространенные. Иногда появляется резкая жгучая или тупая боль, которая сохраняется у большинства длительное время и даже после регресса кожных высыпаний [24,25,27-29,34-37].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций в мире с преимущественно контактным путём передачи. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к инфекционным агентам с достоверно доказанной ролью в возникновении как доброкачественных пролифераций кожи, так и специфических злокачественных новообразований [22]. ВПЧ 16-го и 19-го типов связывают с развитием рака шейки матки (РШМ), полового члена, вульвы, влагалища, анального канала, полости рта, глотки, гортани и других злокачественных опухолей [6]. Выявляемость ВПЧ при базальноклеточном раке – 33 - 80%, при плоскоклеточном раке – от 27 до 81%, при актиническом кератозе – от 33 - 93% [20].

Помимо злокачественных новообразований ВПЧ является этиологическим агентом при возникновении различных видов вирусных бородавок, аногенитальных кондилом (АК) и папилломатоза гортани. Доброкачественные новообразования, вызываемые ВПЧ, условно разделяются на два типа: слизистые и кожные. К слизистым относятся: аногенитальные бородавки (или остроконечные кондиломы), бородавки полости рта и папилломатоз

гортани. К кожным – различные виды кожных (вирусных) бородавок, себорейный кератоз (СК) [26,33].

Таблица 1

Корреляция детекции ВПЧ в очагах СК и видимо здоровой коже

Ссылки на авторов	В очагах СК	Отсутствие ВПЧ в очагах СК	В видимо здоровой коже у больных СК	Отсутствие ВПЧ в очагах видимо здоровой коже	Контрольная группа
Пискалова, Т.П.[39]	81,5% рода β1 77,8% рода β2 81,3% рода β3 (88,8% - суммарно)	11,2%	48,1% рода β1 55,6% рода β2 40,7% рода β3 (66,6% - суммарно)	33,3%	28,5% род β1 β2
Молочков В.А. [41]	63% рода β1 63% рода β2 13% рода β3 13% род β4, β5 (81% - суммарно)	-	42% рода β1 33% рода β2 17% рода β3 17% род β4, β5 (55% - суммарно)	-	39% рода β1 30% рода β2 17% рода β3 35% род β4, β5 (47% - суммарно)
Корнева Л.В [32]	67% рода β1 33% рода β2	-	20% рода β1	-	23,5% рода β1 29,4% рода β2 5,8% рода β3 41,2% род β4, β5
Корнева Л.В. [32]	70% рода β	30%	35%	65%	-

СК - наиболее распространенная доброкачественная пролиферация кожи, возникающая на любом участке кожного покрова, за исключением кожи ладоней и подошв, в литературе имеются единичные описания случаев его развития на слизистых оболочках половых органов и на конъюнктиве [1,2,4,12,20]. Практически одинаково поражает мужчин и женщин, преимущественно старше 40 лет, при этом в популяции старше 60 лет распространенность достигает 80-100% [13]. Показана четкая корреляция его дебюта с возрастом. Так, в когорте 24–49-летних распространенность СК составила 38%, 50–59-летних – 69%, 60–69-летних – 86%, а среди 70–79-летних – более 90% [3,4,5].

Поскольку ВПЧ часто выявляются на здоровой коже и слизистых оболочках человека, интерпретация приведенных данных осложняется, ибо реальны контаминация этими вирусами очага СК и, как

следствие, ложноположительный результат ПЦР. Возникает логический вопрос, что может служить отрицательным контролем в подобной ситуации. Некоторые исследовательские группы в качестве такого контроля использовали адекватный биопсийный материал от здоровых доноров, другие — адекватные условно-здоровые ткани от самих больных с ВПЧ-индуцированными пролиферациями. В некоторых работах, в которых образцы опухоли оказались ВПЧ-положительными, такой контроль отсутствовал [9,10,13,16,17,21].

Аногенитальные кондиломы (АК) — обычно возникают в местах травматизации при половых контактах, АК передаются половым путем, в 65–70% случаев их выявляют при обследовании обоих половых партнеров. Передача ВПЧ половому партнеру у гомосексуалистов встречается в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. АК представляют собой разрастание слизистой оболочки и локализуются на наружных половых органах и в области заднего прохода. Выделяют несколько клинико-морфологических типов проявлений ВПЧ-инфекции в аногенитальной области: папиллярные разновидности кондилом с экзофитным ростом, плоские кондиломы (интраэпителиальные кондиломы с эндофитным ростом), а также гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна [23,30,31,40]. ВПЧ 6 и 11 обнаруживаются в 96–100% случаев АК и являются главной причиной их возникновения [6]. Помимо ВПЧ 6 и 11 при АК обнаруживаются и другие типы — ВПЧ 2, 16, 18, 30–33, 35, 39, 41–45, 51–56, и 59 [18]. Порядка 20–50% АК помимо ВПЧ 6 и 11 типов имеют коинфекцию в виде ВПЧ типов высокого онкогенного риска [14].

Клиническая картина. АК с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой маленькие плоские или сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи (или слизистой оболочки), которые постепенно превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту. Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, поверхность становится влажной, появляется мацерация, блеск, болезненность, неприятный запах. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани. Каждый сосочек покрыт утолщенным многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя. Отсутствует гиперкератоз, ядерный и клеточный полиморфизм [30,40]. Эндофитные АК располагаются у женщин на шейке матки, гистологически подразделяются на плоские (интраэпителиальные)

и инвертирующие формы. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным взглядом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании их с классическими АК. Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки, обусловленная ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов), сопровождается дисбиотическими состояниями влагалищной микрофлоры [31,38]. У мужчин клинически выделяют: бородавчатый тип АК (напоминает вульгарные бородавки, имеет красно-розовый или серо-белый цвет и мягкую консистенцию, локализация - тело и головка полового члена); • гиперпластический тип, проявляется сливными высыпаниями, иногда плотными, серого цвета, напоминающими цветную капусту, поражает внутренний листок крайней плоти; "сидячий" (без ножки) тип, характерны множественные пигментированные или эритематозные высыпания на теле полового члена. АК аногенитальной локализации препятствуют нормальной половой жизни, вызывая болевые ощущения, невротические расстройства, беспокойство относительно возможности иметь детей и риска развития рака. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна у мужчин является редким заболеванием, поражает обычно головку полового члена и крайнюю плоть, иногда - ствол полового члена. Опухоль неуклонно прогрессирует, прорастает в подлежащие ткани и трансформируется в ПРПЧ [23,40].

Бородавки – доброкачественные новообразования кожи, различающиеся по клинической и гистологической картине в зависимости от типов ВПЧ, которыми они индуцированы. К ним относят обыкновенные (вульгарные) бородавки главным образом ассоциированные с ВПЧ 2, 4, 7 и 57, глубокие подошвенные и ладонные бородавки (ВПЧ 1), плоские бородавки ВПЧ 3, 10 и 41, промежуточные бородавки (смесь обыкновенных и плоских бородавок; ВПЧ 26, 27, 28 и 29) и кистозные или пятнистые бородавки (ВПЧ 60, 63 и 65), которые имеют сходство с плоскими [8]. Бородавки доброкачественны, обычно ограничены в росте и зачастую сами спонтанно регрессируют. Однако при нарушениях в иммунной системе, у лиц с иммунодефицитами, кожные бородавки могут стать серьёзной проблемой. Показано, что бородавки возникают у 90% реципиентов трансплантируемых органов, проживших более 5 лет после начала иммуносупрессии, при этом в большинстве случаев обнаруживается более двух различных типов ВПЧ [19].

Согласно имеющимся данным, распространённость кожных бородавок различается по возрастным группам населения, она наиболее высока среди детей и подростков и оценивается от 3–5% до 20% от общей популяции [15].

Кожные бородавки передаются при прямом контакте от человека к человеку или при контакте с контаминированными поверхностями и объектами окружающей среды, необходимым условием для передачи является наличие микротравм кожи. Особенно среди детей возможна реинфекция и аутоинокуляция, которая относится к основным способам распространения инфекции, например, в область ротовой полости посредством облизывания и жевания пальцев. У детей нередко передача инфекции во время контактных игр с поверхности рук на лицо или локти и колени через ссадины и царапины [7].

ВПЧ типы из рода β , которые являются основной причиной возникновения кожных вирусных бородавок, повсеместно распространены среди всего населения, инфицирование ими происходит ещё в раннем детстве, а естественным резервуаром на теле являются волосяные фолликулы.

Клиническая картина. *Вульгарные бородавки*: множественные безболезненные папулы диаметром 0,2–0,5 см, покрытые папилломатозными разрастаниями и локализующиеся преимущественно на тыле кистей и стоп. *Ладонно-подошвенные бородавки*: плотные болезненные округлые папулы и бляшки, локализующиеся на коже подошв стоп и/или ладонной поверхности кистей на одном уровне с неизменной кожей, имеющие зернистую поверхность, покрытую гиперкератотическими наслоениями; в центре образований нередко наблюдаются черно-коричневые точки затромбированных капилляров, повреждение которых приводит к кровотечению. *Мозаичные бородавки*: диффузные очаги гиперкератоза, локализующиеся на коже ладоней и подошв, чаще в области переднего отдела стопы, нередко покрытые глубокими трещинами. *Кистозные бородавки*: образования в виде мягкого узла с гиперкератозом и трещинами на поверхности, при вскрытии которого выделяется бело-желтое творожистое содержимое; локализуются на давящей поверхности подошвы. *Плоские бородавки*: мелкие множественные папулы цвета нормальной кожи, локализующиеся преимущественно на тыле кистей, предплечий, лице и слизистых оболочках. *Нитевидные бородавки*: тонкие роговые выросты, локали-

зующиеся, как правило, вокруг рта, носа и глаз. *Бородавки «мясников»*: гипертрофические бородавчатые разрастания цвета нормальной кожи, напоминающие цветную капусту и локализующиеся на тыле кистей и пальцах у людей, имеющих профессиональный контакт с мясом. *Фокальная эпителиальная гиперплазия*: множественные светлые или бледно-розовые куполообразные папулы размером 0,1-0,5 см, сливающиеся в бляшки и локализующиеся на красной кайме губ с переходом на слизистую оболочку полости рта, десен и языка; встречаются исключительно у лиц индейского происхождения.

Обнаружение данных типов ВПЧ на неизменной коже у взрослых без патологии иммунной системы свидетельствует о том, что в большинстве случаев видимые проявления инфекции отвергаются адекватным иммунным ответом, в то время как у лиц иммунодефицитом, в частности ВИЧ-инфекцией, возникают состояния, подобные верруциформной эпидермодисплазии.

Верруциформная эпидермодисплазия была впервые описана почти столетие назад немецким дерматологом Левандовским (1879–1921) и его швейцарским коллегой Лутцем (1888–1958), отсюда происходит её второе название – дисплазия Левандовского-Лутца. Верруциформная эпидермодисплазия – редкое аутосомно-рецессивное состояние, обусловленное мутациями в одном из двух генов (EVER1 и EVER2) в длинном плече 17-й хромосомы, при котором селективное истощение специфических клонов Т-клеток влечёт обширное инфицирование определенными типами (порядка 20) ВПЧ из рода Бета. Гены EVER кодируют трансмембранные белки, которые играют ключевую роль в регуляции гомеостаза цинка, потеря которого усиливает экспрессию вирусных генов E6 и E7. Выделяют два характерных для верруциформной эпидермодисплазии проявления: 1) диссеминированные доброкачественные плоские бородавки, ассоциированные с ВПЧ 3 и 10 типов, которые возникают в раннем детстве в основном на теле и шее и сохраняются в течение всей жизни; 2) бородавчатые образования, которые возникают на открытых для света участках кожи, имеют больший потенциал к озлокачествлению и ассоциированы с ВПЧ 5 и 8 типов [13].

Кроме того, ВПЧ типы, ассоциированные с верруциформной эпидермодисплазией, в большом количестве обнаруживаются при состояниях, связанных с высокой пролиферацией эпителия, таких как псориаз [7]. О возможной связи между злокачественными и

доброкачественными новообразованиями, обусловленными ВПЧ говорит тот факт, что наличие у мужчин в анамнезе АК повышает риск обнаружения бессимптомной ПВИ гениталий, обусловленной как высокоонкогенными, так и низкоонкогенными типами. Кроме того, аналогичное повышение риска может отмечаться и при наличии в анамнезе вирусных бородавок, локализирующихся на пальцах рук, кистях и туловище [11].

К ВПЧ-индуцированным опухолям относят болезнь Боуэна (ББ), эритроплазию Кейра (ЭК), бовеноидный папулез (БП) и плоскоклеточный рак полового члена (ПРПЧ). Выявлены онкогенные типы ВПЧ при новообразованиях полового члена (табл.2) [23,40].

Болезнь Боуэна или рак *in situ* - обычно локализуется в области ствола полового члена, в виде солитарного очага тускло-розового цвета с корками на поверхности, центр очага несколько запавший. Изъязвление происходит при многолетнем течении, свидетельствует об инвазивном росте. Заболевание является интраэпителиальной неоплазией, распространяющейся на всю толщину слизистой. Возникает в возрасте 40–50 лет [23,40].

Эритроплазия Кейра гистологически идентична ББ, наблюдается у пожилых мужчин. Проявляется четко очерченной ярко-красной бляшкой с блестящей поверхностью. Обычная локализация - головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда. Трансформируется в ПРПЧ в 20% случаев [23,40].

Бовеноидный папулез локализуется в области ствола полового члена, реже на головке, крайней плоти, уздечке и венечной борозде, проявляется папулезными элементами светло-коричневого цвета от нескольких миллиметров до крупных сливных бляшек с легким шелушением, плотноватой консистенции. БП возникает обычно в возрасте 25–35 лет [23,40].

Таблица 2

ВПЧ-индуцированные опухоли кожи

Тип ВПЧ	Вид новообразования
6,11	ОК, ГКБЛ, БП, ББ
16,18	БП, ББ, ПРПЧ
31, 33, 35, 38, 39, 40, 51–55	БП, ББ
42, 43, 44	ОК, БП, ББ

Плоскоклеточный рак полового члена локализуется в области головки полового члена, крайней плоти, венечной борозды. Клини-

чески варьирует от слегка приподнятого и уплотненного очага гиперемии с наличием бородавчатых наслоений до распространенного рака с явлением местной деструкции вплоть до самопроизвольной ампутации полового члена. Доля ПРПЧ в структуре онкологической летальности составляет 1–2% [23,40].

Таким образом, ВПЧ является антропонозом с контактным механизмом передачи, для реализации которого ведущими путями являются: половой – при генитальной инфекции и контактно-бытовой – при кожной. Тропность вирусов к эпителию кожи или слизистых оболочек обуславливает разделение типов ВПЧ на «кожные» и «слизистые». Папилломавирусная инфекция у человека может иметь как бессимптомное течение с последующей элиминацией, так и клинически выраженное, в виде доброкачественных или злокачественных новообразований, в зависимости от вызывающего их типа вируса. К злокачественным ВПЧ-ассоциированным поражениям относятся: рак шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, полового члена, полости рта, глотки, гортани, а также плоскоклеточный рак кожи среди лиц с иммунодефицитом; к доброкачественным: различные виды вирусных бородавок, аногенитальных кондилом (бородавок) и папилломатоза полости рта и гортани.

Согласно имеющимся данным выборочных исследований, ВПЧ-инфекция имеет широкое распространение в популяции, в том числе и среди лиц без какой-либо патологии. ВПЧ-ассоциированные злокачественные новообразования вносят серьёзный вклад в бремя заболеваемости и смертности от рака как среди женского, так и среди мужского населения, при этом наибольшую долю среди них имеет рак шейки матки.

Литература

1. Alapatt, G. F. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis / G. F. Alapatt, D. Sukumar, M. R. Bhat // *Indian. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 61, N 6. – P. 622–627. doi: 10.4103/0019-5154.193667.
2. Amani, N. A. Clinicopathological study of melanoma with reference to its possible viroetiology / N. A. Amani, M. H. Abani, M. M. Fata // *Journal of Pathology Research.* – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 63–67.
3. Bodily, J. Persistence of human papillomavirus infection: key stoma lig-nant progression / J. Bodily, L. A. Laimins // *Trends Microbiol.* – 2011. – Vol. 19, N 1. – P. 33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.

4. Choi, H. J. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions / H. J. Choi, J. H. Lee // *J. Craniofac. Surg.* – 2016. – Vol. 27, N 4. – e 379–381. doi: 10.1097/SCS.0000000000002642.
5. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189PV type sand proposal of taxondments / H. U. Bernard [et al.] // *Virology.* – 2010. – Vol. 401, N 1. – P. 70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
6. Comprehensive control of human papillomavirus infection sandrelated diseases / F. X. Boschetal [et al.] // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31, Suppl. 7. – P. H1–31
7. Cubie, H. A. Diseases associated with human papillomavirus infection / H. A. Cubie // *Virology.* – 2013. – Vol. 445. – P. 21–34.
8. Cutaneous warts / S. Jablonska [et al.] // *Clin. Dermatol.* – 1997. – Vol. 15, N 3. – P. 309–319.
9. Detection of alpha-and beta-human papillomavirus (HPV) incutaneous melanoma: am atchedand controlled study us ing specific multiplex PCR combined with DNA microarray primerextension / J. B. Ruer [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 18, N 10. – P. 857–862. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00866.x.
10. Epidermodysplasia verruciformi sand cutaneous human papillomavirus DNA, but not genital human papillomavirus DNAs, are frequently detected in vulvar and vaginal melanoma / A. Rohwedder [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2007. – Vol. 29, N 1. – P. 13–17. doi:10.1097/01.dad.0000245202.59762.09.
11. Genital and extragenital warts in crease the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men / B. Y. Hernandez [et al.] // *Sex TransmInfect.* – 2011. – Vol. 87. – P. 391–395.
12. Human papillomavirus type16 (HPV-16) genome sintegrated in head and neck cancer sandin HPV-16-immortalized human keratinocyte clones expresschimericvirus-cellm RNAssimilar to those found in cervical cancers / J. R. Anson [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, N 4. – P. 1645–1654. doi:10.1128/JVI.02093-10.
13. Human papillomaviruses are commonly found innormal skin of immuno-competenthosts / G. Astori [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 1998. – Vol. 110, N 5. – P. 752–755. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00191.x.
14. Lacey, C. J. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11disease / C. J. Lacey, C. M. Lowndes, K. V. Shah // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 35–41
15. Lynch, M. D. Management of cutaneous viral warts / M. D. Lynch, J. Cliffe, R. Morris-Jones // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – P. g3339
16. Malignant melch for human papillomaviruses / C. Miracco [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137, N 6. – P. 826–827.
17. Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocyt icnaevi / M. LaPlaca [et al.] *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152, N 5. – P. 909–914. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06344.x.

18. Prevalence of low-risk HPV type and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 – results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany / K. U. Petry [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12. – P. 367–378.

19. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression / I. M. Leigh [et al.] // AIDS. – 1999. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S49–S57.

20. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions / K. Andersson [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2008. – Vol. 7, N 1. – P. 189–195. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.

21. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature / A. Rohwedder [et al.] // Am. J. Dermatopathol. – 2002. – Vol. 24, N 3. – P. 230–240. doi: 10.1097/0000372-200206000-00008.

22. Zur Hausen, H. The search for infectious causes of human cancers: Where and why / H. zur Hausen // Virology. – 2009. – Vol. 392. – P. 1–10.

23. Васильев, М.М. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (Клиника, диагностика, лечения) : монография / М.М. Васильев, И.И. [и др.]. – Москва: ЦНИКВИ МЗ РФ, 2004. – 158 с.

24. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г.Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 35–40.

25. Воробьева, А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебник / А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 705 с.

26. Встречаемость кожных типов вируса папилломы человека в патологиях кожи / А. Ю. Кладова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 9. – С. 44–50.

27. Дьяченко, П.А. Клинические и молекулярные аспекты инфекций, ассоциированных с вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (varicella zoster) : учебник / П.А. Дьяченко. – СумДУ, 2012. – 380 с.

28. Зверева, В.В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебное пособие / В.В. Зверева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 480 с.

29. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека : Руководство для врачей / В.А. Исаков [и др.]. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.

30. Киселев, В.И. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека / В.И. Киселев, О.И. Киселев, Е.С. Северин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2003. – Вып. 4. – С. 28–32.

31. Киселев, В.И. *Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы* / В.И. Киселев, О.И. Киселев // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 31–38.
32. Корнева, Л. В. *Молекулярная генотипическая детекция ДНК вирусов папилломы человека рода β в диагностике их ассоциаций с некоторыми эпителиальными неоплазиями кожи у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов в режиме Real-Time* / Л. В. Корнева, Е. С. Снарская, Е. К. Нодельман // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 260–265.
33. Кравец, Н. В. *Клинико-иммунологические особенности папиллом кожи, ассоциированных с суперинвазивным описторхозом* / Н. В. Кравец // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 3. – С. 4–7.
34. Марданлы, С.Г. *Инфекции TORCH-группы: клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль : монография* / С.Г. Марданлы [и др.]. – М., 2018. – 240 с.
35. Марданлы, С.Г. *Распространенность вирусов герпеса человека среди контингентов различного возраста* / С.Г. Марданлы [и др.]. // *ЖМЭИ*. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
36. Марданлы, С.Г. *Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций. Инфекционные болезни* / С.Г. Марданлы [и др.]. // *Гастроэнтерология*. – 2017. – № 1(24). – С. 25–30.
37. Марданлы, С.Г. *Синхронная детекция серологических маркёров основных герпесвирусных инфекций человека* / С.Г. Марданлы [и др.]. // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 35–40
38. Молочков, В.А. *Папилломавирусы и новообразования полового члена* / В.А. Молочков // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2000. – № 1. – С. 4–9.
39. Пискалова, Т. П. *Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода $\beta 2$* / Т. П. Пискалова, Е. И. Костенко, Л. Ф. Телешева // *Альманах клинической медицины*. – 2017. – № 2 – С. 118–126.
40. Святенко, Т.В. *Современные представления о папилломавирусной инфекции и ее лечении* / Т.В. Святенко [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2011. – №1(13). – С. 61 – 65.
41. *Сравнительный анализ ассоциации СК с вирусом папилломы человека у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов* / В. А. Молочков [и др.] // *Альманах клинической медицины*. – 2014. – №.34 – С. 52–55.

Резюме

Провизион А.Н., Провизион Л.Н., Шатилов А.В. Поражения кожи при герпетической и папилломовирусной инфекции.

Вирусные заболевания (герпесвирусные и папилломовирусные) кожи и слизистых оболочек отличаются своим многообразием и распространены на всех континентах, а в последние годы отмечается тенденция к их увеличению. Для вирусных болезней характерно хроническое рецидивирующее течение, частые осложнения, переход в латентное состояние, ассоциация с другими вирусными, соматическими и онкологическими заболеваниями изменяя как собственную клиническую картину, так и течение вышеуказанных нозологий.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вирус герпеса, пролиферации кожи, себорейный кератоз, дерматозы.

Summary

Provizion A.N., Zubarevskaja O.A. Skin lesions in herpetic and papillomoviral infection.

Viral diseases (herpesvirus and papillomavirus) of the skin and mucous membranes differ in their diversity and are common on all continents, and in recent years there has been a tendency to increase them. Viral diseases are characterized by a chronic recurrent course, frequent complications, transition to a latent state, association with other viral, somatic and oncological diseases, changing both their own clinical picture and the course of the above nosologies.

Key words: human papillomavirus, herpes virus, skin proliferation, seborrheic keratosis, dermatoses.

Рецензент: д.мед.н., профессор Я.А. Соцкая

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У
ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ
ПРИРОДНОГО И ТЕХНОГЕННОГО ХАРАКТЕРА****В.В. Черкесов, А.О. Есаков***ГОУВПО «Академия гражданской защиты» МЧС ДНР***Введение**

Ряд соматических заболеваний (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атопический дерматит, псориаз и ряд других) развивается по однотипным с психическими расстройствами критериям. Установлено параллельное течение психической и соматической патологии, определяющих и длительность, и тяжесть течения всего синдрома. Так, в ряде исследований выявлено, что обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, имеющие сезонный характер, протекают наиболее неблагоприятно. В настоящее время язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки является моделью психосоматического заболевания. Выявлено не только на преобладание тревожного синдрома в личности пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, но и отчетливая параллельная динамику утяжеления психопатологических и соматических симптомов в периоды обострения болезни.

Представляет интерес исторический аспект в изучении психосоматической патологии на примере ишемической болезни сердца (ИБС) и в какой-то мере «абсолютизация» такого популяционного фактора риска в развитии данной патологии, как психотипа А [1].

Так, еще в 1974 г. исследователи М. Фридман и Р. Розенман обследовали более 3500 пациентов с ИБС и выяснили, что 70% из них имеют сходные характерологические черты, которые авторы объединили в «характер» или «личность типа А», а также описали её антипод - «личность типа В». Личность типа А («синдром спешки») характеризуется энергичным стилем поведения (неумение отдыхать, неспособность расслабиться, нетерпеливость, нетерпимость, настроенность на достижение цели); чрезмерным контролем времени, ускоренными движениями (быстрые речь, ходьба, еда, активная жестикуляция);

одномоментным занятием несколькими делами, размышлением о нескольких проблемах одновременно, попытками принятия решений сразу по многим вопросам; дихотомическим мышлением типа «или – или», «чёрное-белое», «правильно- неправильно» [2].

В течение жизни личности типа А более предрасположены к созданию и попаданию в стрессовые ситуации, во время которых активизируются гормональные процессы. Эти факторы негативно влияют и на частоту сердечных сокращений, уровень артериального давления, холестерина и глюкозы в крови, показатели свёртываемости, в результате чего в дальнейшем растёт риск развития не только ИБС, но и других психосоматических состояний (аритмии, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.п.).

Изложение основного материала.

Необходимость изучения влияния экстремальных факторов на психику человека привела к возникновению и активному развитию новой сферы психологической науки и практики - экстремальной психологии. Экстремальная психология как самостоятельное направление психологического знания возникла в конце XX в.

Экстремальная психология (ЭП) - отрасль психологической науки, изучающая общие психологические закономерности жизни и деятельности человека в измененных (непривычных) условиях существования. Исследования в области экстремальной психологии имеют своей задачей совершенствование психологического отбора и психологической подготовки для работы в необычных условиях существования, а также разработку мер защиты от травмирующего воздействия психогенных факторов [3, 4].

Исследователями в области экстремальной психологии были выделены следующие основные психогенные факторы, характерные для экстремальных условий: монотония; измененные структуры пространства и времени; ограничение личностно-значимой информации; одиночество; групповая изоляция; угроза для жизни. При увеличении времени пребывания в измененных условиях, слишком сильном воздействии психогенных факторов, а также при недостаточной нервно-психической устойчивости, слабом типе нервной системы у человека могут проявляться признаки нарушения нормального психического состояния.

Понятия чрезвычайной, экстремальной и кризисной ситуации еще не получили исчерпывающих определений. В настоящее время общепринятыми являются следующие определения.

Чрезвычайная ситуация (ЧС) - это внезапно возникшая обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, которое может повлечь за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей.

Экстремальная ситуация (от лат. *extremus* - крайний, критический) - внезапно возникшая ситуация, угрожающая или субъективно воспринимаемая человеком как угрожающая жизни, здоровью, личностной целостности, благополучию.

Кризисная ситуация (от греч. *krisis* - решение, поворотный пункт, исход) - это ситуация, требующая от человека значительного изменения представлений о мире и о себе за короткий промежуток времени. Эти изменения могут носить как позитивный, так и негативный характер. Под экстремальными подразумевают такие ситуации, которые выходят за пределы обычного, «нормального» человеческого опыта. Иначе говоря, экстремальность ситуации определяют факторы, к которым человек еще не адаптирован и не готов действовать в их условиях. Степень экстремальности ситуации определяется силой, продолжительностью, новизной, непривычностью проявления этих факторов.

Однако экстремальной ситуацию делает не только реальная, объективно существующая угроза жизни для самого себя или значимых близких, но и наше отношение к происходящему. Восприятие одной и той же ситуации каждым конкретным человеком индивидуально, в связи с чем критерий «экстремальности» находится, скорее, во внутреннем, психологическом плане восприятия человеком.

В качестве факторов, определяющих экстремальность, могут рассматриваться следующие:

1. Различные эмоциогенные воздействия в связи с опасностью, трудностью, новизной, ответственностью ситуации.
2. Дефицит необходимой информации или явный избыток противоречивой информации.
3. Чрезмерное психическое, физическое, эмоциональное напряжение.
4. Воздействие неблагоприятных климатических условий: жары, холода, кислородной недостаточности и т.д.
5. Голод, жажда.

Экстремальные ситуации (угроза потери здоровья или жизни) существенно нарушают базовое чувство безопасности человека, веры в то, что жизнь организована в соответствии с определенным порядком и поддается контролю, и могут приводить к развитию патологических состояний - травматического и посттравматического стресса и других невротических и психических расстройств.

Кризис является одним из неизбежных и необходимых моментов жизни, одной из движущих сил развития как личности, так и группы, общества, человечества в целом.

Кризис возникает в ситуациях, когда усвоенных ранее образцов поведения недостаточно для совладания с обстоятельствами. Ситуация кризиса требует выработки новых способов поведения и нахождения новых смыслов жизнедеятельности.

Кризис - это всегда момент выбора из нескольких возможных альтернатив, момент принятия решения.

Кризис может возникать в результате внешних обстоятельств, некоего травмирующего события (экстремальной ситуации). Последствиями внешнего кризиса могут быть такие состояния, как посттравматическое стрессовое расстройство, шок, травма.

Внутриличностный кризис - это момент перехода человека на новую ступень развития (психодуховный, экзистенциальный, возрастной). Внутренние кризисы неизбежны и, в отличие от внешних, необходимы и желательны. Этот факт человечество знало всегда, что блестяще закодировано в сказках абсолютно всех народов - это всем известная ситуация витязя на распутье. Выбор дальнейшего пути легко дается герою только в сказках, но важно, что избежать выбора невозможно, не нужно и даже опасно. Таким образом, кризис - это всегда выбор между регрессивным и прогрессивным дальнейшим развитием личности. От того, какой именно выбор будет сделан, зависит вся последующая жизнь человека. Понимание кризиса и кризисной ситуации в психологии разрабатывалось в рамках психологии личности и психологии развития.

Совсем незаметного переживания внутреннего кризиса не бывает. Однако глубина и сила переживаний у разных людей существенно отличаются и зависят от следующих факторов:

- уровень развития личности (сознания);
- чем выше, тем болезненнее кризис;
- социокультурные особенности;

- личностные и характерологические особенности;
- вид кризисного состояния, переживаемого человеком;
- социально-психологические особенности, социальный статус.

Внутренние кризисы, имеющие экзистенциальное значение, как правило, связаны с определенными возрастными этапами в жизни человека.

В сознании человека экстремальные и чрезвычайные ситуации резко делят жизнь на «до» и «после». Трудно сделать однозначный вывод о том, какой вид ЧС оказывает наиболее тяжелые последствия на психическое состояние людей, а какие переживаются легче - природного происхождения или антропогенные.

Существует мнение о том, что чрезвычайные происшествия природного происхождения люди обычно переживают гораздо легче, чем антропогенные. Такие стихийные бедствия как землетрясения, наводнения и прочие ЧС, пострадавшие расценивают как «божью волю» либо действие безликой природы - тут ничего нельзя изменить.

Среди стихийных бедствий по разрушительному действию, причиненному ущербу и числу жертв первое место по данным ЮНЕСКО занимают землетрясения. Землетрясения разрушают искусственные сооружения, дома, здания, возводимые человеком. Кроме того, во время землетрясений могут происходить горные обвалы, оползни, пожары, приносящие большие разрушения и представляющие угрозу для жизни людей [5].

К специфическим последствиям землетрясения, связанным с психическим состоянием людей, можно отнести развитие реакций дезадаптации, возникновение фобических расстройств, связанных со страхом находиться в зданиях.

Из антропогенных ЧС, максимально психотравмирующей является ситуация, возникающая с заложниками. Такие ситуации порождают, как у самих пострадавших, так и в социуме, большое количество агрессивных реакций, тревожных, фобических расстройств.

Таким образом, невозможно однозначно поделить чрезвычайные ситуации по степени тяжести. Каждая ситуация имеет свою специфику и особенности, свои психические последствия для участников и свидетелей, и переживается каждым человеком индивидуально. Во многом, глубина этого переживания зависит от личности самого человека, его внутренних ресурсов, механизмов совладания.

Субъекты экстремальной ситуации.

Большое значение для оценки и прогнозирования психических последствий имеет факт того, был ли человек непосредственно участником ЧС, оказался ли ее свидетелем или в результате ЧС пережил потерю близкого или родственника. В соответствии с характером воздействия негативных факторов чрезвычайной ситуации все люди, подвергшиеся воздействию этих факторов, условно подразделяются на следующие группы.

Первая группа - это специалисты. Люди, оказывающие помощь пострадавшим, принимающие участие в ликвидации последствий ЧС. В ситуации выполнения профессиональных обязанностей, связанных с помощью другим людям, эмоциональные переживания ощущаются как приглушенные, специалист в первую очередь ориентирован на выполнение задачи. Часто это беспокоит специалистов. В основе этого явления лежит механизм психологической защиты - диссоциация (взгляд на ситуацию извне, со стороны, без личной эмоциональной вовлеченности), часто проявляющийся в том случае, если человек по роду своей профессиональной деятельности постоянно сталкивается с болью и страданиями других людей. Такая реакция считается нормой. Однако не всегда работа в экстремальных условиях проходит для специалистов бесследно. На отсроченных последствиях работы в условиях чрезвычайных ситуациях мы более подробно остановимся в следующих главах.

Вторая группа - жертвы. Люди, пострадавшие, изолированные в очаге чрезвычайной ситуации (заложники, люди под завалами, на крышах затопленных домов и т.д.). Как правило, люди, пережившие чрезвычайную ситуацию, потратили много сил на борьбу за жизнь и уже сам факт того, что они остались живы, является для них огромным ресурсом для дальнейшего преодоления ситуации и возвращения к нормальной жизни.

Психические реакции этой категории людей после катастрофы можно разделить на четыре стадии:

- первая стадия - героизм (альтруизм, героическое поведение, желание помочь другим людям и выжить самому);
- вторая стадия - «медовый месяц» (чувство гордости за то, что выжил и преодолел все опасности);
- третья стадия - разочарование (гнев, разочарование: «мне казалось в моей жизни все должно измениться, а все осталось по-

прежнему, о моем подвиге все забыли, только я помню о нем», крушение надежд);

- четвертая стадия - восстановление (осознание, что необходимо налаживать быт, возвращаться к своим обязанностям).

Застравление на какой-либо из стадий приводит к возникновению или «синдрома героя», который можно описать следующими словами: «Я пережил то, что никто из вас не переживал, вы меня никогда не поймете, вы все дети» и т.п., в результате возможны проявления асоциального поведения (вспышки агрессии, угроза жизни других), алкоголизация, суициды, или возникновение «синдрома жертвы»: «Меня никто не понимает, я одинок в своих страданиях». Хотя большая часть людей в итоге самостоятельно или с помощью специалистов возвращаются к нормальной жизни.

Третья группа - пострадавшие (материально или физически). Люди, потерявшие своих близких или не имеющие информации об их судьбе, лишившиеся своих домов, имущества и т.д. В этой группе наблюдаются наиболее тяжелые эмоциональные реакции, длительные негативные переживания. Пострадавшим особенно трудно смириться с постигшим их горем, адаптироваться к изменившимся условиям жизни. В этой группе выявляется наибольшее количество отсроченных психических последствий, о которых мы будем говорить в последующих главах.

Четвертая группа - очевидцы или свидетели. Люди, проживающие или оказавшиеся в непосредственной близости к зоне ЧС.

Пятая группа - наблюдатели (или зеваки). Люди, получившие информацию о происходящем и прибывшие на место.

Степень травматизации людей в этих двух группах во многом зависит от их личностных особенностей и наличия травматических ситуаций в прошлом. Для одних тушение пожара в жилом доме станет лишь любопытным, захватывающим зрелищем, у других может вызвать психические (страхи, неврозы) и соматические (обострение хронических заболеваний, бессонница, головные боли) нарушения.

Шестая группа - телезрители. Люди, получающие информацию о ЧС и следящие за развитием ситуации с помощью средств массовой информации (СМИ). Неоспорим тот факт, что люди должны получать информацию о событиях. Однако специалистам известно немало случаев негативных психологических последствий освещения СМИ чрезвычайных ситуаций. Часто эмоциональная окраска

репортажей носит чрезмерно негативный, трагичный, подчеркнуто пессимистичный характер.

Таким образом, экстремальные ситуации возникают во всех областях человеческой жизни; каждый человек в своей жизни попадает в целый ряд ситуаций, которые для него являются экстремальными. Важно, чтобы специалист, работающий с человеком, переживающим трагическую ситуацию, знал, что с ним происходит и как он может ему помочь. Не менее важно для специалиста в сложных условиях профессиональной деятельности умение сохранить собственное физическое и психическое здоровье [6, 7].

Стадия разрешения (продолжительность 3-12 суток после ситуации). В этой стадии стабилизируются самочувствие и настроение, но вместе с тем сохраняются пониженный эмоциональный фон, ограничение контактов с окружающими.

Стадия восстановления (начинается с 12-го дня). У пострадавших активизируются межличностные отношения, начинают нормализоваться эмоциональная окраска речи, мимические реакции и пр.

3. *Стадия отсроченных реакций*, которая характеризуется отдаленными последствиями. Последствие действия негативных факторов ЧС провоцирует возникновение у человека психических и психосоматических расстройств.

Различают следующие психосоматические последствия:

- непосредственные, проявляющиеся во время чрезвычайной ситуации;
- ближайшие (наблюдаются в течение года после чрезвычайной ситуации);
- среднесрочные (наблюдаются до 5 лет после чрезвычайной ситуации);
- отдаленные (наблюдаются и через 5 лет).

Динамику психопатологических последствий целесообразно рассматривать в трех аспектах:

синдромодинамика первичного эго-стресса (стресса осознания психотравмирующей реальности), то есть осознание человеком неотвратимости факта случившегося чрезвычайного происшествия;

социально приемлемые варианты психопатологической эволюции личности участников чрезвычайной ситуации: психические (невротические) и психосоматические расстройства;

социально негативные варианты психопатологической эволюции

личности участников чрезвычайной ситуации: расстройства социального поведения, в отношении которых позиция государства носит медико-правовой характер.

Когда минует аффективно-шоковая (острая) реакция выступает картина первичного травматического эго-стресса (стресса осознания).

Структуру синдрома составляют:

Фрустрационная регрессия, связанная с действием одного из базовых механизмов защиты - регрессии. Факт пребывания в чрезвычайной ситуации сопровождается автоматическим снижением психики на уровень пубертатного кризиса, что находит свое проявление в подчеркнутой дисциплине, субординации, подчиняемости при одновременно повышенной вероятности бурных вспышек непосредственно разрушительного или хаотически-дурашливого поведения.

Регрессия находит отражение в речевой спутанности. Особое место занимает фрустрация потребностей самоопределения (ограничения прав и свободы). Здесь могут наблюдаться следующие проявления условно-патологической динамики личности очаге чрезвычайной ситуации:

персонификация источника угрозы с переживанием образа врага и образа магического помощника;

при наличии внешней блокады проявления агрессии возможны аутоагрессивные действия либо дальнейшая регрессия не глубже трехлетнего уровня с нарушением сфинктеральной дисциплины («медвежья болезнь»). Эмоциональность связана с переживанием чувства беспомощной подверженности реальной опасности.

Аффект болезненного недоумения, который характерен для начального периода существования эго-стресса и отражает наличие упорных и безуспешных попыток осмысления новой психотравмирующей реальности.

Аффект психалгии. Невыразимое словами переживание душевной боли, страданий, для которого характерны длительность, скрытность с оттенком признания безнадежности, безвозвратности. В структуру феномена душевной боли входит внешнее напряжение и гиперестезические реакции в силу их алекситмической формы. Длительная алекситмическая психалгия может стать причиной внешне немотивированных вспышек алкогольных и токсикоманных эксцессов, суицидов. Это возможно при чрезвычайной ситуации любого характера.

В структуре ранней динамики психопатологических последствий ЧС выделяют следующие феномены:

- феномен эго-стресса; болезненные переживания вины, стыда, отвращения как аффекты действия патогенной эго-защиты;
- эпизодические переживания ужаса, парализующий страх под воздействием фактора утращения;
- возникновение и развитие «вины выжившего», «корпоративной вины» и ожидание наказания за происшедшее;
- ситуационные фобии и формирование фобического синдрома с элементами нарциссизма и регрессии.

В развитии психопатологических последствий чрезвычайных ситуаций установлен неуклонный рост психосоматических расстройств, прогрессирующей утраты здоровья, снижение продолжительности и качества жизни всех участников чрезвычайной ситуации, развитие алкогольной и наркотической зависимостей, самоубийства.

Психосоматическое расстройство - это способ «компенсации» патологического изменения биологической матрицы эмоций тревоги, проявляющейся психическими, вегетативными и органами нарушениями [1, 8].

Тревога как один из наиболее интимных и облигатных механизмов психического стресса имеет важное адаптационное значение. Эмоциональная реакция, выражающаяся в форме тоски и постоянной тревоги, а также в характерном ощущении страха, является связующим звеном между психологической и висцеральной сферами. Состояние тревоги выступает ведущим патогенетическим фактором при психосоматической патологии. При этом в фазе ремиссии заболевания состояние тревоги выражено более сильно, а в момент обострения - менее выражено.

Особое внимание в механизмах формирования внутриличностных конфликтов отводится повышенной личностной тревожности, как наиболее устойчивой характеристики личности, увеличению невротизации и депрессии.

Типичными симптомами тревожного состояния являются чувство постоянного беспокойства, нервозности, раздражительности, нетерпимости к обычным бытовым раздражителям. Однако на прием к врачу больные с тревожными расстройствами приходят не с перечисленными выше жалобами, а с массой органических жалоб [9, 10].

Тревожное расстройство практически всегда включает в себя адаптационные вегетативные симптомы, обусловленные актива-

цией симпатической нервной системы и усилением перекисного окисления липидов. Среди типичных вегетативных симптомов - сердцебиение, «перебои» в деятельности сердца, кардиалгии, неустойчивый уровень артериального давления, чувство жара или озноба, одышка, чувство «кома в горле», тремор, головная боль и головокружение, мышечные подергивания, парестезии, неустойчивый стул и др. [11].

Но несмотря на обилие жалоб даже при углубленном клинико-инструментальном обследовании у ряда пациентов не удается диагностировать какого-либо серьезного заболевания. Ослабление тревоги за счет приспособительных реакций (использование механизмов психологической защиты) сопровождается уменьшением активности перекисного окисления липидов на фоне повышения функций антиоксидантной защиты.

Тревожные расстройства повышают риск последующего развития депрессии. При этом тревога и депрессия могут быть как коморбидными психическими нарушениями, так и находиться в рамках одной диагностической категории - «смешанного тревожно-депрессивного расстройства» по МКБ-10 [12].

Тревожное расстройство у психосоматических больных имеет свои клинические особенности. Наиболее яркими и сложными проявлениями тревоги у таких пациентов являются вегетативный, моторный и сенестопатический компоненты. Когнитивный компонент тревоги (сознательное переживание тревоги и способы борьбы с ней) слабо выражен или отсутствует. Тревожный аффект значительно упрощен, что проявляется подавлением тревожных побуждений к действию, высказыванию, аффективной разрядкой через смех, плач, гнев. Установлен фактор специфичности симптомов тревожного расстройства при различных психосоматических заболеваниях.

Наиболее часто диагностируются следующие нозологические единицы депрессивных расстройств, в соответствии с критериями МКБ 10:

Депрессивный эпизод - состояние депрессии продолжительностью более 2 недель, может повторяться в рамках рекуррентного депрессивного (F32.0 и F32.1) или биполярного (F33.0 и F33.1) расстройства. Для лечения назначают антидепрессанты, чаще гетероциклические (ГЦА) или ингибиторы обратного захвата серотонина (СИЗС). При нетяжелой депрессии лечение проводят амбулаторно

в течение 4–9 месяцев. В случае риска суицида и тяжелом течении необходима консультация психиатра.

Дистимия (F34.1) - не менее двух лет постоянная или часто повторяющаяся депрессия с возможными периодами нормального настроения, редко продолжающимися больше нескольких недель. Применяют когнитивную психотерапию или антидепрессанты в течение 6–12 месяцев.

Расстройство адаптации в виде кратковременной (F43.20 –до 1 месяца) или пролонгированной (1 месяц - 2 года) депрессивной реакции (F43.21) появляется в течение месяца после психосоциального стресса, не достигшего очень тяжелой степени, и обычно проходит после прекращения действия стрессорного фактора в период до полугода.

Паническое расстройство (F41.0) - характеризуется спонтанными приступами пароксизмальной тревоги (паники), которые нередко сочетаются с агорафобией (боязнью оказаться в ситуации, где помощь больному ограничена). В клинике панического расстройства наиболее ярко выступают вегетативные симптомы тревоги. Обычно приступ паники проходит самостоятельно до 30 минут. При необходимости можно использовать успокаивающее самовнушение, при гипервентиляции дышат в пакет, редко используют пропранолол или бензодиазепиновые транквилизаторы.

Генерализованное тревожное расстройство (F41.1) - хроническое переживание тревоги (более 6 месяцев), которая не связана с конкретными средовыми обстоятельствами. Лечение генерализованного тревожного расстройства начинают обычно с психотерапевтических методов. В тяжелых случаях используют транквилизаторы.

Специфические фобии - (иррациональный страх какого-либо объекта), *обсессивно-компульсивное расстройство* (навязчивые идеи, побуждения, поведенческие акты) - характеризуются доминированием психических симптомов тревоги и легко распознаются.

Когнитивно поведенческая терапия, основанная на экспозиции пугающей ситуации и изменении фобического мышления, является основным методом лечения.

Посттравматическое стрессовое расстройство - тревога, обусловленная сильным стрессом таким образом, что событие повторно переживается в мыслях, во сне и сопровождается эмоциональным, вегетативным возбуждением и избеганием.

Если симптомы наблюдаются менее 1 месяца, диагностируется острая реакция на стресс. При нетяжелом остром или хроническом

ческом расстройстве вначале проводят психотерапевтическое лечение, а при тяжелом - часто вместе с психотерапией назначают медикаменты. Выбор медикаментозного лечения может быть связан с коморбидной тревогой или депрессией.

Выводы

Психопатологические состояния и соматические заболевания зачастую взаимно влияют на клинико-функциональные характеристики друг друга: каждое из этих состояний может выступать фактором коморбидности. Нередко соматическое заболевание приводит к развитию и изменению в течении психопатологических расстройств. В свою очередь аффективные и тревожные расстройства рассматриваются как независимый фактор риска соматической нозологии: они могут оказывать неблагоприятное воздействие на формирование симптоматики и течение соматического страдания к примеру: нестабильная динамика приступов стенокардии, нарушения сердечного ритма в виде присоединения аритмии высоких градаций, высокая частота коронарных катастроф и дестабилизация мозгового кровообращения. В связи с этим в последние годы значительно возрос интерес интернистов к изучению структуры коморбидных соотношений психических и соматических расстройств, играющих роль не только в возникновении и течении психосоматических заболеваний, но и психопатологических симптомокомплексов, манифестирующих на фоне соматического недуга.

Литература

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. 2 е издание. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2016. с. 332. ISBN 978-5-94193-800-1
2. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение. М.: ГЕОТАРМЕД, 2004. с. 234. ISBN 5-9231-0378-8
3. Александровский Ю.А. Посттравматическое стрессовое расстройство и общие вопросы развития психогенных заболеваний. Российский психиатрический журнал. 2005;1: 4–12.
4. Атаманов А.А., Буйков В.А. Особенности тревожных синдромов при психосоматических заболеваниях: о правомочности понятия «психосоматическая тревога». Соц. и клинич. психиатрия. 2000; 4: 16–20.
5. Бардеништейн Л.М. Нейромедиаторы и депрессия (обзор литературы). Росс. психиатр. журн. 2004; 2:54–9.
6. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии. Materia medica. 1996; 1(9): 29–56.

7. Бодров В.А. Когнитивные процессы и психологический стресс. Псих. журн. 1996;17 (4): 64–74.

8. Бурлачук Л.Ф., Коржова Е.Ю. Психология жизненных ситуаций. М.: Медицина, 1998. с. 263.

9. Ванчакова Н.П. Современный тезаурус тревожных расстройств и факторы, лежащие в его основе. Психосоматическая медицина – 2007: Материалы 2-го Международного конгресса. СПб., 2007. 56-58.

10. Вейн А.М., Воробьева О.В., Дюкова Г.М. Стресс, депрессия и психосоматические заболевания. М.: Servier, 2003. С. 7.

11. Вербицкий Е.В. Психофизиология тревожности. Ростов н/Д: Рост. гос. ун-т, 2003. с.191. ISBN 5-9275-0147-8

12. Гиндикин В.Я. Соматогенные и соматоформные расстройства. М.: Триада-Х, 2000. с. 256. ISBN 5-8249-0029-9

Резюме

Черкесов В.В., Есаков А.О. Психосоматические расстройства у пострадавших при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера.

У подавляющего большинства пострадавших при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера развивается сложный комплекс психофизиологических и психосоматических состояний. Клиническое выделение элементов психосоматического тревожного симптомокомплекса, вопросы типологии и систематики, патогенеза и терапии остаются предметом научной дискуссии и заслуживают пристального внимания и изучения. Проблема психосоматических соотношений остается одной из наиболее сложных проблем современной медицины, несмотря на то что тесная взаимосвязь психического, соматического и органного компонентов замечена и изучается в течение многих веков, со времен Гиппократов и Аристотеля.

Ключевые слова: психосоматика, чрезвычайные ситуации, пострадавшие при чрезвычайных ситуациях, психосоматические синдромы, тревожные состояния.

Summary

Cherkesov V.V., Esakov A.O. Psychosomatic disorders in victims in emergency situations of natural and man-general character.

The overwhelming majority of victims of natural and man-made emergencies develop a complex complex of psychophysiological and psychosomatic conditions. The clinical isolation of the elements of the psychosomatic anxious symptom complex, the issues of typology and taxonomy, pathogenesis and therapy remain the subject of scientific discussion and deserve close attention and study. The problem of psychosomatic relationships remains one of the most difficult problems of modern medicine, despite the fact that the close relationship of the mental, somatic and organ components has been noticed and studied for many centuries, since the time of Hippocrates and Aristotle.

Key words: psychosomatics, emergency situations, victims of emergency situations, psychosomatic syndromes, anxiety states.

Рецензент: д.мед.н., доцент Ю.В. Сидоренко

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.В. Черняева

*ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького*

Введение

В настоящее время количество выявляемой патологии органов малого таза у беременных, в т.ч. образований малого таза (ОМТ), велико и продолжает возрастать. Причиной тому является как тенденция к деторождению в более позднем возрасте, так и действие неблагоприятных внешних факторов [1, 2]. Кроме того, выявлению бессимптомных ОМТ способствует обязательный скрининг беременных с применением ультразвукового исследования (УЗИ) [5]. ОМТ могут быть гинекологической патологией либо не связанными с репродуктивной системой [3, 6, 7]. В большинстве случаев ОМТ у беременных являются доброкачественными, нередко воспалительного генеза [5]. При выявлении ОМТ перед акушером-гинекологом стоит задача прогнозирования влияния новообразования на течение и исход гестации, выбора оптимальной тактики ведения беременности, оценка риска малигнизации и возможных осложнений (разрыв, перекрут) и потребности в инвазивном лечении [1, 5, 9]. Диагностический процесс у беременных имеет ряд сложностей и ограничений, связанных с потенциальным риском для плода, что особенно характерно для рентгеновской визуализации, в т.ч. компьютерной томографии, и лапароскопических технологий. В связи с этим ведущим методом диагностики у беременных является УЗИ как безвредная, высокоинформативная и доступная визуализационная технология [2].

Однако в профильной литературе не найдено системных исследований, посвященных диагностике ОМТ у беременных. Единичные сообщения [2, 4, 8, 9] относятся преимущественно к выявлению злокачественных новообразований яичников, достаточно редких при беременности.

Цель работы – провести оценку нозологической структуры и эхографических особенностей ОМТ у беременных по данным УЗИ.

Материал и методы исследования

В анализ были включены все беременные с ОМТ, проходившие обследование и лечение в профильном отделении за 5-летний период. В исследуемую группу вошла 91 женщина с ОМТ в возрасте 18-42 ($28,2 \pm 12,4$) года.

Всем женщинам выполняли трансабдоминальное и трансагинальное УЗИ в В-режиме и доплеровских режимах на ультразвуковых сканерах EnVisor C и Phillips HD11 с конвексным мультчастотным датчиком 2,0-5,0 МГц, вагинальным мультчастотным датчиком 4,0-8,0 МГц. Оценивали локализацию, размеры, экоструктуру и васкуляризацию ОМТ. Определяли предполагаемый морфологический характер ОМТ, риск возникновения осложнений, возможные препятствия естественному родоразрешению. Верификацию ультразвукового диагноза в 38 (41,8%) случаях, когда было выполнено хирургическое вмешательство, производили по данным гистологического исследования операционного материала. В остальных случаях была избрана консервативная тактика, диагноз был верифицирован при дообследовании другими методами (МРТ, лабораторные исследования) и последующих динамических наблюдениях.

Полученные результаты и их обсуждение

УЗИ у беременных имело ряд особенностей, прежде всего, связанных со смещением топографо-анатомических ориентиров вследствие увеличения размеров матки, изменением взаиморасположения органов малого таза и затруднения их визуализации. В дифференциальной диагностике выявленных ОМТ, оценке их добро- или злокачественности важную роль имела оценка васкуляризации и кровотока посредством соответственно доплеровского картирования и импульсной доплерометрии. Следует отметить, что на фоне беременности снижается информативность онкофетальных антигенов как опухолевых маркеров: в частности, такой популярный маркер, как СА 125 [6, 7, 10], во время беременности неспецифичен [9]; в связи с этим значимость УЗИ в оценке новообразований возрастает.

Всего за 5-летний период были выявлены ОМТ у 91 беременной. На основании ультразвуковых данных все выявленные образова-

ния были разделены на три группы: кистозного, смешанного и солидного строения.

Наиболее частыми среди ОМТ являлись *кистозные образования* – 57 (62,6%) наблюдений. Среди кистозных ОМТ преобладали кисты желтого тела – 28 (30,8%), которые по эхографическим характеристикам были сходны с опухолями яичников и эндометриоидными кистами. При УЗИ они определялись как образования округлой формы, размером от 3 см, со стенками неравномерной толщины, обильно васкуляризированные, с неоднородным содержимым за счет линейных эхопозитивных структур (фибрин, кровяные сгустки, пласты клеток лютеинового слоя). Дифференцирующим признаком кисты желтого тела выступало отсутствие кровотока в пристеночных образованиях (кровяных сгустках).

Эндометриоидные кисты были выявлены в 8 (8,8%) наблюдениях. При УЗИ они визуализировались как округлые или овальные однокамерные гипо-, изо- или гиперэхогенные образования с неравномерно утолщенными до 0,5 см стенками, с четким контуром, в 2 случаях – с удвоением контура. Полость кисты выполнена эховзвесью, не смещаемой при исследовании. Эхоструктура эндометриоидных кист была вариабельной: как однородной, так и неоднородной за счет включений различной формы и размеров. Эндометриоидные кисты требовали дифференцировки с кистами желтого тела, отличительным признаком являлось отсутствие кровотока в просвете кисты и слабая (1-2 питающих сосуда) васкуляризация стенки, а также отсутствие смещения кисты относительно матки в связи с выраженным в большинстве случаев спаечным процессом.

Фолликулярные кисты яичников – 5 (5,5%) наблюдений – визуализировались при УЗИ как округлые образования правильной формы диаметром 3-10 см, полностью анэхогенные, с эффектом дистального усиления, четким внутренним контуром, преимущественно однокамерные, у 1 из 5 пациенток определялись тонкие псевдоперепорожки – нити фибрина. По периферии кисты визуализировали обычную ткань яичника. При доплеровском картировании в стенке кисты определялись 1-2 питающих сосуда. Фолликулярные кисты яичников требовали дифференциальной диагностики с гладкостенными серозными кистаденомами. В динамике в течение беременности в одном случае наблюдали кровоизлияние в просвет кисты с апоплексией яичника, у одной беремен-

ной был выявлен перекрут с клиникой «острого живота».

В 4 (4,4%) наблюдениях ОМТ представляли собой цистаденомы, из которых 3 были серозными и одна – муцинозной. Для серозных цистаденом были характерны однокамерное строение, округлая форма, тонкие стенки, четкий внутренний контур. Эхографически гладкостенные серозные цистаденомы были сходны с фолликулярными кистами, дифференциальную диагностику проводили в ходе динамического ультразвукового наблюдения: признаком фолликулярных кист считали уменьшение в размерах вплоть до полного регресса, тогда как для цистаденом типичным было увеличение их размеров. В одном случае в полости серозной цистаденомы были выявлены папиллярные разрастания, свидетельствующие, по нашему мнению и литературным данным [3, 10], о риске злокачественности. Для дифференцировки их от аваскулярных сгустков крови в кистах желтого тела и эндометриомах произвели исследование в режиме доплеровского картирования; выявление кровотока являлось признаком папиллярных разрастаний. Муцинозная цистаденома (один случай) была многокамерной, с множественными перегородками.

У 3 (3,3%) пациенток были выявлены тека-лютеиновые кисты, которые в двух случаях развились вследствие гиперстимуляции яичников после вспомогательных репродуктивных технологий, в одном – на фоне трофобластической болезни. Множественные тека-лютеиновые кисты визуализировались как образования диаметром 3-10 см, правильной формы с четкими ровными контурами, тонкими гладкими стенками, жидкостным анэхогенным содержимым. Отмечена гиперваскуляризация яичника, выявляемая при доплеровском картировании.

В 9 (9,9%) случаях наблюдали эхографически однотипные кистозные образования в виде округлых анэхогенных структур, локализованных в области придатков. К ним относились гидросальпинкс (1 случай), серозоцеле (1 случай) и кисты рудиментарных структур: параовариальные – 4 (7,0%) и паратубарные – 3 (5,3%). Для дифференцировки экстраовариального ОМТ от овариальных образований считали необходимым визуализацию неизмененного яичника.

Из *солидных образований*, составивших 28,6% от числа всех ОМТ, наиболее частой патологией – 23 (25,3%) случая – была миома матки. В большинстве из них – 14 (15,4%) – миома матки обнаружена до беременности, в 9 (9,9%) наблюдениях миома матки являлась на-

ходкой при плановом УЗИ.

Ультразвуковая картина миом матки была разнообразной. Диаметр миоматозных узлов варьировал от 1 до 30 см. Миомы чаще были множественными – у 19 (20,9%) беременных, и в большинстве случаев – 22 (24,2%) – располагались в теле матки интерстициально-субсерозно, интерстициально, субсерозно, интерстициально-субмукозно. В одном случае при УЗИ определили шеечную локализацию узла, беременность самопроизвольно прервалась в сроке 8-9 нед.

В 4 (4,4%) случаях при УЗИ выявляли неравномерное повышение эхогенности узла, наличие кальцификатов, что расценили как признаки длительного существования миомы матки с трофическими нарушениями. У 6 (6,6%) беременных присутствовали эхопризнаки деструктивных изменений миомы матки в виде наличия в узле гипоехогенных и анэхогенных зон, кистозных полостей неправильной формы. В 4 (4,4%) наблюдениях эхографически определяли расположенные рядом с маткой гипоехогенные образования овоидной формы, с четкими ровными контурами, с эффектом усиления отражения от задней стенки, без доплерографических признаков кровотока – ишемический некроз субсерозного узла вследствие перекрута тонкой ножки. Клинически наблюдали выраженный болевой синдром.

Для дифференцировки миомы матки от образований придатков традиционно рекомендовано визуализировать неизменные яичники. Однако у пациенток исследуемой группы ультразвуковая визуализация яичников вызывала значительные трудности из-за изменения анатомии малого таза во время беременности. В таких случаях при отсутствии клиники «острого живота» проводили УЗИ в динамике для оценки роста и структуры ОМТ, при сомнительных данных УЗИ выполняли МРТ.

У 3 (3,3%) беременных в I триместре эхографически диагностировали одностороннюю тазовую дистопию почки, которая клинически была расценена как объемное образование яичника или субсерозная миома матки. Во всех случаях дистопированная почка имела нормальную эхоструктуру.

Из образований *смешанной эхоструктуры*, которые составили 8 (8,8%) случаев, наиболее распространенными являлись доброкачественные тератомы – 4 (4,4%). Они визуализировались как неоднородные образования с нечеткими границами. В толще образования определялись гиперэхогенные структуры с акустичес-

кой тенью, морфологическим субстратом которых были волосы, кости и жир. Эхографическая картина тератомы в В-режиме схожа с таковой при злокачественных новообразованиях. Для дифференциальной диагностики производили доплерографическое исследование, при котором отличительным признаком тератомы была аваскулярность внутреннего содержимого и наличие обедненного кровотока в стенке.

У одной беременной в сроке 10 нед. при УЗИ выявлено образование смешанной экоструктуры с преобладанием солидного компонента, с бугристым контуром, с четкой капсулой, размером до 20 см, которое было расценено как исходящее из яичника. Пациентка оперирована; во время операции установлено, что яичники не изменены. Опухоль удалена, морфологически верифицирована редкая опухоль забрюшинного пространства – мезенхимомы. Беременность далее протекала без осложнений и закончилась срочными родами.

В 3 (3,3%) случаях у беременных диагностирован острый аппендицит. Учитывая, что клиническая картина острого аппендицита была нетипичной, требовалась дифференциальная диагностика с угрозой прерывания беременности, осложнениями болезни Крона, дивертикулитом, мочекаменной болезнью, острым панкреатитом, холециститом, гастродуоденитом, тубоовариальным абсцессом. При ургентном УЗИ у двух беременных в сроках 12-13 и 23-24 нед в правом нижнем квадранте живота визуализировали аперистальтическое образование смешанной экоструктуры, не сжимаемое при компрессии датчиком через переднюю брюшную стенку, с неровным контуром, размером в поперечном сечении 7-10 мм, с усилением кровотока в толще стенки – измененный аппендикс. У одной беременной в сроке 25-26 нед. не удалось визуализировать аппендикс вследствие смещения кишечника растущей маткой, по клиническим показаниям проведена лапаротомия, морфологически подтвержден острый аппендицит.

Одним из важнейших аспектов УЗИ у беременных являлось выявление возможных осложнений ОМТ, прежде всего, кровотечения в полость кисты, разрыва или медленного опорожнения кисты с развитием перитонита, а также перекрута, риск которого значительно (до 50%) возрастает при беременности в связи с быстрым изменением размеров и положения матки. Важным признаком пере-

крута яичника было снижение артериального и венозного кровотока вплоть до полного его отсутствия.

Соотношение выявленных ОМТ у беременных изучаемой группы приведено в табл. 1.

Таблица 1

Соотношение ОМТ различной структуры у беременных

№	ОМТ	Абс.	%
1	ОМТ кистозной структуры	57	62,6
1.1.	киста желтого тела	28	30,8%
1.2.	эндометриоидная киста	8	8,8
1.3.	фолликулярная киста	5	5,5
1.4.	цистаденома	4	4,4
1.5.	тека-лютеиновые кисты	3	3,3
1.6.	параовариальная киста	4	4,4
1.7.	паратубарная киста	3	3,3
1.8.	гидросальпинкс	1	1,1
1.9.	серозоцеле	1	1,1
2.	ОМТ солидной структуры	26	28,6
2.1.	миома матки	23	25,3
2.2.	односторонняя тазовая дистопия почки	3	3,3
3.	ОМТ смешанной структуры	8	8,8
3.1.	тератома	4	4,4
3.2.	острый аппендицит	3	3,3
3.3.	мезенхимомы	1	1,1

На основании данных УЗИ были разработаны подходы к ведению беременных с ОМТ. Целесообразность применения хирургических методов определена всего у 32 (35,2±5,0%) пациенток, в т.ч. у

7 (7,7%) беременных с истинными опухолями и 25 (27,5%) – с осложнениями опухолевидных образований.

Выводы

1. Образования малого таза у беременных представляют собой этиологически разнородную группу, включающую овариальные (58,2±5,2%) и экстраовариальные (41,8±5,2%) образования.

2. Наиболее распространенными у беременных являются кистозные образования малого таза (62,6±5,1%), образования солидной структуры встречаются у 28,6±4,7%, смешанной – у 8,8±3,0%.

3. На основании ультразвуковой структуры и васкуляризации объемного образования показания к хирургическому лечению установлены у 35,2±5,0% беременных, что подтверждает приоритетную роль ультразвуковой диагностики в определении акушерской тактики.

Литература

1. Adamyan L.V., Popov A.A., Kozachenko A.V. *Pregnancy and benign tumors of ovaries. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2015; 4(10):58-62. (In Russ.). Адамян Л.В., Попов А.А., Козаченко А.В. Беременность и доброкачественные опухоли яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 4(10):58-62.

2. Bulanov M.N., Gorta R.N. *Ultrasound of Ovarian Endometrioma during Pregnancy. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2015;1:55-71. (In Russ.). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;1:55-71.

3. Demidov VN, Gus AI, Adamyan LV, Lipatenkova YuI. *Echography of pelvic organs in women. Issue. 4. Borderline tumors, cancer and rare ovarian tumors : a Practical guide.* М.: BINOM; 2017:160 p. (In Russ.). Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В., Липатенкова Ю.И. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 4. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников : Практическое руководство. М.: БИНОМ; 2017. ISBN 978-5-9518-0686-4.

4. Dobrokhotova Y.E., Ter-Ovanesov M.D., Danielian S.Z., Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Zykov A.E., Hasan A.S., Panova N.P., Morozova K.V., Savina Yu.A. *Clinical case of ovarian cancer during pregnancy. Ginekologiya.* 2016;18(2):84-86. (In Russ.). Доброхотова Ю.Э., Тер-Ованесов М.Д., Даниелян С.Ж., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Зыков А.Е., Хасан А.Ш., Панова Н.П., Морозова К.В., Савина Ю.А. Клинический случай рака яичников во время беременности. Гинекология. 2016;18(2):84-86.

5. Levakov S.A., Krapivin A.A., Borovkova E.I., Muravina E.L., Vanke N.S., Bilyavskaya O.S., Obukhova E.A. *Ovarian tumours and pregnancy. Voprosy*

ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2016;15(1):53-57. (In Russ.). Леваков С.А., Крапивин А.А., Боровкова Е.И., Муравина Е.Л., Ванке Н.С., Билявская О.С., Обухова Е.А. Опухоли яичников и беременность. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(1):53-57.

6. Protasova A.E., Tsyurdeyeva A.A., Tsyurdeyeva N.D., Solntseva I.A. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms – minimization of errors. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2019;68(4):71-82. (In Russ.). doi:10.17816/JOWD68471-82 (In Russ.). Протасова А.Э., Цытурдеева А.А., Цытурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(4):71-82. doi:10.17816/JOWD68471-82.*

7. Glanc P., Benacerraf B., Bourne T., Brown D., Coleman B.G., Crum C. First international consensus report on adnexal masses management recommendations. *J.Ultrasound Med. 2017;36(5):849-863. doi:10.1002/jum.14197.*

8. Cooper S., Frye S. J. Ovarian Torsion in a Patient with One Ovary Resulting in Bilateral Salpingo-Oophorectomy during Pregnancy. *Clinical Case report. 2014;4(10):433-434. doi:10.4172/2165-7920.1000433.*

9. Fruscio R., Ceppi L., Codacci Pisanelli G., Peccatori F. Managing Ovarian Tumors During Pregnancy. In: R. Managing Cancer during Pregnancy. Editors Hatem A. Azim Jr. Brussel: Springer, 2016: 149-158. doi 10.1007/978-3-319-28800-0_13.

10. Smith-Bindman R., Poder L., Johnson E., Miglioretti D.L. Risk of malignant ovarian cancer based on ultrasonography findings in a large unselected population. *JAMA Intern.Med. 2019;179(1):71-7. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5113.*

Резюме

Черняева Ю.В. Нозологический спектр и ультразвуковая дифференциальная диагностика образований малого таза в акушерской практике.

Целью работы явилась оценка нозологической структуры и эхографических особенностей образований малого таза у беременных по данным УЗИ. Исследованы все беременные – пациентки профильного отделения за 5-летний период – с образованиями малого таза: 91 женщина в возрасте 18-42 (28,2±12,4) года. Выполняли УЗИ в В-режиме и доплеровских режимах на сканерах EnVisor C и Phillips HD11 с конвексным мультимодальным датчиком 2,0-5,0 МГц, вагинальным мультимодальным датчиком 4,0-8,0 МГц. Образования малого таза у беременных были этиологически гетерогенными, овариальными (58,2±5,2%) или экстраовариальными (41,8±5,2%). Наиболее частыми (62,6±5,1%) были кистозные образования: кисты желтого тела – 30,8±4,8%; эндометриоидные кисты – 8,8±3,0%, фолликулярные кисты яичников – 5,5±2,4%, серозные или муцинозные цистаденомы – 4,4±2,1%, множественные тека-лютеиновые кисты – 3,3±1,9%, экстраовариальные образования 9,9±3,1% – гидросальпинкс, серозоцеле, кисты рудиментарных структур.

тур. Образования солидной структуры встречались у $28,6 \pm 4,7\%$ беременных: миомы матки различной локализации ($25,3 \pm 4,6\%$), односторонняя тазовая дистопия почки ($3,3 \pm 1,9\%$). Образования смешанной экоструктуры ($8,8 \pm 3,0\%$) были представлены тератомами – $4,4 \pm 2,1\%$, острым аппендицитом – $3,3 \pm 1,9\%$, а также редкой опухолью – мезенхимомой.

На основании ультразвуковой структуры и васкуляризации образований малого таза показания к хирургическому лечению установлены у $35,2 \pm 5,0\%$ беременных. **Итак,** исследования показали приоритетную роль ультразвукового исследования в диагностике образований малого таза у беременных и определении акушерской тактики.

Ключевые слова: образования малого таза, беременность, ультразвуковая диагностика

Summary

Chernyaeva Yu.V. *Nosological spectrum and ultrasound differential diagnosis of pelvic masses in obstetric practice.*

The aim of the work was to evaluate the nosological structure and echographic features of pelvic masses in pregnant women according to ultrasound data. All pregnant women – patients of the specialized department for a 5-year period – with pelvic masses were examined: 91 women aged 18-42 (28.2 ± 12.4) years. Ultrasound was performed in B-mode and Doppler modes on EnVisor C and Phillips HD11 scanners with a 2.0-5.0 MHz convex multi-frequency sensor, and a 4.0-8.0 MHz vaginal multi-frequency sensor. Pelvic masses in pregnant women were etiologically heterogeneous, ovarian ($58.2 \pm 5.2\%$) or extraovarian ($41.8 \pm 5.2\%$). The most frequent ($62.6 \pm 5.1\%$) were cystic formations: corpus luteum cysts – $30.8 \pm 4.8\%$; endometrioid cysts – $8.8 \pm 3.0\%$, follicular ovarian cysts – $5.5 \pm 2.4\%$, serous or mucinous cystadenomas – $4.4 \pm 2.1\%$, multiple teca-luteal cysts – $3.3 \pm 1.9\%$, extraovarian masses $9.9 \pm 3.1\%$ – hydrosalpinx, serosocoele, cysts of rudimentary structures. Solid structure masses were found in $28.6 \pm 4.7\%$ of pregnant women: uterine fibroids of various localization ($25.3 \pm 4.6\%$), unilateral pelvic kidney dystopia ($3.3 \pm 1.9\%$). Masses of mixed echostructure ($8.8 \pm 3.0\%$) were represented by teratomas – $4.4 \pm 2.1\%$, acute appendicitis – $3.3 \pm 1.9\%$, as well as a rare tumor – mesenchymoma. Based on the ultrasound structure and vascularization of the pelvic formation, indications for surgical treatment were established in $35.2 \pm 5.0\%$ of pregnant women. Conclusion. Studies have shown the priority role of ultrasound diagnostics in the diagnosis of pelvic masses in pregnant women and the determination of obstetric tactics.

Keywords: pelvic masses, pregnancy, ultrasound diagnostics.

Рецензент: д.м.н., профессор Х.А. Азоб

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ**«Проблемы экологической и медицинской генетики и
клинической иммунологии»: сборник научных трудов**

1. К публикации в сборнике принимаются рукописи, содержащие результаты оригинальных биологических, медицинских, фармацевтических исследований, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, научную информацию, рецензии и другие материалы, которые ранее не были опубликованы.

2. Язык публикации - русский.

3. Статья печатается в формате А4 (поля: левое - 3 см, правое - 1,5 см, верхнее и нижнее - по 2 см) через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word for Windows без ручных переносов шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обязательно следует указывать почтовый адрес, телефон, желательно адрес электронной почты того, с которым будет вестись переписка.

4. Каждая статья в начале должна нести следующую информацию: индекс УДК, название без использования аббревиатур, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнялась работа.

5. Текст оригинальных исследований имеет следующие разделы: введение, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводы, которые имеют перспективы дальнейших исследований.

7. В конце публикуются резюме и ключевые слова (3-5 слов или словосочетаний) на двух языках (русском и английском). Каждое резюме должно иметь объем до 200 слов и содержать фамилии авторов, название работы, освещать цель исследования, методы, результаты и выводы.

8. Материал может иллюстрироваться таблицами, рисунками, диаграммами, микрофото и др. Иллюстрации приводятся после их первого упоминания.

10. Список литературы оригинальных работ должен быть объемом 10-20 источников (не менее 2-х латиницей), обзоров, лекций - 40 источников. Расположение источников по упоминанию в тексте. Ссылка на библиографические источники в тексте даются в квадратных скобках. В сборнике проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодов. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных.

11. Сведения о авторах (приводятся на русском и английском языках):

- Фамилия, имя, отчество автора (авторов) полностью,
- Место работы каждого автора,
- контактная информация (e-mail) для каждого автора.

«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов. - Луганск, 2021. - Выпуск 4 (166). - 130 с.

Адрес редакции: ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г, г. Луганск, 91045.

Editorial address: SAINT LUKA LSMU, 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Сайт издания: [http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/](http://ecoproblemlug.ucoz.ua/)

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая

Контактный телефон: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

доктор мед. наук, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman1978@mail.ru

Подписано к печати 02.09.2021 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,1.

Тираж 100 экз. Заказ 74

Цена договорная.