



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК
ОМСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 1
Выпуск 1-2**

**Научный
вестник
Омского
государственного
медицинского
университета**

**Том 1
Выпуск 1-2 (1-2)**

**Омский государственный
медицинский университет**

**«Научный вестник Омского
государственного медицинского
университета» - научно-**

**практический рецензируемый
медицинский журнал.**

Сетевое издание.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2020 году.

Адрес редакции:

644099, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237

med@omgmu.ru

+7 (3812) 21-11-30

Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.science-med.ru Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:

К.А. Андреев

Литературный редактор:

И.Л. Шарпова

ISSN (Online)

Свидетельство о регистрации

СМИ ЭЛ № ФС 77 - 79095

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор М.А. ЛИВЗАН, д.м.н., проф.(Омск)

Зам. главного редактора А.В. ПИСКЛАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Заведующий редакцией Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц. (Омск)

Редакционный совет

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)

И.А. ВИКТОРОВА, д.м.н., проф. (Омск)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)

А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)

Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

Научные редакторы

Клиническая медицина: С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фундаментальная медицина: О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фармация и фармакология: Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)

Микробиология: Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Науки о здоровье и профилактическая медицина: В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)

Медицинская и биологическая статистика: Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Философские, гуманитарные и социальные науки: Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)

Работы молодых ученых и студентов: Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

Члены редколлегии

доц. В.А. АКУЛИНИН, доц. О.В. АНТОНОВ, проф. В.А. АХМЕДОВ, доц. И.В. АШВИЦ, проф. С.В. БАРИНОВ, проф. Ю.Б. БЕЛАН, доц. Е.С. ВАСИЛЕВСКАЯ, доц. Н.Ю. ВЛАСЕНКО, проф. Н.В. ГОВОРОВА, доц. Э.Ш. ГРИГОРОВИЧ, проф. Ж.В. ГУДИНОВА, доц. Е.Н. ДЕГОВЦОВ, д.м.н. Г.Г. ДЗЮБА, доц. И.В. ДРУК, доц. Е.С. ЕФРЕМЕНКО, проф. Ю.Т. ИГНАТЬЕВ, доц. А.В. ИНДУТНЫЙ, проф. М.С. КОРЖУК, доц. О.В. КОРПАЧЕВА, проф. В.К. КОСЁНОК, доц. Е.Н. КОТЕНКО, проф. Е.Н. КРАВЧЕНКО, проф. Ю.А. КРОТОВ, проф. В.И. ЛАРЬКИН, проф. О.И. ЛЕБЕДЕВ, проф. Л.М. ЛОМИАШВИЛИ, Л.В. ЛУЗЯНИНА, доц. Е.А. ЛУКША, доц. Л.А. МАКСИМЕНКО, проф. А.В. МОРДЫК, доц. С.Н. МОСКОВСКИЙ, доц. М.Б. МУСОХРАНОВА, проф. Г.И. НЕЧАЕВА, доц. Ю.Б. НИКИТИН, доц. Ю.А. НОВИКОВ, доц. Н.В. ОВСЯННИКОВ, доц. Т.Я. ОРЛЯНСКАЯ, доц. Е.Б. ПАВЛИНОВА, доц. ПАСЕЧНИК О.А., доц. О.В. ПЛОТНИКОВА, проф. В.Л. ПОЛУЭКТОВ, проф. И.Н. ПУТАЛОВА, проф. Н.В. РУДАКОВ, д.м.н. В.В. РУСАКОВ, д.м.н. И.В. САВЕЛЬЕВА, доц. Г.И. СКРИПКИНА, проф. В.И. СОВАЛКИН, проф. В.Л. СТАСЕНКО, проф. А.А. СТАФЕЕВ, проф. И.П. СТЕПАНОВА, проф. А.Ф. СУЛИМОВ, проф. Д.В. ТУРЧАНИНОВ, доц. Г.М. УСОВ, д.м.н. С.Г. ФОМИНЫХ, доц. Е.Ю. ХОМУТОВА, доц. Т.П. ХРАМЫХ, доц. Ю.Г. ХУДРОШКОВ, проф. А.Ю. ЦУКАНОВ, к.п.н. А.Ю. ШРЕДЕР.

Оглавление

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	5
<i>Гартунг С.В., Храмых Т.П.</i> ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОХИРУРГИИ	6
<i>Лисица Е.В., Золотов А.Н.</i> ИНФАРКТ МИОКАРДА ВТОРОГО ТИПА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА.....	14
<i>Федорова А.С., Афанасьева С.Н.</i> САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ	24
<i>Чеча Е.Г., Норка А.Е.</i> АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	31
<i>Костоглод А.В., Кролевец Т.С.</i> ПИТАНИЕ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?.....	37
<i>Костоглод Т.В., Кролевец Т.С.</i> НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА И СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ	49
<i>Шмурыгина Е.А., Бикбавова Г.Р.</i> ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?.....	60
<i>Артамонова О.А., Проданчук Е.Г.</i> ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – НОВЫЕ ДАННЫЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	70
<i>Исимбаева А.А., Набока М.В.</i> ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ	76
<i>Лагуточкина В.А., Ахмедов В.А.</i> СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	85
<i>Сергеева Е.А., Савченко О.А.</i> БИОМАРКЕРЫ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ СКРЫТОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	94
<i>Стороженко А.А., Лобова Е.Ф.</i> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ	100
<i>Губерт В.П., Ларькин И.И.</i> КРАНИОСИНОСТОЗЫ У ДЕТЕЙ.....	105
<i>Жеренюк П.С., Высоцкий В.В.</i> ПРЕСЕПСИН: ДИАГНОСТИКА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПРОГНОЗ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	111
<i>Костюченко А.С., Писклаков А.В.</i> ВРОЖДЕННЫЙ КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКОГО. ЭМБРИОЛОГИЯ ЛЕГКОГО. КЛАССИФИКАЦИЯ. АНТЕНАТАЛЬНАЯ И ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	117
<i>Шеслер Э.А., Павленко Н.И.</i> СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У ПОДРОСТКОВ.....	125
<i>Долгих А.В., Гудинова Ж.В.</i> ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ОБУЧАЮЩИХСЯ.....	132
<i>Пахтусова П.О., Пасечник О.А.</i> ПРОБЛЕМА И ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ, ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ И ПСИХОТРАВМЫ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19	141
<i>Цехановская А.Д., Турчанинов Д.В.</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ.....	148
<i>Лагуточкина В.А., Лавриненко И.А.</i> НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СВЕТЕ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ	156

<i>Осит А.С., Фоминых С.Г.</i> ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД И В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ.....	164
<i>Савченко Е.В., Лукаш Е.А.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЬЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	169
<i>Агапочкина Д.С., Нелидова А.В.</i> ЭНДОКРИНОПАТИИ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	176
<i>Подкопаева Д.С., Лунева О.И.</i> БЛОКАДА TMPRSS-2 КЛЕТОК-ХОЗЯИНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2	185
<i>Святогорова Е.Д., Мусин М.А.</i> АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РОССИИ И В МИРЕ	190
<i>Студенцова А.В., Семенова Н.В.</i> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ.....	196
<i>Федорова М.Д., Семенова Н.В.</i> ВЛИЯНИЕ АРТ-ТЕРАПИИ (ПЕСОЧНОЙ АНИМАЦИИ) НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ	202
<i>Жаркова Ю.В., Гудинова Ж.В.</i> РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА	207
<i>Парыгина М.Н., Мозговой С.И.</i> АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОМЕНА К ДЕТЕКЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА В АСПЕКТЕ ПРЕДИКЦИИ РАКА ЖЕЛУДКА.....	214
<i>Шталов А.С., Хомутова Е.Ю.</i> ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.....	223
<i>Андреев К.А., Сидоров Г.Г.</i> ПРОБЛЕМА ДУШИ В ЗЕРКАЛЕ ФИЛОСОФСКОЙ РЕФЛЕКСИИ	230
<i>Барзеева А.Ю.</i> SELFIE КАК СОЦИАЛЬНО-КУЛЬТУРНЫЙ ФЕНОМЕН.....	234
<i>Красовская М.А.</i> МЕРТВОЕ ТЕЛО: ЭСТЕТИЗАЦИЯ СМЕРТИ	237
<i>Матиенко А.С.</i> О МЕДИЦИНЕ КАК О НАУКЕ И ИСКУССТВЕ, ПРИЗВАНИИ И РЕМЕСЛЕ	242
<i>Пантафлюк К.А.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЗНАНИЯ И СВОБОДЫ В ИДЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА (ПО И.Г. ФИХТЕ)	246
<i>Попелло Д.В.</i> «GASTR VERSUS RATIO?»: ГАСТРОСОФИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РАЦИОНАЛЬНОСТИ.....	253



ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дорогие коллеги!

В 2020 году Омскому государственному медицинскому университету исполнилось 100 лет. Одним из актов, приуроченных к этому историческому юбилею, стало решение ученого совета о создании редакции и учреждении научного журнала - сетевого электронного научного издания "Научный вестник Омского государственного медицинского университета", первый номер которого - перед Вами!

100 лет для вуза — более чем почтенный возраст. За этот период были сформированы крупные научные школы по ведущим направлениям медицинских наук, подготовлены для практического здравоохранения десятки тысяч врачей, которые трудятся сегодня во всех регионах России и во многих странах мира.

Первые выпуски журнала будут мультидисциплинарными. В дальнейшем путь журнала будет определяться развитием профильных направлений и, при необходимости, дальнейшим структурированием. Мы надеемся, что в соответствии с установленной процедурой, журнал войдет в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Мы будем стремиться к максимально широкому представительству издания в РИНЦ и международных базах цитирования.

В ближайшие годы журнал будет находиться в динамическом развитии: будут появляться новые рубрики, результатами своих исследований на страницах журнала, наряду с маститыми и знаменитыми, будут делиться и молодые коллеги.

Первый номер журнала полностью посвящен работам наших молодых ученых и исследователей, призеров и победителей научных секций Научного общества молодых ученых и студентов. Учитывая огромное количество работ, мы сделали этот номер сдвоенным. В дальнейшие выпуски журнала мы ждём информацию, статьи, заметки, комментарии и от вас, и будем рады опубликовать всю достойную нашего журнала информацию на его страницах.

Главный редактор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера СФО «Сибирский», Главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, председатель Омского совета ректоров, доктор медицинских наук, профессор Мария Анатольевна ЛИВЗАН

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

Гартунг С.В.¹, Храмых Т.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Храмых Татьяна Петровна, д.м.н. доцент, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, khramykh@yandex.ru

Резюме

В современной трансплантологии то, что раньше казалось немислимым, на сегодняшний день постепенно становится рутинным. Это произошло и с трансплантацией сердца, которая сегодня стала операцией выбора в ряду методов хирургического лечения терминальных стадий патологии этого органа. Несмотря на бурный рост и развитие трансплантологии, на данный момент остается ряд проблем, начиная с критериев оптимальных донорских сердец и заканчивая юридической стороной этого вопроса. Поскольку исследования в сфере трансплантации сердца не прекращаются, со временем на эти вопросы тоже появятся ответы. В связи с этим появилась необходимость осветить основные проблемы пересадки сердца и возможные пути их решения пока на экспериментальном уровне.

Ключевые слова: сердце, трансплантация сердца, трансплантология, донор сердца, критерии для трансплантации.

Проблема заболеваний сердечно-сосудистой системы остается актуальной. По данным Росстата на 2019-2020 годы болезни сердца занимают первое место среди причин смертности в России. «Омоложение» таких патологий, как кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, декомпенсированные изменения клапанов, а также другие заболевания сердца приводят к существенному ограничению физической активности и к летальному исходу более чем в 50 % случаев [10]. Зачастую консервативного лечения недостаточно, особенно при терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, поэтому ведущие специалисты, кардиологи и кардиохирурги пришли к единому мнению - необходимости пересадки сердца как операции последней инстанции, направленной, в первую очередь, на продление жизни таких пациентов. С бурным развитием науки и техники, совершенствованием подходов в современной фармации эта операция стала уже привычной в ведущих федеральных кардиохирургических центрах нашей страны, но остаются нерешенными многие вопросы - начиная с критериев донорских органов и заканчивая осложнениями послеоперационного периода, влияющими на продолжительность жизни пациентов с донорскими сердцами. Поэтому целью нашей работы является информационный поиск современных проблем, связанных с трансплантацией сердца, и на основе этого создание перечня вопросов, ответы на которые можно получить экспериментальным путем.

Трансплантация сердца является единственным радикальным способом лечения застойной сердечной недостаточности, обеспечивающая 5- и 10-летнюю выживаемость на уровне 66 и 52 % соответственно [24, 11]. Несмотря на то, что первую пересадку сердца осуществили достаточно давно, в настоящее время в вопросе трансплантации сердца имеется много нерешенных проблем, а именно: дефицит донорских органов, недостаток донорских органов, подхо-

дящих под утвержденные критерии, геронтологизация пула потенциальных доноров и реципиентов, бурное развитие скорой и неотложной помощи, приводящее к изменению структуры донорства, проблема поиска оптимальных схем иммуносупрессии в связи с изменением нозологической и демографической структур доноров и реципиентов, проблема продления срока функционирования трансплантатов и жизни реципиентов [1], проблема чувствительности донорского сердца, проблема коммерциализации трансплантации органов и т.д. Необходимо подробнее разобрать каждую из данных проблем.

1. Дефицит донорских органов.

Трансплантация органов и тканей представляет собой не просто высокотехнологическое вмешательство в организм пациента. Ей предшествует сложнейшая процедура получения пересаживаемых в тело реципиента органов от живого или умершего донора, заготовки, переработки и хранения донорского материала. Эти этапы, предшествующие самой операции, регламентируются в большинстве стран мира специальным законодательством о трансплантации [2]. Для такого органа как сердце - это наиболее сложная проблема, учитывая, что данный орган можно получить от донора только после его смерти.

2. Недостаток донорских органов, подходящих под утвержденные критерии.

Данная проблема связана с тем, что имеются четкие критерии состояния потенциального донора и его сердца, пригодного для трансплантации. К абсолютным критериям относятся: 1) сердца от доноров моложе 45 лет, обладающие достаточным резервом для адекватного восстановления даже при условии длительной гипоксии; 2) использование сердец от доноров, принимавших или продолжающих принимать кокаин, при условии нормальной функции миокарда и отсутствии гипертрофии левого желудочка; 3) использование сердец от доноров, причиной смерти которых была интоксикация окисью углерода с удовлетворительными показателями

ЭКГ и эхокардиографии, минимальными показателями концентрации сердечных маркеров и невысокой инотропной поддержкой, относительно коротким временем гипоксии, хорошим соотношением веса донора и реципиента и нормальными показателями легочно-сосудистого сопротивления [10].

К относительным критериям, позволяющим использовать донорские сердца при наличии у них нарушения сокращения и проводимости, относятся: 1) донорские сердца с поражением коронарных артерий, если сердце рассматривается для кандидата с urgentными показаниями к ТС; 2) сердца с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при отсутствии выраженных изменений на ЭКГ и толщине стенки ЛЖ <14 мм [10].

В дополнение к этим критериям имеются рекомендации по подбору пары донор-реципиент по массе тела. Рекомендуется использование сердца от донора, чей вес отличается от веса реципиента не более чем на 30 %. Кроме того, мужчин-доноров со средним весом (70 кг) можно безопасно использовать для реципиентов практически любого веса. К использованию сердец от доноров-женщин, вес которых отличается от веса реципиентов-мужчин более чем на 20 %, следует относиться с большой осторожностью [10]. Особого внимания заслуживают рекомендации по оптимальному времени ишемии трансплантата, которое составляет менее 4 часов. Исключением является использование сердец от доноров молодого возраста с нормальной функцией и небольшой инотропной поддержкой [10].

Но существует проблема трансплантации сердца людям, имеющим пограничные значения для показаний и противопоказаний к пересадке сердца. В современной трансплантологии бытуют разные мнения об этичности предоставления донорского сердца пожилому больному или больному более молодого возраста, но с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, а также по поводу выполнения у них ретрансплантаций, в то время как многие пациенты ожидают выполнения первой

трансплантации сердца. Для таких сомнительных случаев в США действует большая программа, допускающая расширенные критерии для отбора донорского сердца или использование «пограничных» донорских сердец, которые в других случаях не должны были применяться [26, 19]. К ним относятся: возраст донора старше 55 лет, длительное употребление кокаина и злоупотребление алкоголем, выраженная потребность в использовании сосудосуживающих препаратов и ППИД (скорость введения допамина или добутамина > 10 мкг/кг/мин), изменения на ЭКГ, характерные для гипертрофии миокарда левого желудочка, патологических изменений, соответствующих поражению определенных отделов сердца, длительно текущий СД, отравление оксидом углерода или цианидом, длительный период ишемии (> 4 ч), злокачественные опухоли головного мозга, ИБС с поражением одной коронарной артерии, недостаточно большие размеры органа (несоответствие > 30 %), особенно у больных с легочной артериальной гипертензией [14].

3. Геронтологизация доноров и реципиентов.

В последнее время возникло увеличение числа людей, нуждающихся в трансплантации сердца, и параллельно с этим улучшилась помощь неврологических больных, которые, в первую очередь, являются потенциальными донорами сердца и других внутренних органов. При подготовке и выполнении трансплантации сердца от доноров старших возрастных групп необходимо учитывать повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличие трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ускоренное развитие и прогрессирование васкулопатии сердечного трансплантата и других осложнений. Предположение, что сердца от «возрастных» доноров хуже переносят ишемическое и реперфузионное повреждение, обусловленное смертью головного мозга и последующей фармакохолодовой консер-

вацией, является частой причиной отказа от их использования для последующей трансплантации из-за риска развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата. Влияние возраста донора на раннюю и отдаленную летальность реципиентов после трансплантации сердца неоднозначно, что связано с различием в дизайне и полноте проведенных клинических исследований, многие из которых базируются на опыте отдельных трансплантационных центров [17].

Несмотря на вышеизложенные опасения, многие трансплантационные центры активно развивают программу трансплантации от доноров старших возрастных групп, об этом свидетельствует увеличение медианы возраста сердечного донора в европейских странах. В последние годы около 28 % трансплантаций сердца в Европе выполняется от доноров, чей возраст составляет 50 лет и старше. В сложившейся ситуации дефицита донорских органов выполнение трансплантации сердца от «возрастных» доноров является одним из реальных путей повышения доступности и увеличения количества пересадок сердца, прежде всего, у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении, эффективном разрешении ранней дисфункции сердечного трансплантата, своевременном применении лечебных мер, направленных на профилактику васкулопатии сердечного трансплантата, а также на коррекцию трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий; ранние и отдаленные результаты ТС от возрастных доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров не старше 40 лет [21, 9].

4. Бурное развитие скорой и неотложной помощи, приводящее к изменению структуры донорства.

Данная проблема связана с усовершенствованием методов оказания неотложной помощи и успехами в анестезиологии и реаниматологии, что привело к росту выживаемости людей, которые раньше считались потенциальными донорами. По данным Росстата, процент

смертности после крупных дорожно-транспортных происшествий составлял на январь 2016 года 20308 человек, а на январь 2020 года - 1292 человек. Затрагивая данную проблему, мы говорим, с одной стороны, о спасении многих жизней, а с другой, об одной из существенных проблем, возникающих в сфере трансплантологии.

5. Проблема поиска оптимальных схем иммуносупрессии в связи с изменением нозологической и демографической структур доноров и реципиентов.

Применение иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде направлено на предотвращение развития острого отторжения трансплантата и является краеугольным камнем в ведении этих пациентов. Однако развитие побочных эффектов от приема иммуносупрессивных препаратов является причиной снижения качества и ограничения продолжительности жизни. Задача персонализации иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, заключается в сохранении функции трансплантата, а с другой – в минимизации побочных эффектов, возникающих на фоне иммуносупрессии [6].

Иммуносупрессивная терапия условно может быть разделена на индукцию, основанную на применяемых однократно препаратах в периоперационном периоде, и поддерживающую иммуносупрессию. Использование индукционной терапии на ранних сроках позволяет предотвратить развитие острого и сверхострого отторжения трансплантата в периоперационном периоде, а также отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина, что позволяет снизить риски развития острой почечной недостаточности на ранних сроках после трансплантации сердца. Однако при анализе статистически значимых различий в частоте острого отторжения в течение года после трансплантации, развития болезни коронарных артерий и выживаемостью пациентов в отдаленном периоде, получавших и не получавших индукционную терапию перед операцией, не получено [28].

По данным Международного регистра

трансплантации сердца и легких (ISHLT), опубликованных в 2015 году, использование индукционной терапии у реципиентов, перенесших трансплантации сердца за период 2009-2014 гг., немного превышало 50 %. Наиболее часто использовались антагонисты рецепторов ИЛ-2 (30 %), поликлональные антилимфоцитарные антитела применялись в 21 % случаев, анти-CD52 антитела – только у 2 % реципиентов, нуждавшихся в трансплантации сердца [27].

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия после трансплантации сердца включает в себя различные комбинации следующих групп препаратов: глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус), антиметаболиты (имуран или микофеноловая кислота), ингибиторы пролиферативного сигнала mTOR (эверолимус или сиролимус) [6].

6. Проблема продления срока функционирования трансплантатов и жизни реципиентов. В данной проблеме можно выделить сразу несколько причинных факторов: 1) качество проведенной операции во многом зависит от квалификации и опыта оперирующего хирурга. «Любой хирург, проводящий операцию, идет на риск», - говорил Н.И. Пирогов. Хирург-трансплантолог идет на огромный риск, учитывая, что такой орган, как сердце, незаменим, и без него функционирование организма невозможно; 2) срок функционирования трансплантата зависит от качества оказания реанимационного пособия и коррекции осложнений у пациента в раннем и позднем послеоперационных периодах; 3) состояние организма реципиента, наличие хронических заболеваний других систем организма. Данные заболевания неизбежно сопровождают пациента с тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности, что закономерно приводит к развитию декомпенсированных состояний органов и систем организма; 4) особенности транспортировки донорского сердца к реципиенту, строгое соблюдение всех правил его изъятия из тела донора.

7. Проблема чувствительности донорского сердца.

Регуляция насосной функции сердца находится под контролем центральной нервной системы и гуморальных механизмов регуляции (циркулирующие катехоламины), а также метаболических и электролитных изменений. При трансплантации сердца происходит нарушение данных механизмов регуляции, значительно изменяющее характер ответа со стороны сердечно-сосудистой системы на действие стимулирующего фактора. Денервация сердца истощает запасы эpineфрина и норэpineфрина в миокарде ввиду прерывания постганглионарных кардиальных симпатических нервных волокон [23]. В то же время уровень содержания в миокарде допамина незначительно снижается. «Изолированное» сердце характеризуется увеличением чувствительности к катехоламинам. Общее число адренорецепторов не изменяется, но развивается относительное преобладание числа β_2 – адренорецепторов над β_1 -адренорецепторами [20, 22, 25]. Ввиду отсутствия преобладающего ингибирующего вагусного влияния на синусовый узел, частота сердечных сокращений трансплантированного сердца в покое колеблется от 90 до 100 сокращений в минуту. Для иннервируемого сердца ЧСС определяется не только внутренней частотой спонтанной деполяризации в синоатриальном узле, но и воздействием внешних нейрогенных и гуморальных факторов. На фоне физической нагрузки ЧСС возрастает с момента ее начала остается повышенной на протяжении и снижается сразу после прекращения нагрузки. Данные изменения обусловлены влиянием нервных механизмов регуляции (симпатической стимуляции и парасимпатического ингибирования). ЧСС трансплантированного сердца также повышается в ответ на динамическую нагрузку, но характер ответа несколько отличается в сравнении с иннервируемым сердцем. Происходит медленное повышение ЧСС с началом нагрузки, отсутствует достижение пика ЧСС, медленнее снижается после прекращения

нагрузки [18].

Описанные явления обусловлены, прежде всего, влиянием циркулирующих катехоламинов. Изменение ЧСС коррелирует с изменением уровня циркулирующего эпинефрина и может быть ингибировано под влиянием бета-адреноблокаторов. При фармакологической блокаде эффектов циркулирующих катехоламинов отмечается незначительное повышение ЧСС в ответ на физическую нагрузку (до 10 ударов в минуту). Вероятно, это связано с хронотропным эффектом растяжения правого предсердия, обусловленного венозным возвратом. Также у денервированного сердца отсутствует рефлекторный ответ при выполнении пробы Вальсальвы, массаже каротидного синуса, изменении положения тела, введении альфа-холиноблокаторов (атропин). Инвазивное изучение показателей гемодинамики сердечного аллогraftа позволило выявить, что сердечный индекс трансплантированного сердца ниже, чем у иннервируемого сердца, но находится в пределах нормы. Вносят свой вклад в изменение гемодинамики и иммуносупрессивные препараты, в частности, циклоспорин и преднизолон, вызывая системную гипертензию, повышая давление в правом предсердии, легочной артерии, давление заклинивания в левом предсердии, конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Данные параметры у пациентов после трансплантации сердца находятся в пределах допустимых значений, однако выше в сравнении с аналогичными параметрами иннервируемого сердца [8].

Трансплантированное сердце, несмотря на отсутствие начального скорого увеличения ЧСС, способно увеличить сердечный выброс в ответ на динамическую физическую нагрузку. В данном случае закон Франка–Старлинга играет важную роль: увеличение конечно-диастолического давления левого желудочка, конечно-диастолического объема, ударного объема, сердечного выброса происходят одновременно, до ка-

ких-либо изменений в частоте сердечных сокращений [18]. При более высоком уровне нагрузки циркулирующие катехоламины увеличивают ЧСС, увеличение фракции выброса и вносят свой вклад в последующее увеличение сердечного выброса [16]. Несмотря на подобные компенсаторные механизмы, сердечный выброс трансплантированного сердца ниже, чем у иннервируемого на 25 %. Если нагрузка увеличивается постепенно, то у пациентов после трансплантации сердца накапливается больше лактата и утилизируется меньше кислорода, что дает возможность сделать предположение о большей выраженности процессов анаэробного метаболизма [15].

Таким образом, трансплантированное сердце кажется полностью лишенным влияния центральной нервной системы реципиента, но ряд исследований позволил выявить признаки частичного восстановления иннервации.

8. Проблема коммерциализации трансплантации органов.

Высокая опасность коммерциализации органного донорства в России является препятствием для внедрения в клиническую практику неродственных пересадок. Правовую базу трансплантологии в нашей стране на сегодняшний день составляют высшие законодательные акты РФ, в том числе и Конституция Российской Федерации [7, 3, 4, 13, 12, 5]. Несмотря на большое количество законов и подзаконных актов, юридическое сопровождение развития и совершенствования трансплантологии в России и других странах остается актуальным и может рассматриваться в рамках законодательного профиля как отдельная проблема требующая поиска путей ее решения.

После изложенного выше становится ясно, что с позиций целого ряда медицинских наук, в том числе и фундаментальных, остаются открытыми вопросы, требующие экспериментального и клинического уточнения, а именно: 1) экспериментально доказать целесообразность использования скомпрометиро-

ванных длительными внешними воздействиями или соматической патологией донорских сердец, таким образом расширив критерии для трансплантации сердца; 2) в ходе эксперимента изучить проблему чувствительности донорских сердец к гипоксии и другим последствиям трансплантации, возможно, разработать органосберегающие технологии, позволяющие производить трансплантацию органов с максимально возможным щадящим режимом; 3) разработать и улучшить имею-

щиеся на данный момент способы хранения и транспортировки донорских органов, например, сердца; 4) подробнее изучить гетеротопическую трансплантацию сердца без изъятия собственного органа пациента с целью уменьшения возможных осложнений, которые неизбежно случаются при классическом варианте трансплантации сердца, и расширить показания к ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.М., Резник О.Н. Ключевые проблемы развития трансплантологии и задачи высшего медицинского образования. *Трансплантология* 2017; 3: 65-72.
2. Галева Г.Р. Общая характеристика возникновения и обострения проблемы незаконного транснационального оборота органов человеческого тела. *Вестник Волж. ун-та им. В.Н. Татищева* 2016; 2: 70-77.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 26.01.1996 № 14-ФЗ (ред.

от 29.07.2018). *Собрание законодательства РФ* 1996; 5: ст. 410.

4. Закон РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» Постановление ВС РФ от 22 декабря 1992 г. № 4181-1 «О введении в действие Закона Российской Федерации "О трансплантации органов и (или) тканей человека"».
5. Козьякова Н.С. Правовое регулирование трансплантации органного донорства в России и зарубежных странах (компаративный анализ). *Вестник МГОУ. Серия: Юриспруденция* 2017; 3.
6. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О. Персонализированный подход к выбору иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018; 20(1): 127-137.
7. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 01.07.2020 № 11-ФКЗ). *Собрание законодательства РФ*, 01.07.2020, № 31, ст. 4398.
8. Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д. Реиннервация трансплантированного сердца. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 1.
9. Масютин С.А. *Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше*. М.: 2018. с. 95.
10. Национальные клинические рекомендации по трансплантации сердца. Утверждены реше-

нием Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» 29 ноября 2013 года.

11. Белов Ю.В., Лысенко А.В. Трансплантация сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2017; 10(1): 4-10.
12. Федеральный закон от 12.01.1996г. № 8-ФЗ (Редакция от 01.10.2019 г.) «О погребении и похоронном деле». *Российская газета* 1996; 12.
13. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
14. Хубутия М.Ш., Гиляревский С.Р., Соколов В.В. и соавт. Современные подходы к отбору больных для трансплантации сердца. *Трансплантология* 2010; 3-4: 50-64.
15. Grupper A., Gewirtz H., Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *Eur. Heart J.* 2017; 2.
16. Beck W., Barnard C.N., Schrire V. Hemodynamic studies in two long-term survivors of heart transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1961; 62: 315.
17. Braunwald E. Regulation of the circulation. *N. Eng. J. Med.* 1974; 290: 1124.
18. Chen J., Russo M., Hammond K. et al. Alternate waiting list strategies for heart transplantation maximize donor organ utilization. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 224-228.
19. Donald D.E., Shepherd J.T. Supersensitivity to L. norepinephrine of the denervated sinoatrial node. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 255.
20. Ebert P.A. The effects of norepinephrine infusion on the denervated heart. *J. Cardiovasc. Surg.* 1968; 9: 414.
21. Frist W.H., Oyer P.E., Shumway N.E. Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 94: 685.
22. Hassoulas J., Barnard C.N. Heterotopic cardiac transplantation. A 7-year experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S. Afr. Med. J.* 1984; 65: 675-682.

23. Helfant R.H., DeVilla, M.A., Meister, S.G. Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation* 1971; 44: 982.
24. Laks H., Marelli D., Fonarow G. et al. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 49–59.
25. Lars H. Lund, Leah B. Edwards, Anna Y. Kucheryavaya et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 34(10): 1245–1253.
26. Schweiger M. Immunosuppressive Therapy After Cardiac Transplantation. Medical University Graz, Department for Surgery, Division for Transplantation Surgery, Austria. 4–5.
27. World Health Organization, 15.03.1991 A 44/11. In: *International Digest of Health Legislation* 1991; 42(3): 393–394.
28. Zuckermann A., Schulz U., Deuse T. et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl. Int.* 2015; 28(3): 259–269.

ИНФАРКТ МИОКАРДА ВТОРОГО ТИПА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Лисица Е.В.¹, Золотов А.Н.¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Золотов Александр Николаевич, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, azolotov@mail.ru

Резюме

Проанализированы литературные данные последних лет о сравнительной характеристике, диагностике и прогнозе инфаркта миокарда первого и второго типов. Приведены данные об эпидемиологии инфаркта миокарда второго типа (ИМ2т), которые на данный момент представляются достаточно противоречивыми. Особую диагностическую значимость может иметь сочетание нескольких современных способов инструментальной и лабораторной диагностики, например, использование интракоронарных изображений с оптической когерентной томографией или внутрисосудистого ультразвукового исследования в сочетании с высокочувствительными методами определения сердечного тропонина. Большинство авторов на данный момент поддерживает идею индивидуального подхода в лечении пациентов с ИМ2т. Но проводимые в настоящее время рандомизированные исследования, сопоставляющие современные подходы в диагностике с консервативным лечением в отношении 2-летней общей смертности у пациентов с ИМ2т, в скором времени должны дать представление об эффективности лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда второго типа, лабораторная диагностика, инструментальная диагностика.

Из базового курса патофизиологии известно, что инфаркт миокарда второго типа (ИМ2т) может возникать в результате увеличения потребности миокарда в кислороде и/или снижения его поступления в организм при отсутствии признаков тромбоза венечных артерий. Как и в случае любого подтипа инфаркта, для постановки диагноза необходимо клиническое подтверждение ишемии миокарда. За рубежом ИМ2т стал диагностироваться чаще из-за повышения чувствительности анализов сердечного тропонина, причем данный диагноз часто ассоциируется с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом [28]. Оптимальных стратегий ведения больных с ИМ2т до сих пор не выработано, поскольку этот подтип инфаркта характеризуется, с одной стороны, разнообразным сочетанием триггеров, запускающих ишемический дисбаланс, с другой стороны, отсутствием четких критериев, позволяющих подтвердить или исключить ИМ2т. Зачастую подобным пациентам требуется индивидуальный подход в диагностике и лечении [63, 64]. Данный обзор представляет собой обобщение данных об ИМ2т, чтобы помочь врачам понять его причины, патогенез и возможные подходы в диагностике и лечении данного подтипа инфаркта.

Инфаркт миокарда - это состояние, когда кардиомиоциты погибают из-за дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард [24]. Дисбаланс может быть следствием острого разрушения атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза коронарного сосуда (инфаркт миокарда 1 типа - ИМ1т) или результатом изменения потребности и/или доставки кислорода в миокард при отсутствии тромбоза венечных артерий (ИМ2т) [4, 24]. Настоящий обзор обобщает информацию об инфаркте миокарда 2-го типа. В нем выявляются пробелы в понимании данной патологии и даются рекомендации по дальнейшему исследованию

ИМ2т. Признавая неоднородность триггеров и патогенеза ИМ2т, подчеркивается индивидуальный подход, используемый в диагностике, лечении и прогнозе.

Клиническая картина

Жалобы пациентов зависят от причин, патогенеза и клинического контекста ИМ2т [33]. Литературные данные свидетельствуют о том, что у женщин в сравнении мужчинами чаще диагностируется ИМ2т (около 46 %), тогда как 71 % мужчин обращаются в клинику с ИМ1т [48]. У большинства пациентов с ИМ2т наблюдается ишемия, вызванная другим заболеванием, хотя у некоторых пациентов бывает подтверждена коронарная патология. Диагностика ишемии при ИМ2т имеет ряд особенностей. Пациенты с ИМ2т имеют менее выраженный болевой синдром и чаще жалуются на одышку или другие атипичные проявления [34]. Особенности групповой реактивности также определяют нетипичные проявления ИМ2т и ИМ1т у женщин, пожилых людей и пациентов, страдающих диабетом.

У пациентов с повышенным уровнем сердечных тропонинов в крови диагноз острый инфаркт миокарда возможен лишь при наличии признаков ишемии [24]. При отсутствии же ишемии предпочтение отдается констатации острого повреждения миокарда. Таким образом, сложность диагностики ИМ2т обусловлена довольно часто наблюдаемыми минимальными проявлениями, при которых могут быть не выражены ишемические изменения ЭКГ или визуализация других патологических изменений [49, 53]. Кроме того, некоторые диагностические обследования, например, расширенная визуализация, могут быть исключены из-за сопутствующих заболеваний, таких как нарушение функции почек или критическое состояние пациента.

Эпидемиология

Частота ИМ2т зависит от особенностей популяции, сопутствующих заболеваний, подходов в диагностике, процедур

принятия решений, а также от методик определения сердечного тропонина и его пороговых концентраций в крови, используемых для подтверждения повреждения миокарда [2, 55]. Кроме того, необходимо указать, что особую сложность представляет дифференциальная диагностика ИМ1т и ИМ2т, но бывает достаточно сложно отличить ИМ2т от повреждения миокарда [48], даже при участии опытных специалистов в этой области [31]. Большинство исследований используют достаточно широкий спектр критериев, оценивая всю клиническую информацию [48].

Другие используют ограниченный набор критериев [11] со строгими пороговыми значениями (например, суправентрикулярная тахикардия длительностью более чем 20 мин и с частотой сокращения желудочков более 150 мин⁻¹ и другие) для определения несоответствия между потребностью и доставкой кислорода. Надо заметить, что эти критерии зачастую не учитывают тот факт, что последствия ишемии миокарда напрямую зависят от анатомических особенностей венечных артерий. А поскольку гемодинамические нарушения подтверждать относительно легко, то повышение кардиального тропонина в крови может трактоваться как вторичное по отношению к ним, что приводит к недооцениванию других механизмов. По некоторым данным литературы, ИМ2т встречается реже ИМ1т. Так, например, при ретроспективном изучении 1574 протоколов аутопсий, произведенных в Центральном патологоанатомическом отделении СЗГМУ им. И.И. Мечникова (с 01.01.2010 года по 31.12.2016 года) показано, что среди пациентов многопрофильного стационара в 360 случаях (22,87 %) причиной смерти явился инфаркт миокарда, причем 137 случаев были представлены фатальным ИМ2т [3].

Некоторые исследования с участием всех желающих, в том числе и пациентов с болью в груди, показывают, что

ИМ2т встречается чаще, чем ИМ1т. Такие результаты содержатся в американских исследованиях, где от 57 % до 75 % инфарктов миокарда - это ИМ2т [7, 8, 30, 61]. Возможно, такие результаты являются следствием того, что в Соединенных Штатах Америки сердечный тропонин исследуется шире, чем в других странах [43].

ЭКГ в 12 отведениях и эхокардиография.

Клиническая классификация инфаркта миокарда по изменениям ЭКГ определяет два варианта - с подъемом и без подъема сегмента ST. Эта классификация применима, как к ИМ2т, так и ИМ1т. Подъем сегмента ST встречается у 1–24 % пациентов с ИМ2т [48]. Частота зависит от вовлеченного в исследование населения и от того, насколько тщательна дифференциальная диагностика ИМ1т и ИМ2т, например, с помощью интракоронарной визуализации. Пациенты с ИМ2т реже имеют ишемические изменения ЭКГ и регионарные аномалии движения стенок. Существует мнение, что чем серьезнее изменения сегмента ST, тем хуже прогноз [45].

Расширенное изображение и коронарная ангиография.

Коронарная ангиография не на сто процентов чувствительна к разрушению бляшек. Интракоронарные изображения с оптической когерентной томографией (ОКТ) или внутрисосудистое ультразвуковое исследование [1, 29, 37, 38, 41] могут скорректировать тактику ведения пациентов. Однако поврежденные бляшки не являются исключительным признаком инфаркта миокарда и наблюдаются у пациентов и со стабильной стенокардией, и у бессимптомных пациентов [38]. Имеет значение и время проведения коронарной ангиографии, поскольку после лечения результаты могут измениться. ИМ2т может возникать, как с обструктивным поражением коронарных артерий, так и без него, а также у пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями, например, из-за спазма, эмболии,

эндотелиальной дисфункции или расщепления аорты [13, 14, 26, 46, 54]. ИМ1т может быть результатом не только внутрикоронарного тромбоза, но и результатом обструкции, например, при коронарном спазме [23].

Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза [5, 21] не относится к подтипам инфарктов миокарда. Но интересен тот факт, что в системе SWEDHEART (Шведская веб-система для улучшения и развития доказательной помощи при сердечных заболеваниях, оцененных в соответствии с реестром рекомендуемого лечения), инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза встречался у 8 % пациентов с инфарктом миокарда, проходивших коронарную ангиографию [57], из которых 18% были ИМ2т и 82 % ИМ1т.

Среди пациентов с ИМ2т, перенесших коронарную ангиографию, ишемическая болезнь сердца встречается довольно часто. В исследовании CASABLANCA (Архив образцов крови из катетера при сердечно-сосудистых заболеваниях) [30], где всем пациентам с последующим развитием ИМ2т была проведена ангиография, почти у 60 % была обструкция двух сосудов более 50 %.

Магнитно-резонансная томография сердца помогает определить альтернативную этиологию повреждения миокарда. В некоторых случаях МРТ подтверждает острый инфаркт миокарда, несмотря на отсутствие ангиографической причины [40]. Точно так же КТ-ангиография коронарных сосудов помогает оценить лежащую в основе ишемическую болезнь сердца. Совместное использование в инструментальных методах диагностики МРТ сердца, КТ-ангиографии коронарных сосудов, фракционного резерва кровотока посредством КТ-коронарографии, инвазивной коронарной ангиографии потенциально могут улучшить оценку пациентов с повреждением миокарда, уточнить диагно-

стические критерии для инфаркта миокарда 2-го типа и помочь в разработке методов диагностики и лечения [9].

Сердечный тропонин

ИМ2т все чаще распознается из-за более чувствительных анализов сердечного тропонина [25]. Почти все исследования показывают, что пациенты с ИМ2т демонстрируют более низкие значения сердечного тропонина [19]. Абсолютные концентрации и изменения в последовательных измерениях в большей степени выражены у пациентов с ИМ1т, чем у больных с ИМ2т [10, 19]. Однако существует мнение, что ни абсолютные значения, ни последовательные изменения сердечного тропонина не отличают ИМ1т от ИМ2т и от острого повреждения миокарда [7].

Дополнительная проблема заключается в том, что пациенты, которые поздно обращаются после появления первых симптомов, могут не проявлять повышения и/или снижения сердечного тропонина в течение коротких интервалов из-за более медленного спада кривой время-концентрация [52]. В некоторых исследованиях около 26% инфарктов миокарда проявляют себя таким образом [52]. Внедрение высокочувствительных методов определения сердечного тропонина может привести к более точной диагностике инфаркта миокарда, особенно при переходе от менее чувствительных анализов [32].

Диагностика инфаркта зависит от методов анализа результата и/или порогового значения, используемых до и после реализации высокочувствительного метода определения тропонина [47]. В некоторых исследованиях не наблюдается увеличения частоты диагностирования ИМ2т [61]. Учитывая, что ИМ2т связан с более низкими значениями сердечного тропонина, можно предположить, что после внедрения высокочувствительных методов относительное количество подтвержденных случаев ИМ2т будет увеличиваться относительно ИМ1т. Однако данные исследования Advantageous Predictors of Acute

Coronary Syndromes (APACE) показывают, что по сравнению с обычной методикой определения кардиального тропонина Т, большинство новых инфарктов миокарда, идентифицированных с помощью высокочувствительно кардиального тропонина, по большей части являются ИМ1т [27, 32].

Подход к оценке и диагностике

Для диагностики ИМ2т требуются: 1) рост и/или падение сердечного тропонина со значением более 99-го перцентилля [16]; 2) клинические признаки ишемии миокарда [36]. Если симптомы и признаки неясны, следует сделать акцент на поиске объективных доказательств ишемии миокарда [49], например, с помощью визуализации сердца. Первые шаги включают в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение сердечного тропонина и ЭКГ в 12 отведениях. Визуализирующие исследования следует использовать выборочно. Если не удастся идентифицировать явные доказательства острой ишемии миокарда, то предпочтение отдается острому повреждению миокарда. Если присутствует ишемия миокарда, отличить ИМ2т от ИМ1т можно, основываясь на клинических данных [36]. Большинство случаев ИМ2т не являются вторичными по отношению к другому заболеванию [36].

Прогноз

Пациенты с ИМ2т имеют одинаковую или более высокую смертность от всех причин, чем пациенты с инфарктом миокарда 1-го типа, отчасти потому, что во многие исследования включаются тяжелобольные пациенты с сопутствующими заболеваниями [51]. В исследовании TRITON-TIMI 38 (исследование по оценке улучшения терапевтических результатов путем оптимизации ингибирования тромбоцитов с помощью прасугрел-тромболизиса при инфаркте миокарда 38) у пациентов с ИМ2т риск смерти от сердечно-сосудистой патологии был почти в три раза выше [6]. В CASABLANCA диагностирование ИМ2т

являлось предиктором смерти от многих причин - и от сердечно-сосудистых заболеваний, и от таких причин, как инсульт, транзиторная ишемическая атака, от периферических артериальных осложнений и сердечной аритмии [30].

Исследования, сфокусированные только на пациентах с болью в груди, часто исключают пациентов, находящихся в группе высокого риска или пациентов в критическом состоянии, например, с запущенным заболеванием почек, и предполагают более благоприятный прогноз [18, 19]. В исследовании T. Nestelberger et al. у пациентов с ИМ2т уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин в течение 120 дней составлял 3,7 % и 9,0 % соответственно, а уровень смертности с ИМ1т 5,3 % и 6,2 % соответственно [19]. Большинство пациентов с ИМ2т умирают от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как и в исследованиях критических больных, в которых сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и критических заболеваний увеличивает уровень смертности [20]. Тем не менее, исследования с длительным наблюдением показывают, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов наблюдается нередко и объясняет от 24 % до 43 % случаев смерти [17, 30, 35].

У пациентов с ИМ2т или острым повреждением миокарда ишемическая болезнь сердца является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти или повторного инфаркта миокарда [35]. Но, к сожалению, в этих исследованиях только небольшому числу пациентов была проведена коронарная ангиография [50, 57].

Лечение

Учитывая гетерогенные механизмы, приводящие к ИМ2т, ряд авторов поддерживает идею индивидуального подхода. В частности, для тех, у кого существует первичная коронарная про-

блема, соответствующее лечение про-диктовано этим процессом [12, 14, 26, 46, 54]. Для пациентов с ИМ2т, вызван-ным несоответствием потребности и до-ставки, индивидуальная терапия должна быть скорректирована относи-тельно наблюдаемых у данного паци-ента патогенетических факторов [24, 48].

Наблюдательные исследования пока-зывают, что пациенты с ИМ2т, сочетан-ной с ишемической болезнью сердца, имеют неблагоприятные исходы [35, 57]. Таким образом, пациентам с уста-новленной или подозреваемой ишеми-ческой болезнью сердца, более выра-женной депрессией сегмента ST и/или более высокими концентрациями сер-дечного тропонина, могут потребо-ваться дополнительные методы инстру-ментального исследования. Рандомизи-рованное исследование, сопоставляю-щее инвазивную коронарную ангиогра-фию (или КТ-коронарографию) с кон-сервативным лечением в отношении 2-летней общей смертности у пациентов с острым повреждением миокарда и ИМ2т должно дать представление об эффективности лечения [56].

Пациентам с ИМ2т и ишемической бо-лезнью сердца целесообразно назна-чать терапию [22]. Однако роль реваску-ляризации остается неопределенной. В настоящее время следует принимать осторожные решения в соответствии с рекомендованными принципами кли-нической практики, соблюдая баланс риска и пользы, например, двойной ан-титромбоцитарной терапии. Исследо-вания показывают широкие вариации реваскуляризации (чрескожное коро-нарное вмешательство или аортокоро-нарное шунтирование), а недавний мета-анализ показывает, что частота использования чрескожного коронарного вмешательства составляет 40 % (диапа-зон от 0 % до 87,5 %) [65].

Особенные варианты перипера-ционной травмы и инфаркта мио-карда

Пациентам из группы риска рекоменду-ются предоперационные измерения сердечного тропонина и отбор проб для наблюдения [24]. Хотя ишемические изменения редко выявляются на рутин-ных ЭКГ, исследования с использова-нием непрерывного холтеровского мо-ниторирования в 12 отведениях показы-вают, что транзиторная тахикардия и изменения сегмента ST являются обыч-ным явлением и коррелируют с сердеч-ным тропонином [39]. При использова-нии оптической когерентной томогра-фии определяется, что большинство пе-риоперационных инфарктов миокарда являются ИМ2т [29]. Однако, по дан-ным аутопсии, летальные исходы рав-номерно распределяются между ситуа-циями с разрывами бляшки и без раз-рыва [42]. Таким образом, в то время как большинство периперационных осложнений - это ИМ2т, фатальными могут быть ИМ1т [44].

Определить терапию в данном случае сложно из-за риска кровотечения. Ран-домизированное исследование пока-зало, что дабигатран может быть эф-фективным [15], но неопределенность сохраняется. На данный момент лече-ние должно быть индивидуальным и включать коррекцию дисбаланса по-требности и доставки.

Критические состояния

В контексте патогенеза критических со-стояний сложно отличить острое и хро-ническое повреждение миокарда от ИМ1т и ИМ2т. При отсутствии доказа-тельств ишемии миокарда большинство повышений сердечного тропонина, осо-бенно при сепсисе, вероятно, связано с повреждением миокарда. Этим пациен-тов часто интубируют и/или вводят се-дативные препараты, что ограничивает возможность оценки симптомов и при-знаков, а ЭКГ часто бесполезны. Тем не менее, после выздоровления этим паци-ентам может потребоваться дополни-тельное обследование для выяснения этиологии повреждения сердца и улуч-шения их неблагоприятного долгосроч-ного прогноза [59].

Сердечная недостаточность

У пациентов с острой или хронической сердечной недостаточностью часто выявляется повышение сердечного тропонина [58]. Ишемия миокарда может быть пусковым механизмом сердечной недостаточности. У пациентов с острой сердечной недостаточностью часто наблюдается повышение и/или снижение сердечного тропонина. Одним из механизмов этого является острое растяжение левого желудочка с последующим протеолизом и высвобождением сердечного тропонина и гибелью клеток из-за апоптоза через механизм, опосредованный кальпаином [60]. Тем не менее, если нет признаков острой ишемии миокарда, то повышение сердечного тропонина следует рассматривать как повреждение миокарда [17].

По данным литературы, ИМ2т встречается довольно часто и объясняет значительную долю увеличения сердечного тропонина в клинической практике

[62]. Механизмы неоднородны, поэтому необходимы индивидуальные подходы в диагностике, лечении и стратификации риска. Тем более необходим консенсус в отношении того, как устанавливается диагноз, чтобы облегчить работу врача и дать возможность назначить научно-обоснованную терапию, направленную на улучшение результатов лечения. Использование высокочувствительных методов определения тропонина, оптической когерентной томографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования помогают в диагностике и лечении пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением миокарда. Эти же методы могут дать дополнительную информацию для более детального изучения патогенеза ИМ2т, что также может дать возможность разработать новые методы патогенетической терапии этого варианта инфаркта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Вяльцин А.С. Оптическая когерентная томография при пограничных поражениях коронарных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия 2019; 3: 47-56.
2. Мустафин Т.И., Щекин С.В., Щекин В.С. Пути оптимизации морфологической диагностики различных типов инфаркта миокарда. Якутский медицинский журнал 2020; 1: 30-33.
3. Облавацкий Д.В., Болдуева С.А., Соловьева М.В. и соавт. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. Кардиология 2020; 6: 76-83.
4. Российская К.Ю., Шеремет А.И. Морфологические особенности кардиомиоцитов и артериол миокарда при инфарктах 2 типа. Материалы 93-я Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. СПб.: 2020; 66.
5. Сушкова А.А., Алексеева С.В. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА) как вариант инфаркта миокарда 2-го типа. Материалы 93-я Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. СПб.: 2020; 184-185.
6. Bonaca M.P., Wiviott S.D., Braunwald E. et al. World Heart Federation universal definition of

- myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). Circulation 2012; 125: 577-583.
7. Sandoval Y., Thordsen S.E., Smith S.W. et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care 2014; 3: 317-325.
8. Meigher S., Thode H. C., Peacock W.F. et al. Causes of elevated cardiac troponins in the emergency department and their associated mortality. Academic Emergency Medicine 2016; 23: 1267-1273.
9. Chapman A.R., Adamson P.D., Mills N.L. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. Heart 2017; 103(1): 10-18.
10. Greenslade J.H., Adikari T., Mueller C. et al. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. Emergency Medicine Journal 2018; 35: 169-175.
11. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S. et al. /Classification of myocardial infarction: frequency

- and features of type 2 myocardial infarction. *American Journal of Medicine* 2013; 126: 789–797.
12. Guimaraes P.O., Leonardi S., Huang Z. et al. Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. *American Heart Journal* 2018; 196: 28–35.
 13. Matsue Y., Yoshida K., Hoshino M. et al. Clinical features and prognosis of type 2 myocardial infarction in vasospastic angina. *American Journal of Medicine* 2015; 128: 389–395.
 14. Ong P., Athanasiadis A., Hill S. et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 523–527.
 15. Devereaux P. J., Ducepe E., Guyatt G. et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2325–2334.
 16. Sandoval Y., Smith S.W., Schulz K.M. et al. Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system. *Clinical Chemistry* 2015; 61: 657–663.
 17. Lambrecht S., Sarkisian L., Saaby L. et al. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury. *American Journal of Medicine* 2018; 131: 548–554.
 18. Neumann J.T., Sorensen N.A., Rubsamen N. et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal* 2017; 38: 3514–3520.
 19. Nestelberger T., Boeddinghaus J., Bardetscher P. et al. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 1558–1568.
 20. Babuin L., Vasile V.C., Rio Perez J.A. et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 759–765.
 21. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal* 2017; 38: 143–153.
 22. Dohi T., Maehara A., Witzenbichler B. et al. Etiology, frequency, and clinical outcomes of myocardial infarction after successful drug-eluting stent implantation: two-year follow-up from the ADAPT-DES study. *Circ. Cardiovascular Interventions* 2015; 8(12): 2447.
 23. Oshima S., Yasue H., Ogawa H. et al. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1990; 82: 2222–2225.
 24. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. For the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72: 2231–2264.
 25. Apple F., Sandoval Y., Jaffe A.S., Ordonez-Llanos J. For the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clinical Chemistry* 2017; 63: 73–81.
 26. Goran K.P. Suggestion to list acute aortic dissection as a possible cause of type 2 myocardial infarction (according to the universal definition). *European Heart Journal* 2008; 29: 2819–2820.
 27. Shah A. S., Anand A., Sandoval Y. et al. High-sensitivity cardiac troponin T at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2481–2488.
 28. Arora S., Strassle P.D., Qamar A. et al. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on Hospital Level MI outcomes: implications for Quality and Public Reporting. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7: e008661.
 29. Sheth T., Natarajan M.K., Hsieh V. et al. Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120: 725–733.
 30. Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A. et al. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography. *Circulation* 2017; 135: 116–127.
 31. Gard A., Lindahl B., Batra G. et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart* 2018; 104: 1284–1291.
 32. Reichlin T., Twerenbold R., Reiter M. et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *American Journal of Medicine* 2012; 125: 1205–1213.
 33. Januzzi J.L., Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 1569–1572.
 34. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction / A literature review /. *International Journal of Cardiology* 2016; 215: 20–22.
 35. Chapman A.R., Shah A.S., Lee K.K. et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018; 137: 1236–1245.

36. McCarthy C.P., Vaduganathan M., Januzzi Jr J.L. Type 2 myocardial infarction—diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA* 2018; 320: 433–434.
37. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124: 1414–1425.
38. Maehara A., Mintz G.S., Bui A.B. et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 904–910.
39. Landesberg G., Mosseri M., Zagher D. et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 37: 1839–1845.
40. Stark M.M., Schwartz R.S., Satran D. et al. “No culprit” ST-elevation myocardial infarction: role of cardiac magnetic resonance imaging. *Critical Pathways in Cardiology* 2014; 13: 135–140.
41. Sinclair H., Bourantas C., Bagnall A. et al. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 8: 198–209.
42. Dawood M.M., Gutpa D.K., Southern J. et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *International Journal of Cardiology* 1996; 57: 37–44.
43. Shah A.S., Sandoval Y., Noaman A. et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *B.M.J.* 2017; 359: j4788.
44. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M. et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 2936–2644.
45. Kaul P., Fu Y., Chang W.C. et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38: 64–71.
46. Raphael C.E., Heit J.A., Reeder G.S. et al. Coronary embolus: An underappreciated cause of acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 11: 172–180.
47. Sandoval Y. How will the transition to hs-cTn affect the diagnosis of type 1 and 2 MI? 2018. Available at: www.researchgate.net/publication/290533008_Transitioning_high_sensitivity_cardiac_troponin_I_hs-cTnI_into_routine_diagnostic_use_More_than_just_a_sensitivity_issue (accessed date 26.10.2020)
48. Sandoval Y., Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clinical Chemistry* 2017; 63: 101–107.
49. Sandoval Y., Smith S.W., Sexter A. et al. Use of objective evidence of myocardial ischemia to facilitate the diagnostic and prognostic distinction between type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care* 2020; 9(1): 62–69.
50. Shah A.S., McAllister D.A., Mills R. et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *American Journal of Medicine* 2015; 128: 493–501.
51. Putot A., Derrida S.B., Zeller M. et al. Short-term prognosis of myocardial injury, type 1 and type 2 myocardial infarction in the emergency unit. *American Journal of Medicine* 2018; 131: 1209–1219.
52. Bjurman C., Larsson M., Johanson P. et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 1231–1238.
53. Smilowitz N.R., Weiss M.C., Mauricio R. et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *International Journal of Cardiology* 2016; 218: 196–201.
54. Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e523–e557.
55. Sandoval Y., Smith S.W., Thordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 2079–2087.
56. Lambrakis K., French J.K., Scott I.A. et al. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): a randomized trial design. *American Heart Journal* 2018; 208: 11–20.
57. Baron T., Hambraeus K., Sundström J. et al. The TOTAL-AMI Study Group. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction. *American Journal of Medicine* 2016; 129: 398–406.
58. Januzzi Jr. J.L., Filippatos G., Nieminen M., Gheorghide M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *European Heart Journal* 2012; 33: 2265–2271.
59. Landesberg G., Jaffe A.S., Gilon D. et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Critical Care Medicine* 2014; 42: 790–800.
60. Weil B.R., Suzuki G., Young R.F. et al. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *Journal*

of the American College of Cardiology 2018; 71: 2906–2916.

61. Sandoval Y., Smith S.W., Sexter A. et al. Type 1 and 2 myocardial infarction and myocardial injury: clinical transition to high-sensitivity cardiac troponin I. *American Journal of Medicine* 2017; 130: 1431–1439.

62. Landes U., Bental T., Orvin K. et al. Type 2 myocardial infarction: a descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *Journal of Cardiology* 2016; 67: 51–56.

63. Radovanovic D., Pilgrim T., Seifert B. et al. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and outcome in routine clinical practice. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)* 2017; 18: 341–347.

64. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R. et al. Type-II myocardial infarction—patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One* 2014; 9: e84285.

65. Vargas K.G., Haller P.M., Jäger B. et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome metaanalysis. *Clinical Research in Cardiology* 2019; 108(7): 749–762.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Федорова А.С.¹, Афанасьева С.Н.¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Афанасьева Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, intdis-1@rambler.ru

Резюме

Основным методом лечения сахарного диабета 1-го типа является инсулинотерапия. Такой способ сопряжен с определенными трудностями: частые подкожные инъекции, неточный расчет дозы вводимого инсулина, недостаточный контроль гликемии, высокая стоимость обслуживания инсулиновой помпы. Эти проблемы лечения сахарного диабета на современном этапе пытаются решить с помощью новейших технологий. Для этого изучают различные пути доставки инсулина, создают алгоритмы для работы устройств, которые синхронизируют уровень гликемии и высвобождение препарата, используют в эксперименте накопленные знания в области трансплантологии, стволовых клеток, вакцин. В работе представлен обзор наиболее перспективных методов лечения и контроля сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, контроль, перспективные методы.

За последние сорок лет сахарный диабет стал проблемой мирового масштаба. Более 400 миллионов людей на планете страдают этим заболеванием, и с каждым годом их количество неуклонно возрастает [3]. Данная патология нарушает работу многих органов и систем, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма, повышает риск развития осложнений, сопутствующих заболеваний. Прогнозировать развитие сахарного диабета 1-го типа не представляется возможным, а недостаточный контроль лечения повышает вероятность инвалидности и преждевременной смерти. Ежегодно в мире от данного заболевания и его осложнений умирает около 4,6 миллионов человек [2]. Сахарный диабет также вносит свой печальный вклад в материнскую и перинатальную смертность при недостаточном контроле. И поскольку большинство лиц, страдающих данной патологией, находятся в трудоспособном возрасте, проблема выходит за рамки медико-социальной и становится еще и финансово-экономической, ведь лечение требует немалых затрат, как со стороны пациента, так и государства. В современных условиях, несмотря на междисциплинарный подход к лечению и контролю сахарного диабета, результаты оставляют желать лучшего. Поэтому постоянно разрабатываются новые методы терапии данного заболевания.

В настоящее время самым распространенным и эффективным методом доставки инсулина является инъекционный путь введения препарата. Однако данный подход сопряжен с некоторыми трудностями: неудобства при введении инсулина вне дома, неправильная техника постановки лекарственного средства и связанный с этим риск возникновения осложнений и инфекционной патологии, болезненность инъекций и другие [22]. Именно поэтому, начиная с момента открытия инсулина, ученые не прекращают поиск альтернативных методов его доставки и изучают следующие пути введения: через слизистую

носа, щек, прямой кишки, а также ингаляционно, перорально и трансдермально [39].

В 2008 году появилось лекарственное средство «Exubera», представляющее собой ингаляционную форму инсулина, но спустя некоторое время препарат перестали выпускать по ряду причин: неудобство в использовании, неточность дозировки, высокий риск развития рака легких [11]. Последующие разработки такого способа доставки инсулина большой популярности среди врачей и пациентов не приобрели.

Попытки создания пероральных форм инсулина длительное время не приводили к значимым результатам, но последние исследования ученых из США и России доказывают, что такой путь доставки лекарства возможен [1, 24, 44]. Американские исследователи уже успешно протестировали на мышах и свиньях капсулы для перорального применения с самораскрывающейся конструкцией, которая представлена микроиглами, заполненными инсулином [20].

Другим направлением научной мысли в области неинъекционной доставки инсулина, является разработка трансдермальной системы, чувствительной к глюкозе [35, 56]. Начало этому было положено еще в 1979 году, когда американские ученые предприняли первые попытки создания глюкозочувствительных биоматериалов [36]. Однако позже выяснилось, что некоторые из предложенных полимеров токсичны, вызывают воспаление, поэтому исследования в этом направлении продолжались и привели к хорошим результатам [42, 54]. Со временем методы и материалы совершенствовались, что позволило ученым из США в 2011 году создать трансдермальные системы доставки с контролируемым высвобождением лекарственных средств на основе пластинок с микроиглами [48]. На базе данных методик в начале 2020 года группа японских исследователей представила

съемный глюкозочувствительный пластырь с инсулином [37, 43]. Система была успешно протестирована на карликовых свиньях (вес составлял больше 25 кг) и мышах с сахарным диабетом 1-го типа, вызванным стрептозоцином. Такая разработка позволила добиться значимых результатов: нормогликемия у животных, принимавших высокоуглеводную пищу, сохранялась более 20 часов [37]. Ученые уже подали заявку на проведение клинических испытаний на людях.

Остальные методы доставки инсулина не нашли широкого применения ввиду слабой абсорбции инсулина, а некоторые из них даже не дошли до клинических испытаний [39].

Методом автоматической доставки инсулина является искусственная поджелудочная железа или система замкнутой петли [27]. Еще в шестидесятых годах двадцатого столетия были предприняты первые попытки создания инсулиновой помпы, однако из-за громоздкости конструкции данный аппарат использовался для научных целей и при тяжелом неконтролируемом течении диабета [57]. Со временем настраиваемое устройство для введения инсулина становилось все более компактным и многофункциональным, а в 2006 году ученым удалось разработать систему непрерывного мониторинга уровня глюкозы объединенную с инсулиновой помпой, которая самостоятельно прекращает введение инсулина при регистрации гипогликемии [6]. В настоящее время многие исследователи работают над усовершенствованием конструкции помпы, разрабатывают алгоритмы и программное обеспечение для них [26]. Помимо этого, в 2016 году FDA (Food and Drug Administration) одобрило продажу первого гибридного устройства автоматической доставки инсулина с замкнутым контуром MiniMed 670G, которое автоматически корректирует базальный инсулин, но требует, чтобы пациенты вручную вводили количество потребленных углеводов и дозу болюса

[28, 52]. Эта разработка является еще одним шагом на пути к созданию искусственной поджелудочной железы, которая состоит из инсулиновой помпы, сенсора для мониторинга уровня глюкозы и компьютерного алгоритма, автоматически изменяющего скорость инфузии инсулина соответственно показателям сенсора [28]. На сегодняшний день устройства с замкнутым контуром все еще требуют участия человека, однако по результатам различных исследований, систематических обзоров и мета-анализов они доказали свою эффективность, безопасность и обеспечили более длительное время нахождения в целевом диапазоне гликемии по сравнению с использованием помпы, дополненной сенсором [25, 29, 32, 51].

Альтернативным методом лечения сахарного диабета является трансплантация поджелудочной железы или ее островковых клеток. Еще в конце XIX века в Лондоне была выполнена первая подкожная пересадка поджелудочной железы от умершей овцы ребенку, но пациент скончался спустя три дня в состоянии комы, вызванной недостаточностью инсулина [13]. И только лишь в 1966 году в США и в конце 1980-х годов в СССР врачам удалось провести первые успешные трансплантации комплекса поджелудочной железы и почки, которые показали хорошие результаты [13]. Со временем методы и технологии проведения данного вмешательства совершенствовались и в настоящий момент ученые активно изучают способы инкапсуляции пересаженных клеток, для снижения иммунной реакции организма на трансплантат применяют новые материалы, создают клеточные каркасы для «выращивания» органа [16, 23, 30, 46]. По результатам многочисленных исследований такой подход к лечению сахарного диабета на моделях животных продемонстрировал свое преимущество в плане гликемического контроля над многократными ежедневными инъекциями и непрерывным подкожным введением инсулина [17, 33, 40,

47]. В Великобритании, Канаде, Норвегии, США, Австралии трансплантация островков Лангерганса прочно вошла в клиническую практику [12]. В России же данное вмешательство пока не проводят, так как островковый аппарат не входит в перечень органов и тканей для трансплантации, наибольшее распространение в нашей стране получила одномоментная пересадка поджелудочной железы и почки [12].

Несмотря на развитость отрасли, трансплантация поджелудочной железы или ее островков ограничена нехваткой донорского материала, послеоперационными осложнениями, а также рисками, связанными с последующим постоянным приемом иммуносупрессивных препаратов [14]. Именно поэтому в настоящее время большое количество исследований направлено на изучение способности клеток к регенерации, перепрограммированию и дифференцировке *in vitro* в функциональные клетки, с их последующей трансплантацией [34]. Это стало возможным благодаря открытию российским гистологом и эмбриологом А.А. Максимовым гемопоэтических стволовых клеток, что в середине 1980-х годов позволило ученым провести первые исследования в области лечения сахарного диабета [10]. Для клеточной терапии заболевания применяли клетки костного мозга, пуповинной крови, гемопоэтические, мезенхимальные и печеночные стволовые клетки, но их использование не было достаточно эффективным [8].

На современном этапе большие надежды возлагают на стволовые клетки эмбрионов и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, которые получают из соматических клеток взрослого человека путем их перепрограммирования [5].

Коллектив ученых во главе с К. Фугуама выделил из островков поджелудочной железы посмертных доноров α -клетки и PP-клетки, которые затем были перепрограммированы с помощью транскрипционных факторов. В

результате полученные клетки обрели способность синтезировать и выделять инсулин в ответ на глюкозу даже спустя шесть месяцев после подсадки под почечную капсулу мышам с диабетом, вызванным стрептозоцином [31].

Также известно об исследовании, в котором в качестве источника β -клеток предлагают использовать ткани пищеварительного тракта. Ученые создали инсулиновые клетки путем перепрограммирования клеточного материала из антрального отдела желудка. В ходе испытаний на модели мышей с диабетом было выяснено, что созданные клетки могут подавлять гипергликемию в течение шести месяцев [49].

Российские ученые разработали и протестировали тканеинженерную конструкцию на основе биополимерного гидрогеля и флотирующих островкоподобных культур клеток с прогенеторной активностью, полученных из поджелудочной железы новорожденных кроликов [7, 15]. Эксперимент проводился на крысах с диабетом, вызванным стрептозоцином, которым внутрибрюшинно была имплантирована тканеинженерная система. Применение данной методики привело к значимому снижению уровня глюкозы крови у животных в течение восьми недель, а также оказало влияние на регенерацию собственных β -клеток поджелудочной железы, что было подтверждено морфологически [15].

Несмотря на значительные успехи, которые демонстрирует применение клеточной терапией в исследованиях, все еще остаются проблемы, не позволяющие активно вводить и применять ее в клинической практике: этические нормы в отношении использования эмбриональных клеток, высокая стоимость процедуры, возможная миграция клеток с образованием тератомы, трудности при отборе и проверке клеток на способность к дифференцировке, недостаточное количество вырабатываемого инсулина и многое другое [8, 21].

Еще одним перспективным методом лечения сахарного диабета 1-го типа может стать вакцинация. Одной из причин развития заболевания являются инфекционные агенты, в частности, вирус Коксаки типа В1 из рода энтеровирусов [45, 50]. Исследованием такой терапии занимается коллектив ученых из Швеции и Финляндии. В своих опытах они использовали моновалентную инактивированную формалином вакцину против вируса Коксаки типа В1, которая показала свою эффективность в защите не только от энтеровирусной инфекции, но и от индуцированного этим вирусом диабета у мышей [18]. Ученые предполагают, что с помощью данной вакцины можно будет профилактировать сахарный диабет 1-го типа, вызванный энтеровирусами. Доклинические исследования вакцины, а также разработка методов по ее улучшению продолжаются [19, 38].

Многообещающим оказалось исследование, которое провела группа ученых из США. На протяжении восьми лет они несколько раз вводили вакцину БЦЖ (Бацилла Кальметта-Герена) лицам с сахарным диабетом 1-го типа (средняя продолжительность заболевания составила 19 лет). В итоге, на четвертом году исследования уровень гликированного гемоглобина у участников снизился на 18 % от исходного и оставался низким в течение пяти лет без дополнительных вмешательств [41]. Также ученые отметили положительное влияние такой терапии на иммунные механизмы болезни. Несмотря на полученные результаты, к данному исследованию относятся настороженно, так как оно проводилось на небольшой группе пациентов, и для подтверждения его результатов необходимо изучить более крупную выборку [9]. В настоящее время ученые находятся в поиске финансирования своего проекта.

Для эффективного контроля и лечения

сахарного диабета необходимо ежедневное многократное измерение уровня гликемии, которое для многих больных связано с болезненными ощущениями и чувством дискомфорта. С целью предотвращения таких явлений корейские и американские ученые создали электронные беспроводные контактные линзы для глаз, которые способны измерять уровень глюкозы в слезной жидкости в режиме реального времени [53, 55]. Исследования в этой области проводятся с 2011 года и к настоящему времени получены хорошие результаты в экспериментах на кроликах с сахарным диабетом, вызванным стрептозоцином: обнаружена высокая корреляция между концентрацией глюкозы в слезной жидкости и крови, что позволяет производить точную оценку уровня гликемии [55]. Клинические испытания планируется провести уже в 2021 году.

В настоящее время многие ученые трудятся над поиском универсального метода лечения и контроля сахарного диабета. Одни разработки постепенно внедряются в клиническую практику, другие находятся на стадии исследования, показывая обнадеживающие результаты. Несомненно, особое место занимает опыт применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, с помощью которого можно было бы решить многие проблемы в данной области: нехватка донорского материала, применение больших доз иммуносупрессивных препаратов, недостаточный контроль гликемии. Однако успешные результаты представленных исследований дают надежду на то, что уже в скором будущем появится действительно эффективный метод лечения и контроля сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиева Л.В., Красноштанова А.А. Разработка пероральной системы доставки пролонгированного инсулина с помощью хитозан-альгинатных наночастиц. *Успехи в химии и химической технологии* 2017; 9: 23-25.
2. Водолагин М.В., Эккерт Н.В. Сахарный диабет, как социально значимое заболевание. *Образовательный вестник «Сознание»* 2017; 12: 82-83.
3. Глобальный доклад по диабету / Всемирная организация здравоохранения. Женева: [б. и.] 2018: 4.
4. Готье С.В., Арзуманов С.В. Трансплантация поджелудочной железы в лечении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: технические аспекты ее выполнения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 3: 70-80.
5. Закиян С.М., Медведев С.П. Клеточная терапия сахарного диабета: новый прорыв – новые надежды. *Наука из первых рук* 2015; 1: 20-23.
6. Ибрагимов Л.И., Никонова Т.В., Деревянко О.С., Майоров А.Ю. История помповой инсулинотерапии. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 1: 40-43.
7. Скалецкая Г.Н. и соавт. Культуры островковых клеток как компонент тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018; 2: 74-81.
8. Пахомова А.В. Патогенетическое обоснование использования тканеспецифичных стволовых клеток при разработке технологий прогноза осложнений и лечения метаболического синдрома и сахарного диабета: диссертация д.м.н. / Пахомова Ангелина Владимировна; НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга. Томск; 2019. с. 402.
9. Резник Н.Л. Вылечит ли бацилла сахарный диабет? *Химия и жизнь* 2019; 9: 27-29.
10. Дыгай А.М., Скурихин А.М., Пахомова А.В., Першина О.В. Стволовые клетки при метаболическом синдроме и сахарном диабете: реалии и перспективы использования в клинике. М.: РАН; 2019. с. 202
11. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Дорошкевич И.П. Современная инсулинотерапия и дальнейшие перспективы в лечении сахарного диабета 1-го типа. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2: 128-133.
12. Загайнов В.Е. и соавт. Трансплантационные технологии для лечения нарушений углеводного обмена. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 1: 184-195.
13. Усова Е.В., Каабак М.М., Чжао А.В. Трансплантация поджелудочной железы. *Трансплантология* 2015; 1: 23-11.
14. Шереметьева М.Е., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Инсулин-продуцирующие клетки в лечении инсулинозависимого сахарного диабета. *Гены и Клетки* 2016; 1: 24-34.
15. Скалецкая Г.Н. и соавт. Экспериментальная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019; 2: 104-111.
16. Lee S.J., Lee J.B., Park Y.-W., Lee D.Y. 3D Bioprinting for Artificial Pancreas Organ. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018; 1064: 355-369.
17. Moassesfar S. et al. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. *American Journal of Transplantation* 2016; 2: 518-526.
18. Stone V.M. et al. A Coxsackievirus B vaccine protects against virus-induced diabetes in an experimental mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 2: 476-481.
19. Stone V.M. et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Science Advances* 2020; 19: 1-13.
20. Abramson A. et al. A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules. *Nature medicine* 2019; 10: 1512-1518.
21. Velazco-Cruz L. et al. Acquisition of Dynamic Function in Human Stem Cell-Derived β Cells. *Stem Cell Reports* 2019; 2: 351-365.
22. Zhang Y. et al. Advances in transdermal insulin delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2019; 139: 51-70.
23. Alzhanuly B., Khanseitova A. Perspectives of using stem cell technologies for the treatment of diabetes mellitus. *Vestnik KazNMU* 2018; 2: 210-214.
24. Abramson A. et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 2019; 6427: 611-615.
25. Bekiari E. et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *The B.M.J.* 2018; 361: 1-15.
26. Bailey T.S., Walsh J., Stone J.Y. Emerging Technologies for Diabetes Care. *Diabetes technology & therapeutics* 2018; 2: 278-284.
27. Boughton C.K., Hovorka R. Advances in artificial pancreas systems. *Science Translational Medicine* 2019; 484: 49-52.
28. Bruttomesso D. Toward Automated Insulin Deliver. *The New England Journal of Medicine* 2019; 18: 1774-1775.
29. Tauschmann M. et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet* 2018; 10155: 1321-1329.
30. An D. et al. Designing a retrievable and scalable cell encapsulation device for potential treatment of

- type 1 diabetes. PNAS Early Edition 2018; 2: 263-272.
31. Furuyama K. et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human α -cells. Nature 2019; 7746: 43-48.
32. Weisman A., Bai J.-W., Cardinez M. et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2017; 7: 501-512.
33. Lablanche S. et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients with Type 1 Diabetes Transplanted with Allogenic Islets within the Swiss-French GRAGIL Network. Diabetes Care 2015; 9: 1714-1722.
34. Fujitani Y. How do you make new b-cells in humans? An attempt to create human b-cells from a-cells of brain-dead donors. Journal of Diabetes Investigation 2019; 3: 513-514.
35. Chou D.H.-C. et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. PNAS Early Edition 2015; 8: 2401-2406.
36. Bakh N.A. et al. Glucose-responsive insulin by molecular and physical design. Nature chemistry 2017; 10: 937-943.
37. Yu J. et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. Nature Biomedical Engineering 2020; 7: 499-506.
38. Hyöty H., Leon F., Knip M. Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. Expert Review of Vaccines 2018; 12: 1071-1083.
39. Shah R.B., Patel M., Maahs D.M. Insulin Delivery Methods: Past, Present and Future. International journal of pharmaceutical investigation 2016; 1: 1-9.
40. Nakamura T. et al. Long-term outcome of islet transplantation on insulin-dependent diabetes mellitus: An observational cohort study. Journal of Diabetes Investigation 2020; 2: 363-372.
41. Kührtreiber W.M., Tran L., Kim T. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. NPJ Vaccines 2018; 23: 1-14.
42. Veisoh O. et al. Managing diabetes with nanomedicine challenges and opportunities. Nature Reviews Drug Discovery 2015; 14: 45-57.
43. Yua J. et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. PNAS Early Edition 2015; 27: 8260-8265.
44. Wang T. et al. "Oil-soluble" reversed lipid nanoparticles for oral insulin delivery. Journal of Nanobiotechnology 2020; 98: 1-25.
45. Op de Beeck A., Eizirik D. L. Viral infections in type 1 diabetes mellitus - why the β cells? Nature Reviews Endocrinology 2016; 5: 263-273.
46. Elizondo D.M. et al. Pancreatic islets seeded in a novel bioscaffold forms an organoid to rescue insulin production and reverse hyperglycemia in models of type 1 diabetes. Scientific Reports 2020; 4362: 1-11.
47. Hering B.J. et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. Diabetes Care 2016; 7: 1230-1240.
48. Reddy N. Applications of silk. Silk: Materials, Processes, and Applications. - Cambridge: Woodhead Publishing, 2020. 226.
49. Ariyachet C. et al. Reprogrammed Stomach Tissue as a Renewable Source of Functional β Cells for Blood Glucose Regulation. Cell Stem Cell 2016; 3: 410-421.
50. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. The Lancet 2016; 10035: 2340-2348.
51. Brown S.A. et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2019; 18: 1707-1717.
52. Smalley E. Medtronic automated insulin delivery device gets FDA nod. Nature Biotechnology 2016; 12: 1220.
53. Park J. et al. Soft, smart contact lenses with integrations of wireless circuits, glucose sensors, and displays. Science Advances 2018; 1: 1-11.
54. Matsumoto A. et al. Synthetic "smart gel" provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. Science Advances 2017; 11: 1-12.
55. Keum D.H. et al. Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. Science Advances 2020; 17: 1-12.
56. Zaykov A.N., Mayer J.P., DiMarchi R.D. Pursuit of a perfect insulin. Nature reviews drug discovery 2016; 6: 425-439.
57. Zimmerman C., Albanese-O'Neill A., Haller M.J. Advances in Type 1 Diabetes Technology Over the Last Decade. European endocrinology 2019; 2: 70-76.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Чеча Е.Г.¹, Норка А.Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Норка Андрей Ефимович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, surgeonomsk@yandex.ru, +7 (3812) 35-91-30.

Резюме

В данном литературном обзоре была рассмотрена проблема лечения такого актуального в хирургии заболевания, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Основным предметом обсуждения в статье явился выбор между консервативной терапией и хирургической коррекцией в лечении ТГВ с целью предупреждения развития тромбоэмболических осложнений, а также рассмотрение преимуществ различных методов хирургического вмешательства. Целью работы является анализ российских и зарубежных статей и монографий, опубликованных за последние несколько лет и посвященных этой проблеме. По данным литературных источников, подтверждается актуальность проблемы в хирургической практике из-за отсутствия стандартизованного лечения и высоких показателей летальных исходов от тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии, антикоагулянты, кава-клипирование, тромб.

Актуальность проблемы тромбоза глубоких вен нижних конечностей обусловлена несколькими аспектами. Во-первых, высоким удельным весом в структуре заболеваний сосудов. Во-вторых, высокими показателями летальных исходов из-за возникновения тромбоэмболических осложнений. По данным ряда авторов, смертность от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний. В-третьих, отсутствием единого подхода в консервативной терапии и методах хирургического лечения тромбоза глубоких вен.

По данным литературных источников, частота встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей составляет 1-2 случая на 1000 человек, при этом у 40 % больных развивается массивная ТЭЛА [7].

Частое развитие ТЭЛА у пациентов с флелотромбозом объясняется тем, что в неизменной сосудистой стенке формируются флотирующие тромбы, которые рыхло спаяны с интимой сосудистой стенки, а потому легко превращаются в тромбоембол.

Тактика лечения пациентов с венозными тромбозами зависит от размеров тромботических масс, их локализации и наличия признаков флотации.

При отсутствии признаков флотации, расположении тромба в дистальных отделах венозных сосудов, а также при размере головки тромба менее 3,5 см целесообразно рассматривать консервативную терапию.

К препаратам первой линии относятся прямые антикоагулянты - нефракционированный гепарин, гепарины с низким молекулярным весом. Ряд литературных источников заявляет о высокой эффективности фондапаринукса, это связано с тем, что он в отличие от гепарина не взаимодействует с тромбоцитарным звеном системы гемостаза, а потому не наблюдается осложнений в виде гепарин индуцированной тромбоцитопении.

Существует несколько схем консервативной терапии, здесь будут рассмотрены

наиболее значимые. Последовательная или «bridge-терапия» включает в себя назначение стандартных доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) с переходом на варфарин [1]. По данным Р.Е. Калинина и его соавторов, модификация этой схемы подразумевает использование НМГ и ривароксабана, это объясняется тем, что варфарин имеет узкое терапевтическое окно и необходимость постоянного контроля МНО. Альтернативной схемой следует рассматривать новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) – ривароксабан, апиксабан, дабигатран [2, 17]. Применение первых двух препаратов не требует предварительной bridge-терапии с использованием НМГ, а потому они могут назначаться с первых суток ТГВ в виде монотерапии. Назначения дабигатрана требует предварительной парентеральной терапии антикоагулянтами в течение 5-10 дней.

По результатам исследования Р.Е. Калинина, уменьшение размеров флотирующей части тромба на четвертый или пятый день терапии с последующей стабилизацией отмечается у 100 % пациентов, получавших НМГ с ривароксабаном (модифицированная bridge-терапия) и у 84 % пациентов с монотерапией ривароксабаном. У пациентов, принимавших НМГ с варфарином, уменьшение размеров флотирующей части тромба наблюдается лишь на 12-е сутки [3].

Стоит отметить, что профиль безопасности ниже в случае схемы монотерапии ривароксабаном, это связано с высокой частотой кровотечений из-за приема высоких доз [1, 3, 6, 15, 24].

Согласно данным А.В. Артамонова и его соавторов, включение в состав комплексной терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей тромбовазима повышает ее эффективность [12].

Однако антикоагулянты не следует рассматривать как универсальное средство лечения тромбоза глубоких вен. Это объясняется тем, что их действие направлено на предупреждения тромбообразования, но они не влияют на уже сформирова-

рованный тромб, поэтому антикоагулянтная терапия не защищает пациентов от посттромботических осложнений при сохранности тромба в просвете сосуда.

При наличии признаков флотации, расположении тромба в проксимальных отделах вен нижних конечностей или размеров головки тромба выше 3,5 см целесообразно применять хирургические лечение.

Основными методами хирургического лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в настоящее время являются имплантация кава-фильтра, кава-клипирование, катетер-направленный тромболитический и чрезкожная тромбэктомия [30].

Мнения ученых по поводу методов хирургического вмешательства расходятся. Ряд авторов указывает на необходимость имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену (НПВ). Метод ограничивают возникающие осложнения в виде ретромбоза и повреждения стенки НПВ с последующим кровотечением, а в некоторых литературных источниках упоминается об отрыве кава-фильтра и миграции в правые отделы сердца.

Однако при распространении тромбоза выше уровня паховой связки, размерах флотирующей головки более 3,5 см целесообразно проводить имплантацию кава-фильтра в НПВ для устранения опасности ТЭЛА с последующим удалением при отсутствии провоцирующих факторов [5, 13, 26, 27].

Альтернативой к установке кава-фильтра служит метод экстравенозного кава-клипирования титановой клипсой - парциальное стенозирование НПВ путем наложения кава-клипсы ниже устья почечных вен. По данным Д.Л. Ким, осложнения в ближайшем послеоперационном периоде при кава-клипировании минимальные - 0,5 % по сравнению имплантацией кава-фильтра - 3,8 % [16]. Показаниями к данному методу является наличие флотирующих тромбов, развитие тромбоза мелких ветвей легочной артерии, невозможность установки кава-фильтра. К преимуществам метода следует отнести

отсутствие интравенозного вмешательства, что снижает частоту развития ретромбозов. К ограничениям метода следует отнести высокое расположение тромба на уровне или выше устья почечных вен, что делает технически невозможным кава-клипирование [12, 16, 18, 19].

По данным С.А. Федорова и его соавторов, методом профилактики ТЭЛА является пликация периферических вен, которую стоит дополнять тромбэктомией из дистальных отделов венозного русла. Данная процедура малоэффективна, поскольку часто осложняется ретромбозами [5, 15].

Известны малоинвазивные методы в лечении ТГВ. Среди них различают катетер-направленный тромболитический и чрезкожную тромбэктомию.

Процедура катетер-направленного тромболитического введения тромболитиков. Наиболее часто используется тканевой активатор плазминогена [4, 8, 22, 25]. Стоит отметить, что по данным S. Vedantham и М.И. Неймарка, такой метод приводит к значительному риску кровотечений [10, 36]. Объясняется это тем, что при тромбозе за счет ускоренного тока крови по коллатералям возникает эффект Бернулли, в результате, даже при селективном тромболитическом препарате вымывается в системный кровоток. Высокий риск геморрагических осложнений ограничивает применение данного метода. Показанием к его проведению служит ТЭЛА на фоне ТГВ в случае угрозы жизни [8, 21, 20, 23, 33, 34, 35, 36].

Среди методов чрезкожной тромбэктомии часто применяют реолитическую тромбэктомию. Она выполняется с помощью устройства AngioJet. Данный метод основан на эффекте Бернулли. Через боковые отверстия производят подачу фибринолитика, а затем через внутреннюю трубку подается высокоскоростная струя от дистального конца катетера к проксимальному, что способствует формированию отрицательного давления, благо-

даря этому через боковые стенки катетера происходит аспирация тромботических масс. Показанием для реолитической тромбэктомии является «ранние» тромбы до 5-7 суток, поскольку в этом случае тромботические массы имеют мягкую консистенцию [2]. К преимуществам метода можно отнести малоинвазивность и высокую эффективность при «ранних» тромбах - по данным исследователей у 65 % пациентов тромбы удаляются полностью, у 35 % частично. К недостаткам относится высокая стоимость оборудования, низкая эффективность при «поздних» тромбах, высокий риск ТЭЛА разрушенными тромботическими массами в том случае, если метод не дополнен имплантацией кава-фильтра [9, 14].

Преимуществом перед устройством AngioJet имеет устройство Trellis для проведения чрезкожной тромбэктомии. Суть метода состоит в разрушении размягченных тромботических масс на изолированном сегменте с последующей аспирацией. Благодаря инфузии тромболитика между двумя окклюзирующими баллонами происходит размягчение тромботических масс, что помогает применять метод при «поздних» тромбах, а также пациентам, которым противопоказан тромболизис. К преимуществам метода также относится исключение возможности ТЭЛА тромботическими массами [11].

Применение чрезкожной тромбэктомии с использованием катетера Фогарти следует рассматривать в историческом аспекте, поскольку данный метод не нашел широкого применения. Это связано с деформацией створок клапанов вен при прохождении катетера и частым осложнением ретромбозами [29, 31].

Перспективным направлением является использование эндовазальных методов через подключичную вену, поскольку в таком случае снижен риск эмболии легочной артерии фрагментами тромба.

Важно заметить, что эффективность хирургического вмешательства во многом определяется индивидуально подобран-

ной антикоагулянтной терапией, что помогает минимизировать риск возникновения тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде оперативного вмешательства [5].

Важным контингентом развития ТЭЛА являются нехирургические больные: вынужденные соблюдать постельный режим, имеющие злокачественные опухоли, пациенты с венозными тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, больные с острыми неврологическими заболеваниями. Дополнительным основанием для тромбопрофилактики служит возраст старше 40 лет, а также беременность. Для расчета риска тромбообразования используются шкалы Padua и IMPROVE.

При любой степени риска к способам профилактики относится эластическая компрессия нижних конечностей и ранняя активизация больных. При умеренном риске целесообразно применять антикоагулянтную терапию НМГ или фондапаринуксом. При высоком риске или наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии применяются механические способы профилактики — перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, эластичные чулки. Эластическое бинтование нижних конечностей следует исключить, поскольку нарушение техники бинтования способствует формированию венозного тромбоза. Для профилактики во время беременности следует использовать НМГ или НФГ, средством выбора являются НМГ [7, 17, 28].

Таким образом, проведя анализ доступной современной российской и зарубежной литературы, можно сделать следующие выводы.

1. Выбор между консервативной терапией и хирургическим вмешательством определяется наличием признаков флотации, локализацией и размерами головки тромба.

2. В консервативной терапии предпочтительно используется bridge-терапия НМГ с ривароксабаном ввиду высокого профиля безопасности.

3. При локализации флотирующей головки выше паховой связки и резко выраженном риске развития ТЭЛА целесообразно проводить имплантацию кава-фильтра. Альтернативным методом служит кава-клипирование.

4. При возникновении ТЭЛА на фоне ТГВ основные методы хирургического лечения – имплантация кава-фильтра, кава-клипирование, дополняются катетер-направленным тромболизисом в легочной артерии.

5. Проведение чрезкожной тромбэктомии с помощью устройств Trellis и AngioJet определяется сроком возникновения тромба.

6. Все методы хирургического лечения должны сопровождаться оптимальной антикоагулянтной терапией.

7. Увеличение частоты встречаемости ТГВ, частое развитие тромбоэмболических осложнений, обилие методов хирургической коррекции диктуют необходимость дальнейшего проведения исследований у пациентов с тромбозом глубоких вен с целью создания адекватного подхода в лечении профилактики тромбоэмболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев В.Ю. и соавт. Амбулаторное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Новые возможности и перспективы. Стационарные замещающие технологии: амбулаторная хирургия 2017; 1: 35-39.

2. Волков С.В., Коробков А.О., Луценко М.М. Эндovasкулярная хирургия во флебологии. Вестник Российского университета дружбы народов 2017; 2: 205-211.

3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике. Флебология 2017; 1: 22-27.

4. Бредихин Р.А., Кулов З.М., Ахметзянов Р.В., Володюхин М.Ю. Клиническая эффективность и безопасность катетер-управляемого тромболизиса при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» 2019; 3: 192-198.

5. Федоров С.А. и соавт. Комплексный анализ хирургических методов профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Вестник современной клинической медицины 2020; 3: 28-35.

6. Лагута П.С. Венозные тромбозы: современное лечение. Атеротромбоз 2015; 2: 7-16.

7. Гринцов А.Г. и соавт. Лечение острого тромбоза вен нижних конечностей. Вестник неотложной и восстановительной хирургии 2019; 2: 35-38.

8. Мишенина Е.В. Эффективность катетер направленного тромболизиса в лечении флеботромбозов. 2015; 23: 231-236.

9. Небылицын Ю.С., Назарук А.А. Флебология: настоящее и будущее. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2017; 1: 133-148.

10. Неймарк М.И., Акатов А.В. Сравнительная оценка эффективности методов консервативного лечения тромбоза легочной артерии. Бюллетень медицинской науки 2017; № 1: 65-69.

11. Оклея Д.В. Современная хирургическая тактика у больного с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и таза. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії 2015; 51: 343-350.

12. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Киншт Д.Н. Пат. 2613155. Российская Федерация, МПК А 61 Р 7/02. Способ лечения больных с острыми тромбозами венозного русла нижних конечностей; заявитель и патентообладатель ООО СФМ. - № 2016120472/05; заявл. 25.05.16; опубл. 15.03.17, Бюл. № 8.

13. Шарafеев А.З. и соавт. Применение кава-фильтров для профилактики тромбоэмболических осложнений: ожидание и реалии. Вестник современной медицины 2018; 4: 91-95.

14. Ватутин Н.Т. и соавт. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. Архив внутренней медицины 2018; 5: 346-360.

15. Муминов Ш.М. и соавт. Тактика лечения больных с тромбозами глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента. Вестник экстренной медицины 2019; 1: 14-17.

16. Ким Д.Л. и соавт. Хирургическая и эндovasкулярная профилактика тромбоэмболии легочной артерии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей и таза. Вестник экстренной медицины 2020; 13: 51-60.

17. Явелов И.С. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений: что надо знать практикующему врачу. Клиническая фармакология 2017; 1: 17-23.

18. Adams J.T., DeWeese J.T. Creation of the Adams-DeWeese inferior vena cava clip. Journal of Vascular Surgery 2011; 53(6): 1745-1747.

19. Antigani P.L., Allegra C., Fared J. Treatment of deep vein thrombosis with rivaroxaban and its potential to prevent the post-thrombotic syndrome. *International Angiology* 2019; 38 (1): 17-21.
20. Comerota A.J. Pharmacologic and Pharmacomechanical Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis: Focus on ATTRACT. *Methodist Debakey Cardiovascular* 2018; 14 (3): 219-227.
21. Wang L. et al. Catheter-directed thrombolysis for patients with acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis. *Revista Enfermagem* 2018; 26: 1-12.
22. Nonaka D. et al. Effect of combined therapy with catheter-directed thrombolysis and factor Xa inhibitor for inferior vena cava thrombosis: A case report / *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (28): 1-5.
23. Comerota A.J. et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation* 2019; 139 (9): 1162-1173.
24. Franchini M., Mannucci P.M Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *European Respiratory Review* 2016; 25 (141): 295 – 302.
25. Hollingsworth C. Inferior Vena Caval Thrombosis [электронный ресурс] 2020. Режим доступа: <https://www.statpearls.com/sp/md/142/23499/>.
26. Bikdeli B. et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism. *Journal of the American college of cardiology* 2017; 13: 1587-1597.
27. Bikdeli B. et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Am Cardiology* 2017; 70(13): 1587-1597.
28. Kahn S.R. The post-thrombotic syndrome. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* 2016; 1: 413-418.
29. Marine L. et al. Trombolisis mecánica y farmacomecánica en el tratamiento de trombosis venosa profunda sin respuesta clínica con tratamiento médico convencional. *Revista medica de Chile* 2017; 1: 63-71.
30. Ochoa Char C.I., Aurshina A. Endovascular and open surgery for deep vein thrombosis. *Clin Chest Med.* 2018; 39 (3): 631–644.
31. Peng-Fei D., Cai-Fang Ni. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis. *Journal of the Formosan Medical Association* 2016; 115: 652-657.
32. Bing L. et al. Percutaneous mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism and lower extremity deep venous thrombosis: A novel one-stop endovascular strategy. *Journal of International Medical Research* 2018; 46 (2): 836-851.
33. Vedantham S. et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *The New England journal of medicine* 2018; 377 (23): 2240-2252.
34. Wang L. et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute lower extremity deep vein thrombosis. *Medicine* 2017; 35: 6-11.
35. Thomas M., Hollingsworth A., Mofidi R. Endovascular Management of Acute Lower Limb Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Vascular Surgery* 2018; 58: 363-370.
36. Vedantham S. Thrombectomy and thrombolysis for the prevention and treatment of postthrombotic syndrome. *Haematology the Education Program of American Society of Haematology* 2017; 1: 681-685.

ПИТАНИЕ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Костоглод А.В.¹, Кролевец Т.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 41, kft-2012@yandex.ru

Резюме

В данном литературном обзоре рассмотрено воздействие питания на иммунную систему, как компоненты различных диет посредством изменения кишечной проницаемости, состава микробиоты, выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов могут способствовать развитию аутоиммунных реакций. Проанализированы результаты исследований, изучающих влияние различных диет: западной, средиземноморской, безглютеновой, палеолитической, низкокалорийной, кетогенной и аутоиммунного протокола на развитие и течение ряда аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, иммунная система, питание, диета, повышенная кишечная проницаемость, микробиота.

Общий нутрицевтический статус человека, состояние питания и характер потребления пищи (состоящий из пищевых продуктов, нутриентов и биологически активных соединений) влияют на функционирование иммунной системы [46]. Связь между питанием и риском развития воспалительных аутоиммунных заболеваний была предложена еще пятьдесят лет назад [44]. Несмотря на то, что до настоящего времени не было установлено четкой связи между диетическими факторами и аутоиммунными заболеваниями, значительная часть пациентов рассматривает специальные диеты или пищевые добавки в качестве альтернативных терапевтических мер [42]. В данном литературном обзоре мы оценили вклад диет и некоторых составляющих их компонентов в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, а также основные механизмы их влияния на иммунную систему.

Заболеваемость иммуноопосредованными заболеваниями повышена в развивающихся западных странах, что может быть ассоциировано с высоким потреблением общих калорий, жиров и добавленных сахаров, низким потреблением клетчатки [3, 36, 54] и несбалансированным составом рациона [5, 36].

Считается, что широко распространенный западный вариант питания с высоким содержанием калорий, простых углеводов, рафинированных продуктов, насыщенных жиров и красного мяса, низким содержанием омега-3 и омега-9 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и растительных волокон может увеличивать риск развития инсулинорезистентности (ИР), ожирения [3], влиять на количественный и качественный состав микробиоты и целостность интестинального мукозального барьера, тем самым индуцируя провоспалительные реакции и повышая риск аутоиммунных заболеваний [19, 28].

Кишечная микробиота влияет на дифференцировку, созревание и активацию В-клеток, следовательно, на выработку иммуноглобулина А (англ. Immunoglobulin

A, Ig A) и аутоантител [26], кроме того, как и в случае с липополисахаридами, насыщенные жирные кислоты связываются с Toll-подобными рецепторами-2 (англ. Toll-like receptor, TLR), TLR-4 и активируют провоспалительный ядерный фактор транскрипции каппа-б (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB), что в случаях западного типа питания приводит к избыточному росту кишечной микробиоты и эндотоксемии [42].

В отсутствие пищевых волокон некоторые комменсальные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, используют гликаны слизи хозяина для удовлетворения своих энергетических потребностей [19]. Преобладание муколитических бактерий приводит к деградации слизистого слоя толстой кишки, что делает человека восприимчивым к кишечным патогенам [19]. Изменение рациона питания на богатый рафинированными углеводами и животными жирами приводит не только к преобладанию Firmicutes над Bacteroidetes, продуцирующих среднецепочечные жирные кислоты, но и к уменьшению общего разнообразия кишечной микробиоты [49], что благоприятствует повышению проницаемости кишечного барьера, возникновению системного воспаления, повреждению гематоэнцефалического барьера и, в конечном счете, возникновению аутоиммунных процессов, таких как рассеянный склероз (РС), аутизм, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [49].

Несмотря на свое популярное использование в пище, глютен, по-видимому, имеет множество побочных эффектов: повышает проницаемость кишечника, изменяет состав микробиоты, усиливает окислительный стресс и изменяет эпигенетические процессы [37]. Особенность глютена состоит в том, что он содержит повторяющиеся участки, богатые аминокислотами пролином и глутамином, которые полностью не расщепляются желудочно-кишечными ферментами человека, что приводит к присутствию в тонкой кишке относительно длинных глютенных пептидов [12]. Существует по

меньшей мере 50 глиадиновых эпитопов глютена, которые проявляют иммуномодулирующую, цитотоксическую активность, которая может быть связана с различными доменами α -глиадина [40].

В двух исследованиях было показано, что стимуляция иммунных клеток глиадином не ограничивается только пациентами с целиакией. Так в одном исследовании, инкубация мононуклеарных клеток периферической крови здоровых HLA-DQ2-позитивных (комплекс тканевой совместимости человека, англ. Human Leukocyte Antigens, HLA) контролей и больных целиакией с глиадиновыми пептидами стимулировала продукцию интерлейкина-23 (ИЛ-23), ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у всех обследованных доноров, а в другом глиадин индуцировал воспалительный иммунный ответ как у пациентов с целиакией, так и у здоровых лиц контрольной группы, хотя экспрессия ИЛ-6, ИЛ-13 и интерферона гамма (ИФН-гамма) была выше у пациентов с целиакией [40].

Считается, что глиадин влияет на проницаемость кишечника посредством секреции белка зонулина, уровни которого повышены при аутоиммунных заболеваниях [12]. Предполагается, что продукция зонулина вызывает перестройку актиновых филаментов и индуцирует вытеснение белков из соединительного комплекса [40], что приводит к нарушению функциональной целостности плотных контактов и может представлять собой дополнительные механизмы, индуцирующие аутоиммунитет [31]. Высокие уровни зонулина, ассоциированные с повышенной проницаемостью кишечника, наблюдались при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, таких как целиакия, рассеянный склероз, астма и воспалительные заболевания кишечника [40].

Хронически повышенная проницаемость кишечника (или синдром дырявого кишечника) увеличивает транслокацию как микробных, так и пищевых антигенов на периферию, которые затем могут взаи-

модействовать с клетками иммунной системы. Периферическая активация Т-клеток в кишечнике, вероятно, лежит в основе многих аутоиммунных заболеваний [25]. Общие аминокислотные последовательности среди экзогенных пептидов (HLA-производные пептиды и собственная ткань) посредством иммунологической мимикрии могут вызывать перекрестную реактивность, нарушая иммунную толерантность у генетически восприимчивых индивидуумов [40]. Поэтому неудивительно, что повышенная проницаемость кишечника была связана с такими аутоиммунными заболеваниями, как диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника [40].

Диета с высоким содержанием жиров является важным фактором, способствующим ожирению, которое приводит к гиперпродукции адипоцитов белой жировой ткани, высвобождающих множество провоспалительных медиаторов, таких, как ФНО- α , ИЛ-6, лептин, резистин и С-реактивный белок. Адипокины, выделяющиеся из белой жировой ткани, и возникающее в результате системное воспаление сильно влияют на Т-клеточные реакции и, таким образом, потенциально могут оказывать прямое влияние на аутоиммунные заболевания [44].

Одним из компонентов, часто употребляемых в диете западного типа, является красное мясо. Известно, что оно содержит больше гемового железа, чем белое мясо [43]. В переработанном, консервированном нитритами красном мясе образование нитрозосоединений, обладающих мутагенными свойствами [43], может быть высоким [42]. Также красное мясо содержит арахидоновую кислоту (относится к омега-6 полиненасыщенным жирным кислотам, омега-6 ПНЖК), которая является предшественником провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) и активирует Т-хелперы 17 (англ. T-helper 17, Th17) [38].

Было обнаружено, что потребление транс-жиров положительно связано с

воспалением кишечника и повышением регуляции провоспалительных цитокинов в популяции клеток Th17. Кроме того, транс-жиры нарушают метаболизм природных ненасыщенных жирных кислот, которые имеют цис-конфигурацию [43]. Сахар, который потребляется в больших количествах в стандартной западной диете, способствует усилению субклинического воспаления [17]. Высокое потребление подслащенных сахаром напитков быстро увеличивает количество калорий и уровень глюкозы, что приводит к увеличению выработки инсулина, который регулирует биосинтез и выработку арахидоновой кислоты и ее провоспалительных производных [42, 43].

Диеты с высоким содержанием клетчатки, к которым относится средиземноморская диета (СД), могут влиять на иммунноопосредованные заболевания путем воздействия короткоцепочечных жирных кислот (англ. short-chain fatty acids, SCFA) на рецепторы, связанные с G-белком (англ. G-protein coupled receptors, GPR), а именно GPR 41, GPR43 и GPR109A, которые в большом количестве экспрессируются в различных тканях, включая иммунные клетки миелоидного ряда [36]. Короткоцепочечные жирные кислоты, полученные из пищевых волокон в результате бактериальной ферментации, являются ключевыми энергетическими субстратами, используемыми колоноцитами [42, 49]. Помимо своей регуляторной функции, короткоцепочечные жирные кислоты и, следовательно, пищевые волокна также важны для барьерной функции слизистой оболочки [42]. Бутират усиливает барьерную функцию эпителия кишечника через индуцируемый гипоксией фактор-1 (англ. hypoxia inducible factor-1, HIF-1), который регулирует целостность плотных эпителиальных контактов [49]. Помимо этого, короткоцепочечные жирные кислоты индуцируют секрецию Ig A B-клетками, ингибируют патогены путем «конкурентного исключения», способствуют секреции слизи эпителиальными клетками кишечника, ингибируют NF-κB [42].

Кроме того, пищевые волокна играют важную роль в системном воспалении, снижая окислительный стресс, вызываемый повышенным потреблением продуктов с высоким содержанием простых углеводов [23].

Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (Омега-3 ПНЖК) (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты), которые содержатся в морепродуктах и рыбе, являющихся составной частью средиземноморской диеты, проявляют противовоспалительную, антитромботическую и иммуномодулирующую активность [43], в то время как эйкозаноиды, происходящие из омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, обладают противоположными свойствами [28].

Омега-3 ПНЖК ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, снижают продукцию активных форм кислорода нейтрофилами и моноцитами, ингибируют пролиферацию T-клеток и продукции ИЛ-2, а также снижают экспрессию HLA класса II и презентацию антигенов [43]. Таким же образом Омега-3 ПНЖК ингибируют выработку провоспалительных цитокинов циркулирующими мононуклеарными клетками у пациентов с болезнью Крона [43]. Кроме того, омега-3 ПНЖК обладают нейропротекторными свойствами и могут быть очень полезны при дополнительном лечении больных рассеянным склерозом [49].

Накопленные данные о патогенетических взаимоотношениях факторов питания и аутоиммунных заболеваний были подтверждены в ряде клинических исследований.

В частности, западная диета может выступать в качестве одного из триггеров развития и дальнейшего прогрессирования ревматоидного артрита (РА) [3], а многочисленные исследования утверждают, что устранение управляемых факторов риска развития этого заболевания, таких как нерациональное питание и избыточная масса тела, приводит к модулированию системного воспалительного ответа [1, 28]. Заболеваемость РС

может быть положительно связана с потреблением молока, животных жиров и мяса, а также с общим потреблением энергии и возникающим в результате ожирением [44]. Диета западного типа может способствовать хроническому состоянию низкосортного воспаления и может рассматриваться как возможная причина рецидивов рассеянного склероза [43].

Было показано, что диета с высоким содержанием жиров может усугубить воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), коллаген-индуцированный артрит (мышинная модель РА), индуцированный тринитробензолсульфоновой кислотой колит у мышей и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (модель, имитирующая рассеянный склероз у грызунов) [44].

В недавнем исследовании было показано, что потребление большого количества свободного сахара с пищей прямо коррелировало с активностью заболевания (измеренной с помощью индекса активности системной красной волчанки (англ. SLE Disease Activity Index, SLEDAI), количеством осложнений и наличием дислипидемии у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [17].

Литературные данные свидетельствуют, что при определенных обстоятельствах аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника и витилиго могут частично реагировать на безглютеновую диету [30].

Безглютеновая диета (БГД) является единственной известной эффективной терапией целиакии [12, 54], обладающей защитным эффектом на развитие последующих аутоиммунных заболеваний у пациентов с целиакией [25], в последние годы она становится все более популярной в США и во всем мире [31].

Что касается пользы безглютеновой диеты у больных псориазом в сочетании с повышенными антиглиадиновыми антителами, то два небольших клинических

исследования показали снижение серологических маркеров целиакии после БГД [14], а одно – значительное снижение PASI (индекса распространенности и тяжести псориаза) [39]. Описаны случаи регресса псориазических высыпаний при соблюдении безглютеновой диеты у пациентов с целиакией, пищевой аллергией к злакам и нецелиакичной чувствительностью к глютену [1].

Пилотное исследование, проведенное J. Skavland и другими, продемонстрировало, что пролиферативный ответ мононуклеарных клеток на определенные антигены белка пшеницы, в частности, на пептид р62-75, может служить для распределения пациентов в различные подгруппы, которые могли бы извлечь пользу из БГД [24]. Однако следует отметить, что в недавно проведенном мета-анализе не подтвердилась роль употребления глютена как фактора риска развития псориаза и псориазического артрита [1].

Обоснование использования безглютеновой диеты при ревматоидном артрите связано с их сходством, оба являются HLA-ассоциированными состояниями с иммунным ответом на посттрансляционно модифицированные белки [19], а также с наличием более высоких показателей антиглиадиновых антител у пациентов с РА [2]. В настоящее время имеются данные только немногочисленных исследований, показавших преимущество безглютеновой диеты у пациентов с РА [3].

Единственное открытое, нерандомизированное, контролируемое клиническое исследование, изучавшее влияние БГД на рассеянный склероз, показало положительные результаты на снижение инвалидности, измеряемую по расширенной шкале оценки степени инвалидности (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS), активности заболевания по магнитно-резонансной томографии у пациентов, придерживающихся БГД, однако публикация была подвержена серьезным ограничениям [12].

В нерандомизированном исследовании была также проиллюстрирована длительная частичная ремиссия в ответ на безглютеновую диету у детей с сахарным диабетом 1-го типа [12]. Однако большинство исследований не выявили влияния БГД на аутоантитела [12]. Недавно сообщалось, что потребление глютена ребенком в раннем возрасте повышает риск развития сахарного диабета 1-го типа [33]. Результаты исследований с использованием NOD-мышей и ВВ-крыс, склонных к развитию сахарного диабета 1-го типа, показали, что пшеничный глиадин является диетическим диабетогенным фактором [48].

Глютен чаще всего требуется исключить из рациона больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) из-за наличия сопутствующей целиакии, встречающейся у больных тиреоидитом Хашимото до десяти раз чаще, чем в здоровой популяции, и нецелиакийной непереносимости глютена [50]. Так, в исследовании у пациентов с АИТ, имеющих антитела к тканевой трансаминазе и находящихся на безглютеновой диете, было выявлено снижение антител, направленных к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ), и улучшение секреторной функции щитовидной железы [50]. Однако не удалось идентифицировать публикации, изучающие эффекты БГД у пациентов с АИТ, но без сопутствующей целиакии или связанных с ней антител [1].

При рассмотрении вопроса об использовании безглютеновой диеты при состояниях, отличных от целиакии, необходимо взвесить возможность получения пользы и потенциального вреда [31]. Эта диета должна выполняться под профессиональным наблюдением, чтобы избежать несбалансированного рациона [50, 11], учитывая, что безглютеновые продукты часто обогащаются насыщенными и гидрогенизированными жирными кислотами, обладают более высоким гликемическим индексом и низким содержанием пищевых волокон и белка [20].

Среди наиболее популярных типов питания, снижающих риск хронического воспаления желудочно-кишечного тракта, выделяют средиземноморский [1].

Средиземноморская диета основана на потреблении оливкового масла первого отжима, нерафинированных злаков, бобовых, разнообразных овощей и фруктов, молочных продуктов (сыры пекорино, рикотта, моцарелла и йогурты), рыбы и рыбопродуктов [1], а также на низком потреблении животных жиров [1, 3, 23] и мяса [1, 3]. Основным источником жиров является оливковое масло [1, 23], благотворное воздействие которого связывают с высоким содержанием в нем олеиновой кислоты (мононенасыщенная жирная кислота), защищающей липопротеины и клеточные мембраны от окислительного повреждения [23].

Исследования показали, что определенные продукты, типичные для средиземноморской диеты, такие как фрукты, овощи и цельные злаки, связаны с более низкими концентрациями уровней С-реактивного белка (СРБ) [23]. Диеты, содержащие большое количество определенных полиненасыщенных жирных кислот и растительных волокон, к которым относится средиземноморская диета, могут снизить риск развития рассеянного склероза [43], а повышенное потребление овощей может улучшить его течение [16].

Среди основных компонентов средиземноморской диеты потребление оливкового масла и рыбы ассоциировано со снижением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и степени тяжести псориаза [1]. Некоторые исследования показали снижение выраженности болевого синдрома и количества воспаленных суставов на основании шкалы активности заболевания (англ. Disease Activity Score, DAS28), а также улучшение качества жизни по опроснику оценки здоровья (англ. Health Assessment Questionnaire, HAQ) у пациентов с РА, придерживающихся средиземноморской диеты. Существует по меньшей мере 13 рандомизированных контролируемых

клинических исследований, которые показывают пользу добавок рыбьего жира у пациентов с РА [47]. Кроме того, в двух исследованиях потребление рыбьего жира снижало риск развития ревматоидного артрита и послеродового тиреоидита [15, 51]. Было обнаружено, что рыбий жир предотвращает системную волчанку у мышей за счет снижения уровня различных провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, ФНО- α и трансформирующий фактор роста бета (англ. transforming growth factor beta, tgfb), и повышения экспрессии антиоксидантных ферментов [34].

Было подтверждено, что средиземноморская диета уменьшает воспаление и улучшает функцию эндотелия [46] и может представлять собой адъювантную терапию пациентов, страдающих ревматоидным артритом, псориазическим артритом, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, у которых частота сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в популяции [45].

Исследования на животных продемонстрировали положительное влияние омега-3 ПНЖК на аутоиммунный энцефаломиелит (животная модель рассеянного склероза), включая снижение продукции воспалительных цитокинов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами в Т-клетках, инфильтрирующих центральную нервную систему [27]. Тем не менее, недавнее исследование не выявило какого-либо влияния омега-3 ПНЖК на течение РС [42]. Полученные результаты рандомизированного перекрестного исследования указывают на положительный эффект противовоспалительной диеты на активность заболевания у пациентов с РА [7]. В пилотном исследовании после применения противовоспалительной низкокалорийной, основанной на принципах средиземноморской диеты, но с меньшим количеством глютена и в сочетании с введением витамина D3 и других пищевых добавок (рыбий жир, липоевая кислота, ресвератрол, мультивитаминный комплекс) диеты у пациентов с рассеянным

склерозом было выявлено снижение воспалительного статуса и улучшение физического состояния больных [8].

В последние годы становятся популярными палеолитические диеты [27].

Было показано, что модифицированная палеолитическая диета, включающая потребление листовой зелени, серосодержащих овощей, ярких фруктов и овощей, растительных и животных белков, морских водорослей с исключением зерновых, содержащих глютен, яиц и молочных продуктов снижает усталость (по шкале степени усталости (англ. Fatigue Severity Scale, FSS), производительной шкале усталости (англ. performance scales fatigue subscale, PS-Fatigue), опроснику для оценки качества жизни пациента (англ. 36-Item short form health survey, SF-36) у пациентов с вторичным или первичным прогрессирующим рассеянным склерозом [35], тем самым улучшая качество жизни у данных пациентов. Подобное снижение усталости наблюдалось среди лиц с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом после палеолитической диеты [41].

В настоящее время проводится еще одно исследование, устанавливающее специфическое влияние модифицированной палеолитической диеты на симптомы рассеянного склероза с использованием контрольной группы, получающей диету с низким содержанием насыщенных жиров, также популярной среди пациентов с РС [16].

Основываясь на возрастающих доказательствах, свидетельствующих о влиянии диеты на клиническую активность воспалительных заболеваний кишечника, было проведено проспективное исследование для оценки потенциальной эффективности диеты аутоиммунного протокола (АИП) у пациентов с активной болезнью Крона и язвенным колитом [22]. По своему диетическому составу АИП представлял собой модификацию палеолитической диеты и начинался с элиминации специфических пищевых продуктов, включая зерновые, бобовые, пасленовые, молочные продукты, яйца, кофе,

алкоголь, орехи и семена, рафинированные сахара, масла и пищевые добавки [22], которые были связаны с нарушением состава кишечной микробиоты и кишечного барьера, приводящему к развитию аутоиммунитета [6]. В результате этого исследования клиническая ремиссия была достигнута у 73% участников на 6-й неделе, которые сохраняли клиническую ремиссию в течение поддерживающей фазы исследования. У большинства пациентов было улучшение состояния слизистой оболочки кишки по данным эндоскопии [22]. Улучшение желудочно-кишечных симптомов у пациентов с ВЗК наблюдалось также при соблюдении диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (англ. fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAP) [22, 49, 53].

АИП был применен в пилотном исследовании с участием пациентов с тиреоидитом Хашимото, и хотя не было отмечено статистически значимых изменений в функции щитовидной железы или антителах к щитовидной железе, было достоверное улучшение качества жизни участников, связанного со здоровьем, измеренное с помощью SF-36 и опросника медицинских симптомов (англ. medical symptom questionnaire, MSQ), снижение среднего уровня СРБ с изменением количества лейкоцитов, что свидетельствует об уменьшении системного воспаления и модулировании иммунной системы [6].

Снижение антитиреоидных, антимикросомных и антипероксидазных антител у пациентов с тиреоидитом Хашимото, а также снижение массы тела наблюдалось после 3-недельной низкоуглеводной диеты, лишенной зобогенных продуктов [21].

Адаптированная кетогенная диета показала свою эффективность у пациентов с рассеянным склерозом, у которых при соблюдении кетогенной диеты (КД) и ограничении калорий улучшился индекс качества жизни, связанного со здоровьем (англ. multiple sclerosis quality of life-54

questionnaire, MSQoL-54) и EDSS, а также данная диета положительно повлияла на липидный профиль крови и микробиом кишечника. Помимо этого, было обнаружено, что при соблюдении КД значительно снизилась экспрессия ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), ЦОГ-2 и липооксигеназы-5 (ЛОГ-5), участвующих в биосинтезе провоспалительных эйкозаноидов [9].

Существуют немногочисленные исследования использования низкоуглеводных и кетогенных диет у больных сахарным диабетом 1-го типа. Эти диеты имеют потенциал для улучшения уровня HbA1c и снижения суточных доз инсулина, но в настоящее время нет никаких доказательств того, что низкоуглеводная диета или КД могут задержать или предотвратить начало заболевания, кроме того, необходимо оценить их долгосрочную эффективность и безопасность, особенно в плане риска развития диабетического кетоацидоза, ухудшения липидного профиля и возможного влияния на рост у детей [32].

Известны также очень низкокалорийные диеты (<800 ккал/сут) и низкокалорийные диеты (800-1200 ккал/сут), поставляемые в виде жидкой пищи (например, в виде супов и коктейлей), которые доступны для использования в Великобритании уже около 30 лет [11]. Данные диеты с программой обучения и поддержки могут обеспечить потерю 10% от исходного веса и его поддержание с устойчивой пользой для здоровья при остеоартрите, обструктивном апноэ сна и псориазе [11]. Однако существует повышенный риск образования камней в желчном пузыре после очень низкокалорийной диеты и возникновения подагры, а быстрое снижение артериального давления в начале похудения, которое может привести к постуральной гипотензии, говорит о необходимости измерения АД и корректировке дозы лекарственных средств, особенно у пожилых людей [11].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании отмечено, что низкокалорийная

диета с последующим снижением массы тела усиливала терапевтический ответ на циклоспорин у пациентов с ожирением и псориазом средней и тяжелой степени тяжести в сравнении с контрольной группой [1, 23]. Пациенты с псориазом, получавшие низкокалорийную диету, имели значительно большее снижение степени тяжести ПС и массы тела в сравнении с контрольной группой. Однако неясно, действительно ли уменьшение калорийности пищи приводит к улучшению течения псориаза либо положительный эффект обусловлен лишь снижением массы тела и нормализацией липидного обмена [1].

Недавно было показано, что диета, имитирующая голодание, обратила вспять дефекты дефицита инсулина в человеческих клетках, полученных от аутоиммунных больных сахарным диабетом 1-го типа, что указывает на то, что диета, имитирующая голодание, обладает потенциалом для лечения диабета человека [10]. Недавнее пилотное исследование показало длительное снижение уровня глюкозы натощак у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, завершивших 3-месячную диету, имитирующую голодание, хотя неизвестно, влияет ли этот эффект на регенерацию поджелудочной железы [4].

Изучалась роль элиминационной диеты при ревматоидном артрите. В ее основе лежит исключение продуктов, на которые может быть реакция со стороны иммунной системы и которые могут выступать триггером в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, например, ревматоидного артрита [18]. Кроме того, было выяснено, что у больных ревматоидным артритом, имеющих пищевую аллергию, образование иммуноглобулинов и иммунных комплексов, содержащих пищевые аллергены, происходит в количествах, значительно превышающих их уровень у здоровых, а в биопсийном материале из синовиальных оболочек коленного сустава и проксимального отдела тонкой кишки были выявлены иммуноаллергические изменения

[2]. Кукуруза, пшеница, рожь, овсяная крупа, свинина, цитрусовые, молоко являются продуктами, которые наиболее часто вызывают обострение РА [2], и их исключение может улучшить состояние пациентов.

Непереносимость лактозы диагностируется у 75,9 % больных тиреодитом Хашимото, поэтому диета, направленная на лечение болезни Хашимото, может потребовать исключения молочных продуктов, содержащих лактозу [50], а некоторые пациенты с псориазом, чувствительные к глютену, могут извлечь пользу из безглютеновой диеты [23].

Ранние, хотя и ограниченные, данные свидетельствовали об эффективности полувегетарианской (допускающая молоко и яйца, рыбу один раз в неделю и другое мясо один раз в две недели), специфической углеводной (удаление всех злаков, большинства молочных продуктов и подсластителей, за исключением меда), противовоспалительной диеты в плане достижения или поддержания клинического ответа у пациентов с ВЗК [22]. Имеются очень скудные данные о влиянии вегетарианской диеты на ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания [52]. Кроме того, строгая веганская диета без специального диетического плана может вызвать дефицит ряда витаминов и минералов, а также белка [18]. Отсутствуют доказательства эффективности элементарных диет, состоящих из простейших формул аминокислот, глюкозы, среднецепочечных триглицеридов, витаминов и минералов, у пациентов с РА, по сравнению с обычной диетой [18]. Становится очевидным, что накопленный опыт диктует создание новых подходов в лечении и профилактике заболеваний, эра медикаментозного лечения сменяется эрой функционального питания. Диета западного типа, богатая простыми углеводами, насыщенными жирами, красным мясом и рафинированными продуктами, способствуя субклиническому воспалению, повышению проницаемости кишечника, нарушению качественного и количественного состава

микробиоты кишечника, изменению массы тела (ожирение) и гормональным нарушениям (инсулинорезистентность), влияет на иммунную систему, повышает риск возникновения аутоиммунных заболеваний и ухудшает их течение.

Имеющиеся литературные данные говорят о тесной взаимосвязи, следовательно, и о терапевтическом воздействии некоторых диетических мероприятий, таких, как средиземноморская, безглютеновая, модифицированная палеолитическая,

низкокалорийная, кетогенная диеты, и аутоиммунного протокола на формирование и прогрессирование заболеваний аутоиммунной природы, например, псориаза, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, тиреоидита Хашимото, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа и воспалительных заболеваний кишечника. Для разработки четких лечебно-профилактических стратегий необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барило А.А., Смирнова С.В. Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза. *Вопросы питания* 2020; 1: 19-27.
2. Вольфсон С.Б., Денисов Л.Н. Диетотерапия ювенильных артритов у детей. *Вопросы детской диетологии* 2003; 3: 33-39.
3. Халфина Т.Н., Заманова Э.С., Нуруллина Г.И. Роль диеты в развитии и течении ревматоидного артрита. *Практическая медицина* 2019; 6: 26-30.
4. Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M. et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance and healthspan. *Cell. Metab.* 2015; 22: 86–99.
5. Winkvist A., Bärebring L., Gjertsson I. et al. A randomized controlled cross-over trial investigating the effect of anti-inflammatory diet on disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: The Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) study protocol. *Nutr. J.* 2018; 17: 44.
6. Abbott R.D., Sadowski A. et al. A.G. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus* 2019; 11: 1-33.
7. Vadell A.K.E., Barebring L., Hulander E. et al. Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) - A randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 111: 1203–1213.
8. Riccio P., Rossano R., Larocca M. et al. Anti-inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2016; 241: 620–635.
9. Bock M., Karber M., Kuhn H. Ketogenic diets attenuate cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in multiple sclerosis. *EBioMedicine* 2018; 36: 293–303.
10. Choi I.Y., Lee C., Longo V.D. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 455: 4-12.
11. Cruchet S., Lucero Y., Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Ann. Nutr. Metab.* 2016; 68: 43–50.
12. Passali M., Josefsen K., Frederiksen J.L., Antvorskov J.C. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients* 2020; 12: 2316.
13. Dahan S., Segal Y., Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: A recipe for therapy? *Nat. Rev. Rheumatol.*; 13: 348–358.
14. Bhatia B.K., Millsop J.W., Debbaneh M. et al. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71: 350-358.
15. Pedersen M., Stripp C., Klarlund M. et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1249–1252.
16. Wahls T., Scott M.O., Alshare Z. et al. Dietary approaches to treat MS-related fatigue: Comparing the modified Paleolithic (Wahls Elimination) and low saturated fat (Swank) diets on perceived fatigue in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 309.
17. Correa-Rodriguez M., Pocovi-Gerardino G., Callejas-Rubio J. et al. Dietary intake of free sugars is associated with disease activity and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients* 2020; 12: 1094.
18. Hagen K.B., Byfuglien M.G., Falzon L. et al. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: 1-53.
19. Richards J.L., Yap Y.A., McLeod K.H. et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: An alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin. Transl. Immunology* 2016; 5: 1-8.

20. Dieterich W., Zopf Y. Gluten and FODMAPS-sense of a restriction. When is restriction necessary? *Nutrients* 2019; 11: 1957.
21. Esposito T., Lobaccaro J.M., Esposito M.G. et al. Effects of low-carbohydrate diet therapy in overweight subjects with autoimmune thyroiditis: Possible synergism with ChREBP. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2939–2946.
22. Konijeti G.G., Kim N., Lewis J.D. et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23: 2054–2060.
23. Barrea L., Nappi F., Somma C.D. et al. Environmental risk factors in psoriasis: The point of view of the nutritionist. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13: 743.
24. Skavland J., Shewry P.R., Marsh J. et al. In vitro screening for putative psoriasis-specific antigens among wheat proteins and peptides. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 67–73.
25. Cosnes J., Cellier C., Viola S. et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 645–646.
26. Petta I., Fraussen J., Somers V., Kleinewietfeld M. Interrelation of diet, gut microbiome, and autoantibody production. *Front. Immunol.* 2018; 9: 439.
27. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Curr. Nutr. Rep.* 2018; 7: 150–160.
28. Kwiatkowska B., Maślińska M. The place of omega-3 and omega-6 acids in supplementary treatment of inflammatory joint diseases. *Reumatologia* 2020; 58: 34–41.
29. Leeds A.R. Formula food-reducing diets: A new evidence-based addition to the weight management tool box. *Nutr. Bull.* 2014; 39: 238–246.
30. Lerner A., Ramesh A., Matthias T., Lerner A. Going gluten free in non-celiac autoimmune diseases: the missing ingredient. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14: 873–875.
31. Lerner B.A., Green P.H.R., Lebowitz B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease—Worthwhile or Not? *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64: 1740–1747.
32. Bolla A.M., Caretto A., Laurenzi A. et al. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients* 2019; 11: 962.
33. Lund-Blix N.A., Tapia G., Marild K. et al. Maternal and child gluten intake and association with type 1 diabetes: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS Med.* 2020; 17: 1–15.
34. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front. Immunol.* 2015; 6: 608.
35. Bisht B., Darling W.G., Shivapour E.T. et al. Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2015; 5: 19–35.
36. Venter C., Eyerich S., Sarin T., Klatt K.C. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients* 2020; 12: 818.
37. Palmieri B., Vadala M., Laurino C. Gluten-free diet in non-celiac patients: Beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2019; 65: 153–162.
38. Navarini L., Afeltra A., Afflitto G.G., Margiotta D.P.E. Polyunsaturated fatty acids: Any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 197.
39. Kolchak N.A., Tetarnikova M.K., Theodoropoulou M.S. et al. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J. Multidiscip. Health* 2018; 11: 13–19.
40. Punder D.K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*; 5: 771–787.
41. Irish A., Erickson C., Wahls T. et al. Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2017; 7: P. 1–18.
42. Riccio P., Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 75–91.
43. Riccio P., Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 2015; 7: 1–20.
44. Manzel A., Muller D.N., Hafler D.A. et al. Role of “western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14: 404.
45. Sales C., Oliviero F., Spinella P. The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases. *Reumatismo* 2009; 61: 10–14.
46. Schwingshackl L., Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 929–939.
47. Simopoulos A.P. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21: 495–505.
48. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012; 10: 13.
49. Sugihara K., Morhardt T.L., Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019; 9: 3183.
50. Ihnatowicz P., Drywien M., Wator P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto’s thyroiditis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2020; 27: 184–193.
51. Benvenga S., Vigo M.T., Metro D. et al. Type of fish consumed and thyroid autoimmunity in pregnancy and postpartum. *Endocrine* 2016; 52: 120–129.
52. Tonstad S., Nathan E., Oda K., Fraser G. Vegan diets and hypothyroidism. *Nutrients* 2013; 5: 4642–4652.

53. Zhan Y., Zhan Y., Dai S. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin. Nutr.* 2018; 37: 123–129.

54. Zopf Y., Reljic D., Dieterich W. Dietary Effects on Microbiota—New Trends with Gluten-Free or Paleo Diet. *Med. Sci.* 2018; 6: 92.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА И СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Костоглод Т.В.¹, Кролевец Т.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 41, kft-2012@yandex.ru

Резюме

В данном литературном обзоре описаны компоненты интестинального барьера, поддерживающие его целостность, и оценен их вклад в развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости. Проанализированы данные о взаимосвязи синдрома кишечной проницаемости и избыточной бактериальной транслокации с аутоиммунными заболеваниями - целиакия, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка. Рассмотрены причины возникновения данного синдрома, определено его значение в возникновении данных заболеваний, а также в разработке лечебно-профилактических мер.

Ключевые слова: синдром повышенной кишечной проницаемости, аутоиммунные заболевания, белки плотных контактов, микробиота, бактериальная транслокация, зонулин.

Активация иммунной системы у людей с генетической предрасположенностью приводит к манифестации аутоиммунного заболевания. Поиск триггерных факторов, способствующих проявлению дефектов иммунной системы, имеет большое значение в профилактике и лечении данной группы заболеваний. Все больше результатов научных исследований свидетельствуют о «кишечном» происхождении многих заболеваний, включая и аутоиммунные. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта представляет собой самую большую по площади поверхность, являющуюся первым барьером во взаимодействии с внешней средой. Поэтому при формировании синдрома повышенной проницаемости происходит выход большого количества люминальных антигенов в системный кровоток, что приводит к запуску защитных механизмов иммунной системы. В связи с этим поддержание целостности кишечного барьера может

иметь большое значение в развитии и профилактики аутоиммунных заболеваний.

Желудочно-кишечный тракт – это самый крупный интерфейс между телом человека и внешней средой, имеющий большой функционал [8]. С одной стороны, кишечный барьер выступает в роли поверхности для обмена между питательными веществами, молекулами, продуцируемыми кишечной микробиотой в процессе полостного и пристеночного пищеварения и эпителием кишечника, с другой стороны, физической преграды для предотвращения проникновения чужеродных патогенов и их вредных воздействий [35, 47].

За поддержание целостности кишечного барьера отвечают формирующие его компоненты: микробиота, слой пристеночной слизи, эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами и клетками иммунной системы, а также сосудистый барьер (Рисунок 1) [2].

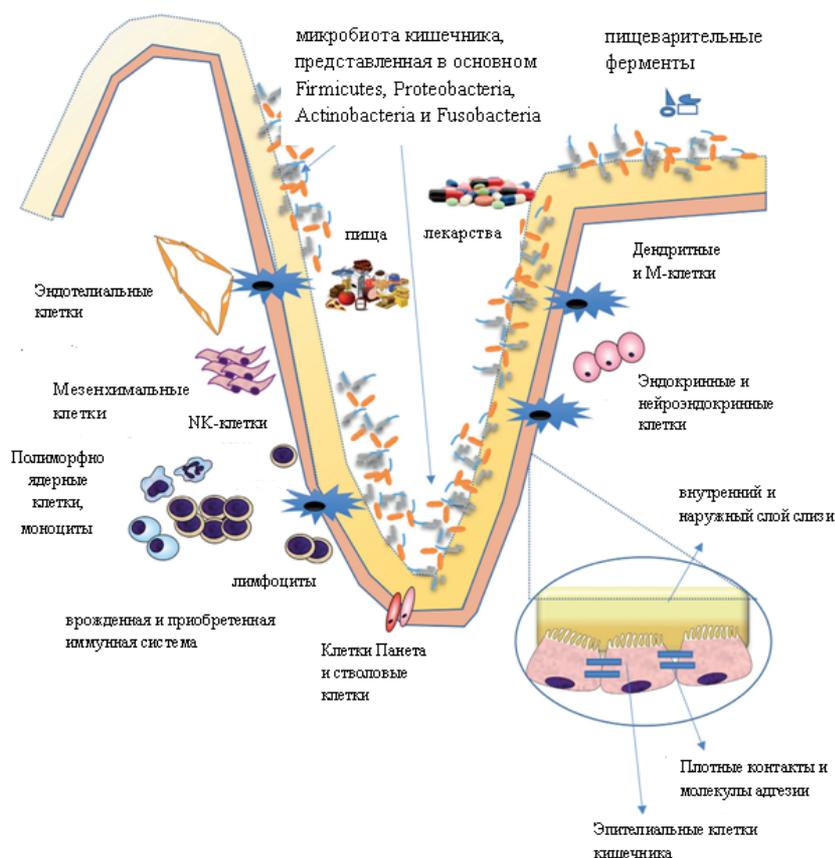


Рисунок 1 – Схематичное изображение структуры кишечного барьера

Резидентная микробиота не только конкурирует с патогенами за пространство и энергетические ресурсы, но и производит молекулы, необходимые для целостности слизистой оболочки. В частности, лактобациллы и бифидобактерии производят молочную кислоту, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты (англ. short-chain fatty acids, SCFAs), которые подавляют рост патогенной флоры [50]. Бактерии выступают в качестве модуляторов кишечной проницаемости. Так, *Escherichia coli* Nissle 1917 увеличивает трансэпителиальную резистентность, стимулируя образование белка плотных контактов *zonula occludens 2* (ZO-2), а *E. coli* C25, напротив, увеличивает проницаемость кишечника [47]. В свою очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), образующиеся при микробной ферментации, усиливают плотность межклеточных контактов, увеличивая экспрессию образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина, формирующие внутренний цитоскелет кишечного эпителия. Вместе эти данные демонстрируют активную роль комменсальных бактерий в целостности кишечного барьера [35, 47]. Известно влияние микробиоты на специфические фенотипы и физиологические функции Т- и В-клеток в слизистой оболочке кишечника, которые играют ключевую роль в иммунном гомеостазе, защищая от чужеродных антигенов [24]. Сбалансированная микробиота кишечника стимулирует резидентные макрофаги к высвобождению большого количества интерлейкина (IL)-10 и трансформирующего фактора роста бета, тем самым предотвращая увеличение провоспалительных Т-хелперных 17 (Th17) клеток [48].

Микробиота также регулирует количество муцина [35] посредством разного воздействия отдельных представителей на его выработку бокаловидными клетками [54]. Кишечная слизь – это другой важный элемент защиты кишечного барьера, который состоит из двух слоев:

внешнего слоя, который является идеальной средой для колонизации микробов, и внутреннего, более плотного слоя, свободного от бактерий [22, 50]. Слизь состоит в основном из высокогликозилированных белков – муцинов, основным из которых является муцин-2 [47, 54]. Одна из ключевых функций муцина – сохранение высокой концентрации антимикробных пептидов (АМП) во внутреннем слое [4]. АМП – это короткоцепочечные пептиды, обладающие широким спектром антибиотической активности против бактерий, грибов и вирусов [49]. Образую сложную сеть, они уменьшают вероятность контакта между просветными антигенами и клетками организма [35]. Таким образом, слизь является важным компонентом барьерной функции кишечника, являясь с одной стороны физическим барьером, механически препятствующим адгезии патогенных бактерий, с другой стороны, химическим барьером из-за содержания АМП, цитокинов, секреторного иммуноглобулина IgA [2].

Под слизистым слоем находится кишечный эпителий, состоящий из одного слоя столбчатых клеток, которые в основном представляют собой энтероциты (80 %), а оставшиеся 20 % составляют клетки Панета, бокаловидные клетки и энтероэндокринные клетки [22]. Эпителиальные клетки связаны межклеточными контактами: плотными контактами, адгезионными контактами и десмосомами, которые образуют физический барьер, препятствующий перемещению содержимого просвета во внутренние ткани [50]. Плотные контакты состоят из серии трансмембранных белков, включающих окклюдин, клаудины, соединительные молекулы адгезии (JAM), трицеллюлин, которые связаны с актиновыми и миозиновыми филаментами с помощью цитоплазматических белков ZO-1, 2 и 3, расположенных на внутриклеточной стороне плазматической мембраны (Рисунк 2) [2, 8].

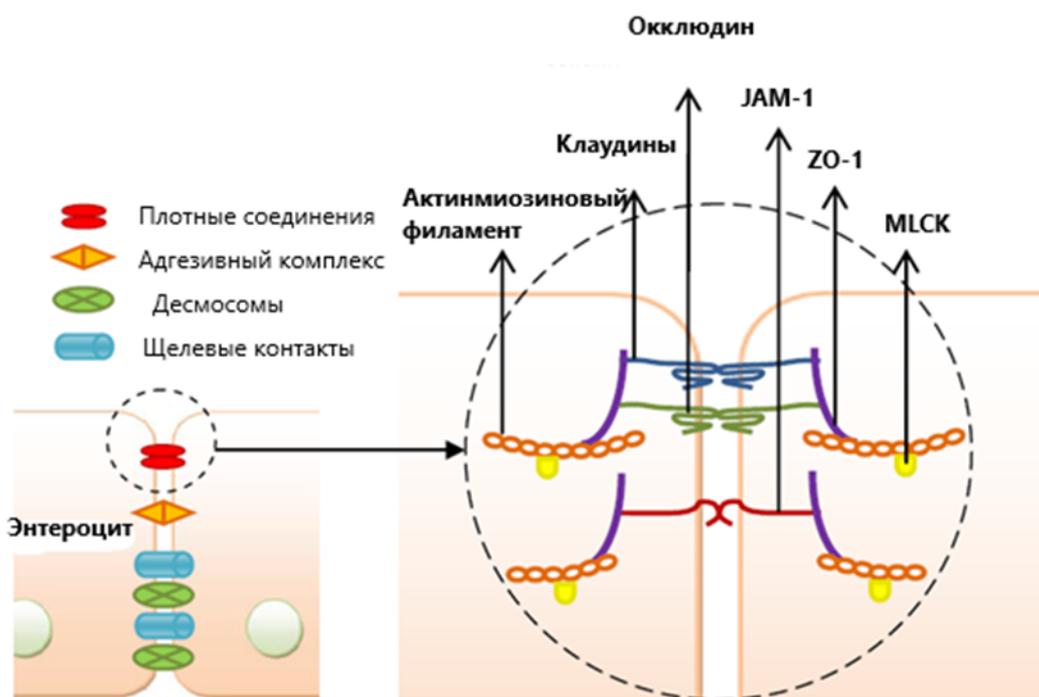


Рисунок 2 – Схематичное изображение комплекса белков плотных контактов: JAM-1 (англ. junctional adhesion molecules) – соединительные молекулы адгезии; ZO-1 – zonula occludens-1; MLCK (англ. myosin light-chain kinase) – киназа легкой цепи миозина..

Однако плотные контакты являются селективным барьером, так как способны действовать как поры для проникновения ионов, растворенных веществ и воды [22]. Адгезионные контакты, представленные кальций-зависимыми трансмембранными белками катенинами (в большей степени E-кадгерин) и нектинами, и десмосомы моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая целостность эпителия [2]. Структура плотных контактов постоянно модифицируется при взаимодействии с внешними стимулами, такими как фрагменты пищи, патогенные или кишечные бактерии, поэтому проницаемость также может измениться [4, 16, 22].

Следующим компонентом кишечного барьера является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта (англ. gut associated lymphoid tissue, GALT), состоящая из одиночных лимфа-

тических фолликулов, пейеровых бляшек и аппендикса. С поверхности слизистой оболочки в GALT антигены презентуются с помощью М-клеток (мононуклеарных фагоцитов), которые дифференцированно отбирают чужеродные антигены для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа, тем самым ограничивая активацию иммунной системы в отношении представителей нормофлоры [5]. Дендритные клетки лимфатических фолликулов с помощью отростков распознают внутрипросветные патогены, против которых В-клетками синтезируются IgA, препятствующие их инвазии [22, 47].

Кровеносные сосуды слизистой оболочки кишечника формируют сосудистый барьер. Главной функцией данного барьера является предотвращение попадания различных патогенов непосредственно в портальную систему кровообращения [9].

Таким образом, ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота [8]. Муцины слизи, противомикробные молекулы, иммуноглобулины помогают поддерживать этот барьер. При нарушении функционирования этих факторов, воздействии пищевых соединений, этанола, наличии дисбактериоза, кишечная проницаемость для патогенов может увеличиваться. Данный феномен обозначается как синдром повышенной кишечной проницаемости [2, 35, 50, 54]. Патологическая проницаемость кишечного барьера приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях, создавая патофизиологическую основу для развития ряда заболеваний [17]. Данный синдром рассматривается как ведущий патогенетический механизм таких аутоиммунных заболеваний, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и системная красная волчанка [35, 50]. Имеются данные о том, что повышенная проницаемость кишечника является основополагающей причиной аутоиммунитета, а не его следствием, что вынуждает нас посмотреть по-новому на эти сложные патогенетические взаимоотношения [7]. При ВЗК синдром повышенной проницаемости может быть ведущей причиной возникновения заболевания и предшествовать ему, а его наличие у бессимптомных пациентов с болезнью Крона является предиктором рецидива примерно через один год [50]. Обострение связано с вторичным дефектом кишечного барьера в результате продукции цитокинов, например, фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, IL-1 β и IL-13, что ведет к дезорганизации белков клеточных контактов и повышению проницаемости. В результате формируется порочный круг [29, 50].

Одним из биомаркеров проницаемости кишечника является зонулин [16]. Его повышение было выявлено в сыворотке и кале у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Причем увеличение проницаемости кишечника предшествовало началу воспалительного заболевания кишечника, о чем свидетельствует обратная корреляция между концентрацией зонулина в сыворотке и длительностью заболевания [45]. Также было показано, что повышенная проницаемость предшествует развитию колита на мышиной модели с дефицитом гена интерлейкина 10. При этом снижение активности колита достигалось пероральным приемом ингибитора зонулина AT-1001 [41].

Аномальная кишечная проницаемость у пациентов с болезнью Крона была выявлена и при помощи теста лактулоза-маннит. Было обнаружено, что значительно чаще данный синдром встречался у пациентов с семейной историей болезни Крона, ассоциированной с мутацией CARD15, это свидетельствовало о том, что повышенная проницаемость может быть связана с данной мутацией [26]. В другом исследовании увеличение проницаемости кишечника, которая оценивалась по уровню сывороточного йогексола, было выявлено у 50 % пациентов с болезнью Крона и у 31 % пациентов с язвенным колитом. Кроме того, имелась связь между уровнем йогексола в сыворотке и активностью заболевания, оцененной по данным эндоскопии [27]. Обнаружение в сыворотке пациентов эндотоксина, ЛПС-связывающего белка и растворимого CD14, которые коррелировали с активностью заболевания и параллельно с повышением провоспалительных цитокинов, свидетельствует о значимом вкладе бактериальной транслокации в поддержании хронического воспаления у пациентов с ВЗК [17].

Нарушение кишечного барьера как пускового механизма заболевания рассматривается у пациентов с целиакией. Целиакия – это аутоиммунная энтеропатия, вызванная приемом глютен-содержащих

зерен у генетически предрасположенных людей [3]. Известно, что неперевариваемые фрагменты глютена способствуют высвобождению зонулина у всех людей [18]. Однако у пациентов с целиакией количество и продолжительность продуцирования зонулина намного выше, чем у здоровых людей, что способствует значительному увеличению проницаемости кишечника [18]. Это может быть связано с усиленной экспрессией рецептора CXCR3 к глиадину на эпителиальных клетках у пациентов с целиакией [32]. Ингибирование зонулина с помощью ацетат ларазотида может предотвратить глютен-зависимое воспаление, что было показано как в моделях *ex vivo*, так и в модели целиакии на трансгенных животных [16]. Ацетат ларазотида при тестировании у пациентов с глютеновой болезнью, показал эффективность и безопасность в предотвращении глютен-зависимой энтеропатии [33, 34].

Взаимодействие между кишечной микробиотой, проницаемостью кишечника и иммунитетом слизистых оболочек рассматривается как основа для развития сахарного диабета 1-го типа (СД1) [53]. Исследование целостности кишечного барьера у крыс с высоким риском диабета (BB-DP) показало, что экспрессия клаудина была меньше, чем у крыс с низким риском диабета (BB-DR), даже в преддиабетической фазе [10]. Используя мышиную модель заболевания (NOD), С. Sorini и другие также выявили при помощи флуоресцеина изотиоцианат повышенную кишечную проницаемость по сравнению с различными контрольными линиями за 10–12 недель до начала аутоиммунного диабета [36]. В исследовании с участием 81 пациента с аутоиммунным диабетом (включая доклинический, впервые возникший и длительный СД1) было обнаружено, что у всех групп имелось увеличение кишечной проницаемости для дисахарида лактулозы, но не для маннита, что позволило сделать вывод о наличии субклинической энтеропатии до клинического начала СД1 [28]. Также

было отмечено увеличение уровня зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, до начала заболевания как в модели животных, так и у людей с СД1 [43, 55]. Интересно, что повышенный уровень зонулина был выявлен и у подгруппы здоровых родственников первой степени родства пациентов с этим заболеванием. Эти данные свидетельствуют о возможной связи между повышенной кишечной проницаемостью и развитием аутоиммунитета у генетически предрасположенных лиц [55].

Синдром избыточного бактериального роста, выявляемый у пациентов с СД1 и проявляющийся в уменьшение количества видов, продуцирующих бутират, также способствует развитию синдрома повышенной кишечной проницаемости [14, 20]. Важно отметить, что снижение видового разнообразия микробиоты наблюдалось у предрасположенных людей еще до начала клинического СД1 [39]. Связь между дисбактериозом, кишечной проницаемостью и развитием заболевания было рассмотрено на мышах NOD. Обнаружено, что ключевые характеристики заболевания обратно пропорциональны концентрации в крови и кале ацетата и бутирата [19]. При этом кормление мышей диетой с высоким содержанием SCFAs защищало от аутоиммунного диабета даже после нарушения иммунотолерантности посредством улучшения целостности кишечника и снижения концентрации в сыворотке крови диabetогенных цитокинов, таких как IL-21 [19]. Микробный дисбиоз у пациентов с данным заболеванием, меняя профиль ферментации кишечника и увеличивая проницаемость кишечника, вызывает метаболическую эндотоксемию, воспаление слабой степени, что может привести к аутоиммунитету [31, 42]. Связь между микробной транслокацией и развитием заболевания продемонстрирована на мышах с СД1, индуцированным стрептозотоцином. Так, при распознавании бактериальных продуктов рецептором NOD2 внутри лимфатических узлов под-

желудочной железы мышей происходила Th1 / Th17- индуцированное повреждение β -клеток поджелудочной железы. Когда мыши получали антибиотики широкого спектра действия, лимфоузлы были стерильны, СД1 не развивался [21]. В другом эксперименте с использованием трансгенных мышей NOD, имеющих аутоантиген-специфические Т-клетки, было продемонстрировано, что причиной развития заболевания послужил нарушенный кишечный барьер путем воздействия на слой слизи химического раздражителя декстрансульфата натрия [36]. Это привело к бактериальной транслокации (были обнаружены комменсальные бактерии в мезентериальных лимфоузлах) и активированию диabetогенных Т-клетки в GALT-системе кишечника с последующей миграции клеток в поджелудочную железу. Эти данные предполагают, что взаимодействие между компонентами эндогенных комменсальных бактерий и Т-лимфоцитов при нарушении целостности кишечного барьера, может привести к активации реактивных островковых Т-клеток [36].

В основе патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [38]. Эпителий кишечника играет центральную роль в отграничении поступления микробов в печень, поддерживая ее иммунный гомеостаз [23]. Его нарушение, ведущее к транслокации токсических факторов кишечного происхождения в печень, может вызвать aberrантную активацию иммунной системы с развитием АИГ [44]. Повышенная проницаемость кишечного барьера у пациентов с данным заболеванием диагностировалась в исследовании, проведенном в Китае, с участием 24 пациентов. Нарушение архитектуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение дуоденального ZO-1 и окклюдина, качественные и количественные изменения микробиома выявлялись у всех больных. Значительно повышенный уровень липополисахарида

(ЛПС) в сыворотке указывал на наличие бактериальной транслокации и коррелировал с тяжестью заболевания [8]. В российском исследовании, включающем 26 пациентов с АИГ, повышенная кишечная проницаемость также была выявлена. Изучение тонкокишечной проницаемости проводилось с помощью отношения лактулоза / маннитол мочи, толстокишечной проницаемости – содержания сукралозы в моче (нмоль/л). Проницаемость тонкой кишки у пациентов с АИГ была повышена вне зависимости от длительности, наличия внепеченочных проявлений, активности процесса [1]. Интересно, что при развитии цирроза печени, его осложнений - синдрома портальной гипертензии и синдрома печечно-клеточной недостаточности - было выявлено повышение проницаемости как тонкой кишки, так и толстой, это свидетельствует о том, что повышенная проницаемость кишечника является фактором, участвующим как в патогенезе, так и прогрессировании заболевания [1]. Возникновению синдрома повышенной проницаемости способствует изменение микробиоты при АИГ, выявленное и на мышинной модели аутоиммунного гепатита [6], и на людях [8], так как известно, что бактериальные лиганды влияют на кишечную проницаемость посредством передачи сигналов толл-подобным рецепторам (англ. toll-like receptor, TLR) [13].

Проникновение различных компонентов грамположительных и грамотрицательных бактерий через нарушенный кишечный барьер способствуют возникновению и поддержанию системной красной волчанки (СКВ) [35, 37]. Наличие у пациентов с СКВ высокого уровня растворимого CD14 (sCD14) предполагает увеличение циркулирующего ЛПС, являющегося стимулом для высвобождения моноцитами CD14 [15]. Корреляция между уровнем CD14 и активностью заболевания позволяет предположить участие ЛПС в развитии волчанки [37]. Активация липополисахаридом рецептора TLR4 спо-

способствует увеличению активности заболевания, что было продемонстрировано на трансгенных мышях. У мышей с повышенной чувствительностью TLR4 волчанка развивалась спонтанно. При этом после удаления комменсальной бактериальной флоры с помощью лечения антибиотиками, обострения заболевания уменьшились [51]. Это указывает на то, что гиперреактивность TLR4 к кишечной флоре, содержащей ЛПС, способствует развитию СКВ. Доказательством влияния ЛПС на развитие заболевания служит выявление волчанки у мышей дикого типа, иммунизированных фосфолипид-связывающими белками при введении ЛПС [40, 46]. Кроме того, ингибирование TLR4 у мышей, склонных к волчанке, снизило продукцию аутоантител и уменьшило отложение IgG в клубочках [12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация TLR4 за счет ЛПС является иницирующим фактором развития СКВ [37]. Помимо ЛПС, вклад в развитие СКВ вносит липотейхоевая кислота (ЛТА), компонент стенки грамположительных бактериальных клеток. Было выявлено, что у пациентов с СКВ увеличена экспрессия TLR2, рецептора для ЛТА [25]. Кроме того, активация TLR2 у предрасположенных к волчанке мышей приводила к развитию волчаночного нефрита, при этом нокаут данного рецептора снижал уровень аутоантител и облегчал симптомы волчанки [12,52].

Кишечная проницаемость и дисбактериоз кишечника были обнаружены как на экспериментальных моделях животных, так и на людях с волчанкой [30]. Заметное истощение лактобацилл в микробиоте кишечника у мышей MRL / lpr (классической модели волчаночного нефрита) способствовало увеличению проницаемости кишки. Увеличение же колонизации *Lactobacillus* устранило этот синдром, способствовало созданию противовоспалительной среды, уменьшая IL-6 и увеличивая продукцию IL-10 в кишечнике, уменьшило повреждение почек у самок мышей [11]. Эти данные под-

тверждают влияние синдрома повышенной проницаемости кишечника и дисбактериоза в прогрессировании заболевания [7].

Каждый компонент интестинального барьера участвует в регуляции его проницаемости. Микробиота поддерживает целостность кишечного барьера за счет синтеза метаболитов, образующихся в процессе пристеночного пищеварения, участвующих в синтезе белков плотных контактов и пристеночной слизи. Белки плотных контактов, в свою очередь, обеспечивают целостность и нормальное функционирование. Поэтому они могут выступать в роли маркеров целостности кишечного эпителия. Лимфоидная ткань с ее набором защитных антител, сосудистый барьер, ответственный за адекватное кровоснабжение и полноценную перфузию питательных веществ, молекул, создают вместе с физическим эпителиальным барьером единую преграду на пути факторов внешней среды.

Повышенная кишечная проницаемость обнаружена при таких аутоиммунных заболеваниях, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка, однако ее вклад в развитие заболеваний варьируется в зависимости от нозологии. Так, синдром повышенной проницаемости является пусковым механизмом целиакии. Глютен вызывает зонулин-зависимое увеличение кишечной проницаемости, что способствует его попаданию в подслизистую основу и развитию воспаления. Данный синдром может быть начальным звеном патогенеза в развитии воспалительных заболеваний кишечника и сахарного диабета 1-го типа, так как установлено, что увеличение кишечной проницаемости предшествует клиническим проявлениям этих заболеваний. Диагностика состояния кишечного барьера при ВЗК позволяет оценить вероятность рецидива. Нарушение функции кишечного барьера играет ключевую роль в прогрессировании аутоиммунного гепатита и системной красной волчанки

вследствие возникновения бактериальной транслокации. Таким образом, повышенная кишечная проницаемость может рассматриваться как один из ведущих патогенетических механизмов формирования аутоиммун

ных заболеваний. Интестинальный мукозальный барьер, обеспечивая одну из линий защиты в развитии патологии аутоиммунного характера, позволяет рассматривать его в качестве таргетной мишени в разработке лечебных и профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова Д.Р., Кошкин С.А., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Изменения кишечной проницаемости у пациентов с аутоиммунным гепатитом и синдромом перекреста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142: 44–47.
2. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2020; 30: 52–59.
3. Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В., Парфенов А.И. Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии. Терапевтический архив 2016; 88: 97–100.
4. Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. Практическая медицина 2014; 4: 56–58.
5. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы). Медицина 2020; 8: 20–33.
6. Yuksel M., Wang Y., Tai N. et al. A novel 'humanized mouse' model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. Hepatology 2015; 62: 1536–1550.
7. Abdelhamid L., Luo X. M. Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases. Nutrients 2018; 10: 1016.
8. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8: 5153–5160.
9. Albillos A., Gottardi A.D., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J. Hepatol. 2020; 72: 558–577.
10. Neu J., Reverte C.M., Mackey A.D. et al. Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005; 40: 589–595.
11. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. Microbiome 2017; 5: 1–12.
12. Lartigue A., Colliou N., Calbo S. et al. Critical role of TLR2 and TLR4 in autoantibody production and glomerulonephritis in lpr mutation-induced mouse lupus. J. Immunol. 2009; 183: 6207–6216.
13. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. World J. Gastroenterol. 2016; 22: 9257–9278.
14. Groot P.F.D., Belzer C., Aydin Ö. et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. PLoS One 2017; 12: 1–14.
15. Nockher W.A., Wigand R., Schoeppe W., Scherberich J.E. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol. 1994; 96: 15–19.
16. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. F1000Research. 2020; 9: 69.
17. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? Inflamm. Intest. Dis. 2016; 1: 135–145.
18. Drago S., Asmar R.E., Pierro M.D. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41: 408–419.
19. Mariño E., Richards J.L., McLeod K.H. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. Nat. Immunol. 2017; 18: 552–562.
20. Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A. et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PLoS One. 2011; 6: 1–9.
21. Costa F.R.C., Françaço M.C.S., Oliveira G.G.D. et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset. J. Exp. Med. 2016; 213: 1223–1239.
22. Paolella G., Mandato C., Pierrri L. et al. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 15518–15531.
23. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. Dig. Dis. 2010; 28: 737–744.
24. Honda K., Littman D.R. The microbiota in

- adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535: 75–84.
25. Liu Y., Liao J., Zhao M. et al. Increased expression of TLR2 in CD4+ T cells from SLE patients enhances immune reactivity and promotes IL-17 expression through histone modifications. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45: 2683–2693.
26. D'Inca R., Annese V., Leo V.D. et al. Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1455–1461.
27. Gerova V.A., Stoynov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A. Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 2211–2215.
28. Bosi E., Molteni L., Radaelli M.G. et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2824–2827.
29. McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 100–113.
30. Hevia A., Milani C., López P. et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014; 5: 1–10.
31. Higuchi B.S., Rodrigues N., Gonzaga M.I. et al. Intestinal dysbiosis in autoimmune diabetes is correlated with poor glycemic control and increased interleukin-6: A pilot study. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1689.
32. Graziani C., Talocco C., Sire R.D. et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23: 795–810.
33. Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H.R. et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148: 1311–1319.
34. Kelly C.P., Green P.H.R., Murray J.A. et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: A randomised placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 252–262.
35. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 598.
36. Sorini C., Cosorich I., Conte M.L. et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116: 15140–15149.
37. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front. Immunol.* 2015; 6: 608.
38. Pape S., Schramm C., Gevers T.J.G. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1156–1163.
39. Peters A., Wekerle H. Autoimmune diabetes mellitus and the leaky gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116: 14788–14790.
40. Levine J.S., Subang R., Setty S. et al. Phospholipid-binding proteins differ in their capacity to induce autoantibodies and murine systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 752–768.
41. Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut* 2009; 58: 41–48.
42. Sohail M.U., Althani A., Anwar H. et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 1–9.
43. Watts T., Berti I., Sapone A. et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 2916–2921.
44. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012; 590: 447–458.
45. Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Minerva Med.* 2019; 110: 95–100.
46. Tolomeo T., Souza A.R.D., Roter E. et al. T cells demonstrate a Th1-biased response to native β 2-glycoprotein I in a murine model of anti-phospholipid antibody induction. *Autoimmunity* 2009; 42: 292–295.
47. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019; 12: 67–82.
48. Rosa F.L., Clerici M., Ratto D. et al. The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials. *Nutrients* 2018; 10: 1267.
49. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review / H. K. Kang, C. Kim, C. H. Seo, Y. Park // *J. Microbiol.* - 2017. - vol. 55. - P. 1–12.
50. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G. et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19: 1068–1076.
51. Liu B., Yang Y., Dai J. et al. TLR4 up-regulation at protein or gene level is pathogenic for lupus-like autoimmune disease. *J. Immunol.* 2006; 177: 6880–6888.
52. Urbonaviciute V., Starke C., Pirschel Wi. et al. Toll-like receptor 2 is required for autoantibody production and development of renal disease in pristane-induced lupus. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1612–1623.
53. Xia L., Atkinson M.A. The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes – a solid or leaky concept? *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 485–492.
54. Yap Y.A., Mariño E. An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in

inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2617.
55. Sapone A., Magistris L.D., Pietzak M. et al.
Zonulin upregulation is associated with increased gut

permeability in subjects with type 1 diabetes and their
relatives. *Diabetes* 2006; 55: 1443–1449.

ОЖИРЕНИЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Шмурыгина Е.А.¹, Бикбабова Г.Р.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Бикбабова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, intdis-1@rambler.ru

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - «загадка современной гастроэнтерологии», поскольку их этиология остается неизвестной. Распространенность язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) увеличилась параллельно с ростом ожирения. На первый взгляд, связь между ВЗК и ожирением сомнительна. Однако при детальном анализе предрасполагающих факторов и распространенности этих заболеваний можно найти много общего. Ожирение становится все более распространенным явлением среди пациентов с ВЗК и играет важную роль как в развитии, так и в течении и лечении ЯК и БК. Высказывается предположение о вовлечении в патогенез ВЗК адипоцитов и высвобождении провоспалительных цитокинов, дисбалансе лептина и адипонектина, снижении синтеза муцина, индукции кишечной проницаемости, бактериальной транслокации. В представленном обзоре мы сосредоточились на исследованиях, проведенных в последние годы. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar.

Ключевые слова: язвенный колит, ожирение, микробиота толстой кишки, лептин, адипонектин.

Количество людей с избыточным весом и ожирением увеличивается в экономически развитых и развивающихся странах [42]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 года по 2016 год на нашей планете число людей, страдающих ожирением, выросло более чем в три раза. Пандемия ожирения связана с изменениями в структуре питания, ростом потребления высококалорийных продуктов с высоким содержанием жира, широким использованием полуфабрикатов и снижением физической активности в связи с малоподвижным характером многих видов трудовой деятельности, изменениями в способах передвижения и урбанизацией. Самые высокие показатели распространенности ожирения отмечаются в США и составляют 30 %. В России, по данным выборочных исследований, ожирение предположительно имеют 25 % трудоспособного населения [2]. Некоторые люди более восприимчивы к ожирению - это указывает на наследственный компонент.

В настоящее время накоплено достаточно информации, позволяющей утверждать, что ожирение приводит к многочисленным заболеваниям. Избыточное накопление жира в висцеральной области коррелирует с инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическими и воспалительными заболеваниями [3, 4, 30, 34].

Причины ВЗК до сих пор четко не определены. Основной теорией патогенеза считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. К концу XX века показатели заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах Северной Америки и Европы значительно возросли, но в настоящее время вышли в фазу плато, однако в развивающихся странах количество больных продолжает увеличиваться [43]. По мнению ученых, рост распространенности ВЗК в

мире [44] связан с изменением образа жизни в современном обществе и основных подходов к питанию [1,8], улучшением общих гигиенических условий современного общества [29]. Эпидемиологические исследования демонстрируют повышенный риск развития ВЗК в популяциях, потребляющих западную диету, и более низкий риск развития ЯК в регионах, где преобладает диета с высоким содержанием клетчатки и низким содержанием животных жиров, молочных и обработанных пищевых продуктов [51]. Высокие показатели заболеваемости ЯК коррелируют с уровнем образования и социальным статусом. Чем выше плотность заселения, тем больше больных ВЗК: больных ЯК и БК больше в городах, чем в селах [49].

Традиционно считалось, что одной из характерных особенностей ЯК является низкий индекс массы тела (ИМТ) [10]. Как правило, это связывали с ограничениями в еде и плохой переносимостью ряда компонентов пищи больными ЯК, синдромом мальабсорбции, характерными особенностями клинической картины заболевания и приемом медикаментов. Однако недавние исследования показали растущую распространенность избыточной массы тела и ожирения как у взрослых, так и у детей, больных ЯК [36]. Исследования последних лет во многом изменили наши представления об ожирении. Существует три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite (brown in white)). Последние две обладают термогенной функцией [33, 52]. WAT преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, в то время как BAT рассеивает энергию в виде тепла в ходе термогенеза. WAT расположена по всему телу и подразделяется на два вида – висцеральная и подкожная, они имеют разные метаболические и иммунологические профили [31].

В настоящее время жировая ткань рассматривается не просто как инертное хранилище, а как гормонально активный орган, синтезирующий ряд биологически

активных веществ, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN- γ , ФНО- α , лептин, апелин, адипонектин, химерин и резистин [13]. Ожирение ассоциируется с хроническим воспалительным процессом через активацию провоспалительных сигнальных путей, повышение синтеза острофазных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), и повышение

продукции провоспалительных цитокинов [15]. У лиц, страдающих ожирением, происходит активация провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B в адипоцитах (рис 1).

Доказано, что ожирение негативно влияет не только на возникновение, но и на течение заболеваний аутоиммунной и воспалительной природы [57].

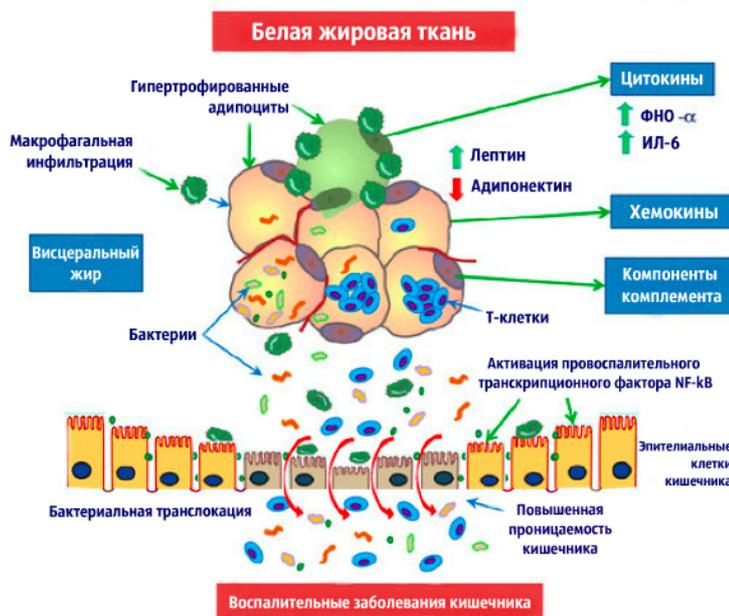


Рисунок 1- Патогенетические механизмы ЯК и ожирения [11]

Улучшение гигиенических условий и измененная модель питания за прошедшее столетие значительно снизили заболеваемость инфекционными заболеваниями, по крайней мере, в развитых странах. Однако параллельно с улучшением нутритивного статуса возник рост аутоиммунной патологии. Предполагается, что образ жизни в развитых странах с уменьшенным воздействием экологических патогенов имеет отношение к увеличению распространенности аутоиммунных расстройств. И, наоборот, в развивающихся обществах действие микроорганизмов и других факторов окружающей среды способствует развитию Т-регуляторных реакций, которые защищают от аутоиммунных заболеваний [67].

Несмотря на распространенность ожирения у больных ВЗК, механизм взаимо-

действия, посредством которого ожирение влияет на течение ВЗК, остается неизученным [24, 37]. Инфильтрация жировой ткани макрофагами, характерная для ожирения, приводит к увеличению продукции медиаторов воспаления [11, 41] (рис.1).

В исследование [59] распространенности ожирения у больных ВЗК в Шотландии включено 489 больных ЯК и БК, из них у 18 % отмечалось ожирение, а у 38 % - избыточный вес. Авторы пришли к выводу, что распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных ВЗК высокая, у больных ЯК с избыточным весом и ожирением был значимо больший уровень хирургических вмешательств, а у пациентов с болезнью Крона отмечалась обратная корреляция.

L. Genser и другие пришли к выводу, что

у лиц с ожирением имеются дефекты мукозального кишечного барьера и, следовательно, его повышенная проницаемость, что проявляется в снижении уровня окклюдина и трицеллюлина, липополисахаридов, липополисахаридсвязывающего белка и зонулина [18].

В исследовании, проведенном в США в 2015 году [53], показано, что у 71,9 % пациентов с ВЗК ИМТ был более 25 кг/м², из них у 31,5% ИМТ был выше 30 кг/м². Ожирение у этих пациентов наиболее часто ассоциировалось с женским полом, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, худшим качеством жизни (QoL) и повышением уровня СРБ. Связи ожирения с приемом преднизолона, госпитализациями по неотложным показаниям и хирургическими вмешательствами по поводу ВЗК не выявлено. Ожирение значимо чаще отмечалось у больных ЯК, чем с болезнью Крона.

В исследовании А. Flores и соавторов [16] пришли к выводу, что ожирение является маркером менее тяжелого течения ВЗК. Больные ЯК и БК с избыточной массой тела и ожирением реже оперируются и госпитализируются по поводу ВЗК в

сравнении с пациентами с нормальным/недостаточным весом. Однако P.L. Pringle и другие [50] утверждают, что связи между высоким ИМТ и степенью тяжести заболевания у больных ЯК нет. Целью мета-анализа, проведенного в Китае в 2017 году, была оценка связи ожирения с течением ВЗК [22], исследователи выявили, что ожирение ассоциируется с менее тяжелым течением ЯК и БК, пациенты при сочетании ожирения с ВЗК значительно реже получали гормональную терапию, подвергались хирургическому вмешательству или госпитализировались, чем пациенты без ожирения. Однако не наблюдалось существенных различий в патологии перианальной области, назначении иммунодепрессантов и анти-ФНО-терапии.

Для выяснения патогенетической связи ожирения с ВЗК большой интерес представляют адипокины: лептин и адипонектин. Результаты исследований противоречивы и до сих пор нет единого мнения о том, какую именно они играют роль в патогенезе ВЗК. В ряде работ доказана взаимосвязь уровня адипокинов с тяжестью воспаления при ЯК и БК [39, 54] (рис.2).

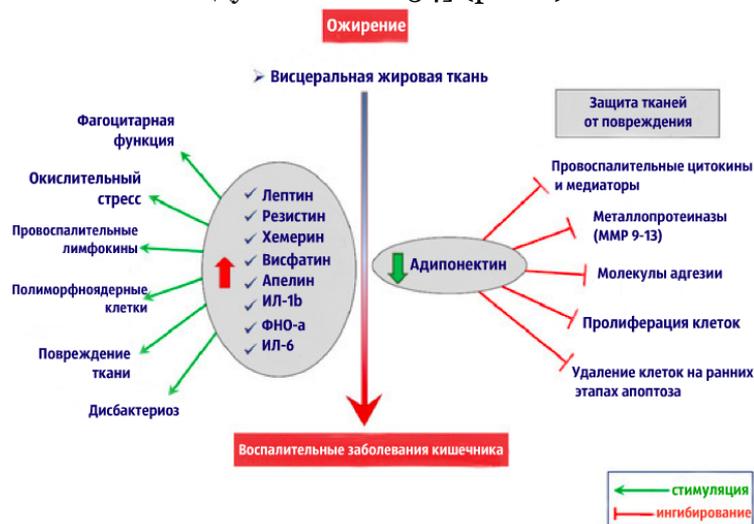


Рисунок 2 - Адипокины в патогенезе ВЗК [11]

К числу одного из ключевых адипокинов относится лептин, открытый в 1994 году группой ученых под руководством Дж. Фридмана. Лептин – это белок, молекулярная масса которого составляет 16 кД, действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе и контролирует массу тела [5]. Первоначально считалось, что лептин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани, однако затем выяснили, что в меньших количествах он экспрессируется в желудочном эпителии, кишечнике, мозге, скелетных мышцах, молочной железе, плаценте. Секреция лептина носит импульсный характер и изменяется в зависимости от времени суток [18]. Некоторыми учеными лептин был предложен в качестве связующего звена между нутритивным статусом человека и состоянием его иммунной функции [17].

Доказано, что циркулирующая концентрация лептина пропорциональна жировой массе. А снижение жировой массы тела или недостаточность питания является причиной вторичного иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям [35]. До недавнего времени такая ассоциация не была очевидна. Однако основываясь на результатах проведенных исследований, можно выдвинуть гипотезу, что низкая концентрация сывороточного лептина повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям за счет снижения Т-хелперного (Th) - клеточного прайминга и прямого воздействия на функцию тимуса [21]. Кроме того, было установлено, что врожденный дефицит лептина ассоциируется с повышенной частотой инфекций [47]. Напротив, стимулирующие Th1 эффекты лептина в последнее время были связаны с повышенной восприимчивостью к экспериментально индуцированным аутоиммунным заболеваниям, например, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, сахарный диабет 1-го типа. Учитывая это, предполагается, что лептин – тот кандидат, который способен

хотя бы частично объяснить рост аутоиммунной патологии в последние десятилетия.

У лиц с ожирением лептин действует как провоспалительный адипокин, понимание его роли в патогенезе ВЗК может повлиять на терапевтическую тактику [55]. Однако результаты клинических исследований, изучающих уровень лептина в сыворотке крови при ВЗК, неоднозначны. В некоторых систематических обзорах не продемонстрировано корреляции между уровнем лептина и тяжестью ВЗК [39, 64]. В других исследованиях установлено, что уровень лептина у больных с обострением ЯК выше [63], чем у больных в период ремиссии и значения лептина положительно коррелируют с сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 β и ФНО- α , но не с тяжестью воспалительного процесса. В других исследованиях были представлены противоположные выводы [25]: уровень лептина был значительно ниже у пациентов с ЯК и БК, чем в контрольной группе. Объяснить столь противоположные сведения можно тем, что в исследованиях участвовало небольшое число пациентов и применялись различные методы контроля и лечения.

Результаты исследования, проведенного в США в 2004 году [56], оказались более убедительными: воспаленный эпителий толстой кишки экспрессирует лептин в просвет кишечника. У больных ЯК и БК уровень лептина в промывной жидкости кишечника оказался в 15 раз выше, чем у здоровых людей. При ректальном введении лептина мышам индуцировалось повреждение эпителия с нейтрофильной инфильтрацией, что, собственно, и представляет собой характерные гистологические находки при остром кишечном воспалении. Исследователи предположили, что в ответ на введение лептина активируется ключевая сигнальная система провоспалительных процессов NF- κ B. Это наблюдение свидетельствует о па-

тофизиологической роли внутрипросветного лептина при ВЗК.

Адипонектин - это адипоцитарно-специфический адипокин, который проявляет противовоспалительное действие. Концентрация адипонектина у лиц с ожирением ниже, чем у людей с нормальным весом (рис.2). Данные об уровне адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК противоречивы. В одних исследованиях выявлено [25], что концентрация адипонектина в сыворотке крови снижается у больных ЯК и БК как в активную, так и в неактивную фазу заболевания. В другом же исследовании [26] выявлено, что у пациентов с ВЗК уровень адипонектина в сыворотке крови повышен, а уровень лептина снижен. Однако в исследовании M. Waluga с соавторами не было выявлено достоверных изменений уровня адипонектина у больных ВЗК по сравнению с группой контроля [65]. В исследовании S. Obeid [45] тяжелый колит у мышей индуцировали введением декстран сульфата натрия. Воспалительный процесс у них сопровождался дефицитом адипонектина, повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6. Важным оказалось то, что при введении адипонектина отмечалось восстановление поврежденной слизистой кишечника, в данной работе представлено подробное морфологическое описание.

Патогенетические аспекты взаимодействия ожирения и ВЗК с точки зрения инсулинорезистентности обусловлены действием гормоноподобных медиаторов - лептином, адипонектином, а также недавно открытыми адипокинами - резистином, васпином и оментин-1 [6, 66]. Развитие гипергликемии и инсулинорезистентности индуцируют окислительный стресс, приводящий к повреждению клеток. Адипонектин, вырабатываемый в основном висцеральными жировыми клетками, играет ключевую роль в регуляции инсулинорезистентности, оказывает супрессивное действие на провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6. В свою очередь, ФНО- α ингибирует

активность тирозинкиназы в рецепторе инсулина, что способствует развитию инсулинорезистентности [20].

Резистин секретируется и экспрессируется в макрофагах, обнаружен в ретикулоэндотелиальной системе. Этот адипокин также способствует развитию ожирения, воспалительной реакции и инсулинорезистентности [7]. Уровень резистина в сыворотке крови больных ВЗК обычно повышен, а при терапии инфликсимабом его уровень снижается [27]. Кроме того, доказано, что резистин модулирует развитие сердечно-сосудистой патологии при ожирении и диабете [23].

Другой адипокин - висфатин, повышается у пациентов с ВЗК [61], наиболее высокая концентрация висфатина обнаруживается в биоптатах толстой кишки пациентов с ВЗК [58]. Корреляция между уровнем висфатина в биоптатах толстой кишки и активностью заболевания у детей, больных ВЗК, отмечена в исследовании A.R. Moschen с соавторами [40].

Васпин - недавно открытый адипокин, обладающий инсулинсенсбилизирующим и противовоспалительным действием [38]. T. Morisaki с соавторами отмечает, что васпин экспрессируется в адипоцитах брыжеечной ткани у больных ВЗК, уровень васпина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК выше, чем в контрольной группе.

Оментин-1, также известный как интелектин-1, был обнаружен не только в висцеральной жировой ткани, но в тонкой и толстой кишке, яичниках и плазме крови [46]. Оментин-1 оказывает противовоспалительное действие и играет важную роль в выработке инсулина.

В эксперименте на мышах S.A. Thaiss и соавторами описано, что гипергликемия является одной из основных причин изменения кишечного барьера путем перепрограммирования транскрипции в клетках кишечного эпителия. Эти изменения приводят к изменению проницаемости кишечного барьера, уменьшению концентрации белков плотных контактов. Изменения целостности интести-

нального барьера приводят к транслокации бактерий и продуктов их метаболизма, а коррекция гипергликемии уменьшала проницаемость барьера. В случае человека гликированный гемоглобин коррелирует с системными инфекциями, поддерживая аналогичную роль гипергликемии в воздействии на кишечный барьер [62].

Известно, что кишечный микробиом играет важную роль в модуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Существует точка зрения [32], что весь микробный состав кишечника можно условно разделить на две группы: микроорганизмы с противовоспалительной и провоспалительной активностью. Грань между ними нечеткая, традиционно мы считаем «полезными» представителей комменсальной (живущей в тесной связи с организмом, не причиняя при этом вреда) микрофлоры, а «вредными» - увеличение количества условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов (патобионтов). Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [12], однако, при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры и становятся патогенными. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [19]. Изменения состава микробиоты кишечника при ожирении, а также при ВЗК, возможно, являются важным патогенетическим звеном, связывающим эти два состояния [48]: происходит уменьшение разнообразия и богатства бактерий, а также уменьшение бактерий с противовоспалительной активностью и появление бактерий патобионтов. В конечном счете, изменения бактериального состава микрофлоры кишечника приводит к изменению его барьерной функции (рис. 1). Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают прямое воздействие на состав микробиом

толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [28, 60].

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes, особенно бутират-продуцирующих бактерий, и Bacteroides, с другой стороны, увеличивается доля провоспалительных бактерий, к которым относятся тип Proteobacteria. Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие уменьшается. В острую фазу ВЗК изменяется кишечная проницаемость и комменсальные бактерии и микробные антигены перемещаются из просвета кишки в подслизистую оболочку, вызывая местное и системное воспаление, активацию иммунных клеток, которые, в свою очередь, высвобождают многочисленные провоспалительные цитокины [14]. Диета с высоким содержанием животного белка приводит к избыточному образованию серы, что влияет не только на состав кишечной микробиоты, но и косвенно на снижение образования муцина. При избыточном употреблении красного мяса сульфатредуцирующие бактерии *Desulfovibrio* выделяют H_2S , который хотя и не повреждает ДНК, но непосредственно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [9]. В исследовании С. Ye [68] с соавторами продемонстрировано, что ожирение усугубляет воспаление в кишечнике и повышает его проницаемость в условиях острого панкреатита. По мнению ученых, лептин участвует в регуляции слизистого барьера кишечника. Исследование проводили на мышах, им инъекционно вводили лептин, далее оценивали проницаемость кишечника, ориентируясь на уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , клаудина-1 и окклюдина.

Заболееваемость и распространенность ВЗК растет параллельно с пандемией

ожирения. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что провоспалительные патогенетические механизмы и изменение микробиоценоза кишечника, связанные с ожирением, являются как предвестниками, так и промоторами многих неинфекционных заболеваний. Вестернизация питания и образ жизни представляются основным фактором ВЗК. Провоспалительные эффекты адипонектинов, вероятно, играют важную роль не только в патогенезе ожирения,

но и в патогенезе аутоиммунных заболеваний вообще и ВЗК в частности. Перед нами возникает вопрос, может ли ожирение инициировать механизмы, которые приводят к ВЗК? Возможно ли то, что избыточная масса тела и ожирение могут повлиять на характер течения, развитие осложнений и лечение ВЗК? Оценка потенциальной связи между особенностями питания в современном обществе, ожирения и возникновения ВЗК представляет большой интерес и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И. и соавт. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 2: 24-27.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутирова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм* 2006; 1: 6-13.
3. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С. и соавт. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив* 2016; 12: 62-68.
4. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкащенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология* 2014; 4: 8-14.
5. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С. Феномен лептинорезистентности у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и различными типами ожирения. *Сибирский научный медицинский журнал* 2016; 2: 79-85.
6. Akbarzadeh S., Nabipour I., Jafari S.M., et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 95: 132-138.
7. Al-Suhaimi E.A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.* 2013; 18: 12.
8. Ananthkrishnan A.N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60: 290-298.
9. Anantharaman K., Hausmann B., Jungbluth S.P., et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME J.* 2018; 12: 1715-1728.
10. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M., Blanchard J.F. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 993-1002.
11. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D., et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules.* 2019; 9: 780.
12. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(12): 887-894.
13. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111: 1448-1454.
14. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 13-27.
15. Ellulu M.S., Patimah I., Khaza'ai H., et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci.* 2017; 13: 851-863.
16. Flores A., Burstein E., Cipher D.J., Feagins L.A. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60: 2436-2445.
17. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol.* 2018; 9: 640.
18. Genser L., Aguanno D., Soula H.A., et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J. Pathol.* 2018; 246: 217-230.
19. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018; 362: 776-780.
20. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-668.
21. Howard J. K., Lord G.M., Matarese G., et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob. mice. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1051-1059.

22. Hu Q., Ren J., Li G., et al. The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 2599–2606.
23. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012; 165: 622–632.
24. Jensen C.B., Angquist L.H., Mendall M.A., et al. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113: 694–701.
25. Kahraman R., Calhan T., Sahin A., et al. Are adipocytokines inflammatory or metabolic mediators in patients with inflammatory bowel disease? *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 1295–1301.
26. Karmiris K., Koutroubakis I.E., Xidakis C., et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 100–105.
27. Karmiris K., Koutroubakis I.E., Xidakis C., et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 19: 789–794.
28. Khalili H., Chan S.S.M., Lochhead P., et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15: 525–535.
29. Kiloski N., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 165–173.
30. Kinlen D., Cody D., O’Shea D. Complications of obesity. *QJM.* 2018; 7: 437–443.
31. Kredel L.I., Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation—visceral obesity and creeping fat. *Front. Immunol.* 2014; 5: 462.
32. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol.* 2018; 44: 34–40.
33. Lanthier N., Leclercq I.A. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28: 545–558.
34. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* 2016; 8: 794–798.
35. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897–901.
36. Lynn A.M., Harmsen W.S., Aniwani S., et al. Su1855-prevalence of obesity and influence on phenotype within a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2018; 154: S-608.
37. Melinder C., Hiyoshi A., Hussein O., et al. Physical fitness in adolescence and subsequent inflammatory bowel disease risk. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015; 6: E121.
38. Morisaki T., Takeshima F., Fukuda H., et al. High serum vaspin concentrations in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59: 315–321.
39. Morshedzadeh N., Rahimlou M., Asadzadeh Aghdaei H., et al. Association between adipokines levels with inflammatory bowel disease (IBD): systematic reviews. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62: 3280–3286.
40. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178: 1748–1758.
41. Nam S.Y. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. *Gut Liver* 2017; 11: 323–334.
42. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 9945: 766–781.
43. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769–2778.
44. Ng S.C., Zeng Z., Niewiadomski O., et al. Early course of inflammatory bowel disease in a population-based inception cohort study from 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology* 2016; 150: 86–95.
45. Obeid S., Wankell M., Charrez B., et al. Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response. *J Biol Chem.* 2017; 292: 6569–6582.
46. Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25: 348–355.
47. Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3686–3695.
48. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014; 16: 1024–1033.
49. Ponder A., Long M.D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 237–247.
50. Pringle P.L., Stewart K.O., Peloquin J.M., et al. Body mass index, genetic susceptibility and risk of complications among individuals with Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 2304–2310.

51. Racine A., Carbonnel F., Chan S.S.M., et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 345–354.
52. Rosenwald M., Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte.* 2014; 3: 4–9.
53. Seminerio J.L., Koutroubakis I.E., Ramos-Rivers C., et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 2857–2863.
54. Singh S., Proudfoot J., Xu R., Sandborn W.J. Impact of obesity on short- and intermediate-term outcomes in inflammatory bowel diseases: pooled analysis of placebo arms of Infliximab clinical trials. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 2278–2284.
55. Singh U.P., Singh N.P., Guan H., et al. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33: 23–33.
56. Sitaraman S., Liu X., Charrier L., et al. Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. *FASEB J.* 2004; 18: 696–698.
57. Snekvik I., Smith C.H., Nilsen T.I.L., et al. Obesity, waist circumference, weight change and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study. *J. Investig. Dermatol.* 2017; 137: 2484–2490.
58. Starr A.E., Deeke S.A., Ning Z., et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC. *Gut* 2017; 66: 1573–1583.
59. Steed H., Walsh S., Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes. Facts* 2009; 2: 370–372.
60. Szilagy A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin. J. Gastroenterol.* 2020; 13: 139–152.
61. Terzoudis S., Malliaraki N., Damilakis J., et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28: 814–819.
62. Thaiss C.A., Levy M., Grosheva I., et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science* 2018; 359(6382): 1376–1383.
63. Tuzun A., Uygun A., Yesilova Z., et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19: 429–432.
64. Valentini L., Wirth, E.K., Schweizer U., et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009; 25: 172–181.
65. Waluga M., Hartleb M., Boryczka G., et al. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 6912–6917.
66. Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y., et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr. Physiol.* 2017; 7: 765–781.
67. Yazdanbakhsh M., van den Biggelaar A., Maizels R.M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001; 22: 372–377.
68. Ye C., Wang R., Wang M. et al. Leptin alleviates intestinal mucosal barrier injury and inflammation in obese mice with acute pancreatitis. *Int. J. Obes.* 2018; 42: 1471–1479.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – НОВЫЕ ДАННЫЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Артамонова О.А.¹, Проданчук Е.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Проданчук Евгений Гариславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644092, г. Омск, ул. Перелета, 3, akusher_omsk@mail.ru

Резюме

Сегодня доказано, что хронический эндометрит и лежащий в его основе комплекс морфофункциональных изменений эндометрия является причиной ключевых проблем акушерства и гинекологии, реализующихся в нарушении менструального цикла, бесплодии, невынашивании беременности, неудачах ЭКО. Имеющиеся данные о патогенезе заболевания и способы лечения не могут полностью удовлетворить клиницистов. В данном обзоре представлены новые сведения о регуляторной роли генов семейства NOX, липополисахаридов и инфламмасом в развитии хронического эндометрита, рассмотрены инновационные методы терапии хронического эндометрита, которые показали свою эффективность.

Ключевые слова: хронический эндометрит, НОХА, инфламмосомы, катехоламины.

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит комплекс морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению циклической трансформации и рецептивности ткани [8, 21]. Распространенность ХЭ в общей популяции составляет 10-11%, а среди пациенток с рецидивирующим невынашиванием беременности достигает 42% [15, 17]. В ходе исследований, проведенных под руководством проф. В.Е. Радзинского, было выяснено, что пик заболеваемости ХЭ приходится на возраст 20–24 года [7]. Опираясь на данные предшествующих исследований, можно сказать, что ХЭ сильно «помолодел», это дополнительно повышает риск бесплодия и перинатальных потерь [8]. Предложенные ранее методы восстановления функций эндометрия не имеют высокой результативности, поэтому поиск новых решений стал одной из приоритетных задач с мультидисциплинарным подходом.

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается отрицательный естественный прирост населения, что требует создания комплекса медицинских мероприятий по улучшению социально-демографической ситуации. В этом контексте решение проблемы терапии ХЭ является объектом пристального внимания ученых, пытающихся найти способ восстановления фертильности и решение репродуктивных задач при данной патологии.

По ранее имеющимся данным, ХЭ является результатом неадекватной терапии острого эндометрита [5]. Также известно, что возникновению хронического воспаления способствуют неоднократные выскабливания слизистой оболочки матки, остатки шовного материала после выполнения оперативных вмешательств на матке, использование внутриматочной контрацепции, дисбиоз влагалища, наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, и соматических заболеваний воспалительной природы

[4, 10]. Длительное нахождение в полости матки инородного тела влечет за собой тяжелые изменения эндометрия, которые могут явиться причиной бесплодия [2, 6]. В роли инфекционного агента чаще выступают представители условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus* spp. 27 %, *E. coli* 11 %, *Enterococcus faecalis* 14 % и *Ureaplasma urealyticum* 11 %), а также специфические микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis* 2,7 % и *Neisseria gonorrhoeae*) [17]. Сегодня считается доказанным, что присутствие повреждающего микробного компонента не является обязательным условием развития ХЭ [2]. Дисбиоз влагалища как этиологический фактор ХЭ достоверно не признан, в связи с чем трудно доказать интересующую современную науку причинно-следственную связь [18, 25]. Тяжесть воспаления при ХЭ зависит от многих факторов, в числе которых вирулентность штамма возбудителя, активность врожденного иммунитета и общее состояние женщины [16]. Продолжительное течение воспалительного процесса влечет за собой разрушение экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии и изменение его ангиоархитектоники, что приводит к ишемии [6]. Каскад патологических изменений в эндометрии нарушает его главную функцию, что препятствует установлению связи между слизистой оболочкой матки и эмбрионом.

Ранее считалось, что ХЭ клинически проявляется нарушением менструальной функции по типу обильных, иногда длительных, месячных или гипоменструального синдрома. Однако сейчас клиницисты все чаще отмечают бессимптомный или малосимптомный характер течения ХЭ с аномальными маточными кровотечениями и кровянистыми выделениями из влагалища, болями внизу живота и менструальной дисфункцией, а также диспареунией [31]. Именно бессимптомное течение заболевания определяет позднюю диагностику и, следовательно, ограничения фертильности.

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ считалось морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия [3], но гистологические проявления эндометрита слабо коррелируют с успехами в реализации репродуктивной функции [15]. Не так давно считалось необходимым выждать три выкидыша для начала полного обследования, но по последним данным, риск третьего выкидыша после двух последовательных гравидарных потерь составляет 24-29 % и аналогичен или немного ниже риска после трех потерь беременности – 31-33 %, что является показанием для детального обследования женщины на более раннем этапе [28]. На сегодняшний день главным методом диагностики остается морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия при проведении биопсии на 7-10 день цикла. Определяющим критерием постановки диагноза считается значение индекса плотности стромальных плазмочитов эндометрия (ESPDI) более или равное 0,25 [14].

Эталонном лечении ХЭ ранее считалось назначение антибиотикотерапии с учетом резистентности возбудителя и тяжести воспаления, а также средств, направленных на терапию сопутствующих заболеваний: седативные, десенсибилизирующие препараты, витамины. Такая терапия эффективно купирует воспаление, но функцию эндометрия восстановить не способна, что не устраивает пациентов и клиницистов. В связи с продолжением изучения патоморфологии ХЭ стали известны другие звенья патогенеза данного заболевания, воздействие на которые открывает новые перспективы и возможности результативного лечения.

В циклической трансформации эндометрия участвуют ткане- и органоспецифические продукты, регулируемые структурными генами (slaves genes). Последние, в свою очередь, подчиняются «генам-господам» (master genes или гомеозисные гены), к которым принадлежат гены семейства НОХ. Практическую значимость имеют гены семейства НОХА,

активность которых прямо пропорциональна росту эндометрия, его циклической трансформации, децидуализации и рецептивности. Любые нарушения в функционировании данных генов вызывают структурные и функциональные изменения в эндометрии. В настоящее время установлено, что эпигенетическая корректировка мутаций генов семейства НОХА (НОХА10 и НОХА11) с целью устранения нарушений фертильности практически невозможна. В исследовании, проведенном китайскими учеными в 2019 году, был изучен механизм, нарушающий работу генов НОХА10. Как оказалось, кальпаин-7 (CAPN7), представитель кальций-зависимого семейства цистеиновых протеаз, индуцирует деградацию НОХА10, что нарушает имплантацию эмбриона в эндометрий [12]. Поиск метода влияния на кальпаин-7 даст новые возможности в лечении ХЭ.

Исследователи из Йельской школы медицины в 2019 году установили зависимость нарушения функции эндометрия и уровня липополисахаридов в крови: липополисахариды в избыточном количестве нарушают процессы децидуализации стромальных клеток эндометрия и имплантации [20, 24]. Также установлена роль фактора теплового шока (HSF), синтезирующего высокоактивные белки: увеличение активности HSF влечет снижение рецептивности эндометрия [19]. К сожалению, на сегодняшний день многие молекулярные механизмы воспаления недостаточно изучены для возможности применения патогенетической терапии. В связи с углубленным исследованием иммунных механизмов, кардинально влияющих на хронизацию воспаления, был открыт новый компонент цепи воспалительных реакций – инфламмосомы. Роль инфламмосом заключается в иницировании провоспалительного ответа на внедрение в организм патогенов, а также на аутовоспалительные, метаболические и нейродегенеративные заболевания [23]. Сборка инфламмосомных комплексов происходит в ответ на сигналы, поступающие от клетки при внедрении

патогена. Одними из триггеров для активации синтеза инфламмасомных комплексов являются гликозилирование, аденилирование и дезамидирование различных аминокислотных остатков бактериальными токсинами [27]. Рецепторы инфламмасом распознают начавшиеся в инфицированной клетке изменения, после чего инфламмасы стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, уничтожающих патоген. Жизненный цикл инфламмасом чрезвычайно короток, что предотвращает сверхмерно сильный иммунный ответ, способный повредить здоровые ткани организма. Мутации в генах, кодирующих компоненты инфламмасы, нарушают правильное течение иммунного ответа, способствуя переходу острого воспалительного процесса в хронический [22]. Изучение методов воздействия на неверно функционирующие инфламмасы – инновационный подход к терапии, способный существенно снизить уровень заболеваемости ХЭ.

В настоящее время препараты, блокирующие сборку инфламмасомных комплексов или ускоряющие их дезинтеграцию, уже существуют. Так, катехоламины зеленого чая («эпигаллат») тормозят активность инфламмасом и повышают эффективность антибиотиков, помимо собственного противомикробного эффекта [30]. В исследовании проф. В.Е. Радзинского комплексная терапия антибактериальными препаратами и «эпигаллатом» (цефтриаксон 1,0 внутримышечно один раз в сутки в течение 7-10 дней и «эпигаллат» по две капсулы трижды в день на протяжении одного месяца) привела к уменьшению клинических симптомов ХЭ (вплоть до ремиссии), обеспечила положительную динамику эхографической картины эндометрия и нормализовала микробиоценоз вагинальный микробиоценоз [7]. Необходимо отметить, что в указанном исследовании доза «эпигаллата» не соответствовала инструкции к применению препарата, что диктует необходимость продолжения подобного рода исследований.

В текущем году под руководством Анны Ланге Консигли итальянскими учеными была выдвинута гипотеза: использование микровезикул амниотического геноза способствует регенерации поврежденного эндометрия. В результате эксперимента на животных, имеющих ХЭ, искусственное оплодотворение прошло успешно. Вероятно, микровезикулы амниотического геноза способствовали восстановлению поврежденного эндометрия, что объясняет успешную имплантацию эмбриона [13], однако эта гипотеза требует дальнейшего тщательного изучения. Также в начале 2020 года А.Е. Терсоглио и соавторы провели исследование, целью которого была оценка изменений поврежденного эндометрия после переноса мезенхимальных стволовых клеток эндометрия. Оказалось, что внедрение субэндометриальных стволовых клеток приводит к значительному увеличению толщины эндометрия, что повышает шансы на успешную имплантацию эмбриона у пациенток с ХЭ [29]. К сожалению, практическое применение многих недавно обнаруженных сведений о хроническом эндометрите пока ограничено.

Сейчас лечение ХЭ представляет собой «этапность», где каждый шаг преследует определенную цель. Первый этап – этиотропное лечение с учетом антибиотикорезистентности возбудителя. Второй этап лечения – восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения вторичных повреждений и обеспечения регенерации. Согласно рекомендациям, в программу лечения ХЭ необходимо включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности. Поскольку для ХЭ характерны структурные изменения эндометрия, заключающиеся в присутствии очагов фиброза, полипоза и атрофии, наблюдается полная или частичная утрата восприимчивости эндометрия к прогестерону [1]. Целесообразность назначения гормональных препара-

ратов спорна, однако в случае гипофункции яичников или ановуляции при толщине эндометрия менее 8 мм на 21-24 день цикла (по результатам УЗИ) показана циклическая терапия эстрогеном и прогестероном. Пероральный прием дигидрогестерона хорошо зарекомендовал себя, показав в недавних исследованиях низкий процент побочных эффектов и высокий комплаенс пациентов [9, 11].

Таким образом, хотя ХЭ долгие годы является объектом пристального внимания, имеющиеся данные о патогенезе заболевания, методы диагностики и способы лечения не могут полностью удовлетворить клиницистов. Необходимо признать, что предложенное ранее понимание ХЭ как результат неадекватной терапии острого эндометрита и проводимые меры по восстановлению функций эндометрия на практике не имеют высокой результативности. Сегодня стало известно о новом компоненте цепи воспалительных реакций – инфламмомах, их роль в инициировании провоспалительного ответа заключается в нарушении типичных иммунных реакций организма и переходе острого воспалительного процесса в хронический. В то же время доказано, что в циклической трансформации эндометрия участвуют ткане- и органоспецифические про-

дукты, регулируемые структурными генами (slaves genes и master genes), принадлежащими к семейству НОХА. Установлено, что представитель кальций-зависимого семейства цистеиновых протеаз, кальпаин-7 (CAPN7), индуцирует деградацию НОХА10, что нарушает имплантацию эмбриона, а избыточное количество липополисахаридов повреждает процесс децидуализации стромальных клеток эндометрия. Таким образом, поиск новых методов терапии открывает большие возможности в лечении невынашивания беременности и ХЭ. К сожалению, на сегодняшний день возможности влияния на указанные звенья патогенеза ХЭ с применением инновационных программ терапии, подразумевающих использование мезенхимальных стволовых клеток и микровезикул амниотического генеза, ограничены. На этом фоне оптимистичные результаты представлены в последних отечественных исследованиях, где показана положительная роль комплексной противовоспалительной терапии цефалоспорином III поколения и «эпигаллатом», что привело к уменьшению клинических симптомов ХЭ, вплоть до стойкой ремиссии, и увеличило частоту наступления беременности с 19,7 % до 42,6 %, снизив удельный вес невынашивания беременности с 73,1 % до 67 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2019; 9: 51-55.
2. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2017; 2: 56-62.
3. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2020. с. 128.
4. Путинцева О.Г., Вережкина Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: учебное пособие. Амурская государственная медицинская академия: Благовещенск; 2017. с. 202
5. Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И., Артюнян Н.А. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии. *Гинекология* 2019; 1: 14-18.
6. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет* 2018; 7: 46-49.
7. Радзинский В.Е. и соавт. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения

- фертильности: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. с. 24.
8. Можейко Л.Ф. и соавт. Хронический эндометрит как этиологический фактор женского бесплодия. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2017; 3: 10-13.
 9. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2015; 4.
 10. Bartoš V., Doboszová J, Sudek M. Actinomycotic Endomyometritis Associated with a Long-Term Use of Intrauterine Device Lasting for 42 Years. Acta Medica (Hradec Kralove) 2019; 1: 35-38.
 11. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 1: 121.
 12. Yan Q. et al. Calpain7 impairs embryo implantation by downregulating β 3-integrin expression via degradation of HOXA10. Cell Death Dis. 2018; 3: 291.
 13. Lange-Consiglio A. et al. Case Report: Use of Amniotic Microvesicles for Regenerative Medicine Treatment of a Mare With Chronic Endometritis. Front Vet Sci. 2020; 7: 347.
 14. Kitaya K. et al. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 34-37.
 15. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 4: 185-192.
 16. Petrov Yu.A., Kupina A.D. Chronic endometritis: current treatment and rehabilitation options. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences 2020; 7: 693-697.
 17. Puente E. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. Int. J. Fertil. Steril. 2020; 4: 250-256.
 18. Mlodzik N. et al. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? Ginekol. Pol. 2020; 1: 45-48.
 19. Wang W.J. et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. Reprod Biol Endocrinol. 2019; 1: 2.
 20. Zheng X. et al. Gene Expression Signatures Can Aid Diagnosis of Sexually Transmitted Infection-Induced Endometritis in Women Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: P. 307.
 21. Kuroda K. et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. Immun. Inflamm. Dis. 2020; 10: 1002. Online ahead of print.
 22. Malik A., Kanneganti T.D. Inflammasome activation and assembly at a glance. J. Cell. Sci. 2017; 23: 3955-3963.
 23. Man S.M., Kanneganti T.D. Regulation of inflammasome activation. Immunol. Rev. 2015; 1: 6-21.
 24. Moustafa S., Joseph D.N., Taylor R.N., Whirlidge S. New models of lipopolysaccharide-induced implantation loss reveal insights into the inflammatory response. Am. J. Reprod. Immunol. 2019; 2: 13-15.
 25. Molina N.M. et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecules 2020; 4: 593.
 26. Nilsson W., Mikhael S., Kaplan J. Chronic Pelvic Pain and Infertility Resulting from Unrecognized Retained Laminaria. Case Rep Obstet Gynecol. 2017; 2017: 63-65.
 27. Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. Cell 2016; 4: 792-800.
 28. El Hachem H. et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. Int. J. Womens Health 2017; 9: 331-345.
 29. Tersoglio A.E. et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. JBRA Assist Reprod. 2020; 22: 118-127.
 30. Reygaert W.C. Green Tea Catechins: Their Use in Treating and Preventing Infectious Diseases. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 55-59.
 31. Sfakianoudis K. et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. In Vivo 2019; 2: 515-521.

ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Исимбаева А.А.¹, Набока М.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1, osmaoncology@gmail.com

Резюме

В обзоре освещается проблема трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) как самого агрессивно протекающего, гетерогенного и самого изучаемого подтипа опухолей молочной железы. Представлены последние данные о молекулярных характеристиках ТНРМЖ, его микроокружении и их прогностическом значении. Проведен анализ существующих классификаций ТНРМЖ с оценкой их применения в клинической практике. В обзоре также уделяется внимание имеющимся терапевтическим опциям, обсуждаются возможности таргетного воздействия на ключевые молекулярные механизмы канцерогенеза. Представлена информация о недавно достигнутых успехах в клинических испытаниях новых терапевтических агентов.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, микроокружение опухоли, ингибиторы PARP, таргетная терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных видов опухолей, но вместе с тем он отличается своей высокой молекулярно-биологической гетерогенностью. РМЖ занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно регистрируются около 1,4 млн новых случаев РМЖ, таким образом, по частоте возникновения он уступает только раку легкого (1,6 млн случаев в год). Ежедневно в мире регистрируется 3836 новых случаев РМЖ (то есть 2,7 случая каждую минуту!) и 1255 человек умирают от этой патологии. В нашей стране около 30 % впервые выявленных случаев приходится на долю III и IV стадий заболевания. Для сравнения: в США метастатическую болезнь на момент установления диагноза имеют около 6 % пациентов [4]. Пятилетняя выживаемость в группе пациентов с впервые диагностированным РМЖ на III-IV стадиях составляет 21 % [13]. По данным национального института рака (NCI) США, в 2020 году зарегистрировано 276480 новых случаев РМЖ, а количество смертей составило 42170. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15-20 % всех случаев РМЖ и является прогностически наименее благоприятным его подтипом. ТНРМЖ – наиболее изучаемый подтип РМЖ в последние годы. При данном фенотипе опухоли отсутствует либо отмечается крайне низкая экспрессия (менее 1 %) рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2neu), что определяет трудности подбора таргетной терапии [1]. ТНРМЖ ассоциируется с дебютом в более молодом возрасте и со склонностью к крайне агрессивному течению, что связано с его высоким потенциалом к раннему метастазированию и рецидивированию [2]. ТНРМЖ чаще диагностируется у женщин моложе 50 лет, в отличие от других подтипов РМЖ, которые возникают в основном у лиц в возрасте 60 лет и старше.

Наиболее частым является метастазирование в головной мозг и легкие. Общая продолжительность жизни пациентов с ТНРМЖ и метастатическим поражением головного мозга ниже по сравнению с больными другими подтипами РМЖ и метастазами в головном мозге (26 и 49 месяцев соответственно) [9,11]. Риск метастазирования в легкие и печень у пациентов с ТНРМЖ выше, чем при других вариантах РМЖ (4,41 и 2,13 соответственно) [3]. Рецидив заболевания развивается, как правило, в течение первых трех лет после лечения [30].

Гистологические особенности ТНРМЖ. По гистологическим характеристикам большая часть ТНРМЖ относится к 3-й степени злокачественности (Grade 3), характеризующейся низкой дифференцировкой клеток, составляющих опухолевую массу [17]. Преобладание в опухоли базальноклеточных структур первоначально неверно трактовалось учеными, и ТНРМЖ приравнивали к базальноклеточному РМЖ. Однако при дальнейшем изучении морфологической структуры опухоли, стало понятным, что около 21 % ТНРМЖ не являются базальноподобными, и 31% базальноподобных опухолей не относятся к ТНРМЖ. Так, среди трижды отрицательных опухолей молочной железы встречаются низкодифференцированная протоковая карцинома, дольковый рак, рак с атипичными медуллярными структурами и ряд редких подвидов РМЖ [3].

Молекулярно-генетические характеристики ТНРМЖ.

Геномные, транскриптомные, протеомные и эпигеномные характеристики опухолевых клеток, а также новые знания о микроокружении опухоли, расширили представления о ТНРМЖ. ТНРМЖ – это гетерогенная группа опухолей, в которых мутационная нагрузка представлена в различных количествах и соотношениях (таблица 1) [27, 35].

Таблица 1. Прогностические биомаркеры при ТНРМЖ

Молекулярные биомаркеры	% экспрессии/мутации при ТНРМЖ	Основная функция	Прогностическое значение
Ген TP53	75-80 %	Апоптоз	Низкая экспрессия генов, связанная с миссенс-мутациями TP53 коррелирует с худшим прогнозом
Ki-67	45-53 %	Клеточная пролиферация	Высокий индекс и повышенная экспрессия коррелируют с низкой безрецидивной выживаемостью (БРВ) и общей выживаемостью (ОВ)
c-KIT	50 %	Клеточная трансформация и дифференцировка	Предиктор низкой выживаемости
VEGF	32-62 %	Ангиогенез	Высокие значения ассоциируются с прогрессированием заболевания и ранним метастазированием
Сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ/mTOR	25 %	Клеточная пролиферация	Возможная мишень для таргетной терапии
PTEN	25 %	Онкосупрессор, регулирует путь PI3K/АКТ/mTOR	Мутация или потеря приводит к активации PI3K/АКТ/mTOR
Белок PD-L1	15-30 %	Уклонение опухоли от иммунного надзора	Высокая экспрессия коррелирует с эффективностью ингибиторов контрольных точек
EGFR	13-78 %	Клеточный рост	Повышенная экспрессия ассоциируется с низкой БРВ
Гены BRCA1 и BRCA2	14-20 %	Репарация двухцепочечных разрывов ДНК	Коррелирует с высокой БРВ
AR (рецептор андрогена)	10-55 %	Клеточная пролиферация и дифференцировка	Повышенная экспрессия ассоциируется с высокой БРВ и химиорезистентностью
Сигнальный путь Notch	10 %	Клеточная пролиферация и дифференцировка	Возможная мишень для таргетной терапии
MYC	10 %	Пролиферация, дифференцировка и выживаемость клеток	Гиперэкспрессия коррелирует с агрессивным течением

Около 70% диагностированных случаев РМЖ с BRCA1 мутацией являются трижды отрицательными. Мутация в гене BRCA в 30-40 % случаев ассоциируется с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК (HRD), что обуславливает нарушение процессов репарации ДНК. Это явление также называется BRCAness и положительный HRD-статус связан с высоким ответом на терапию ДНК-повреждающими агентами [10]. Известно, что до 12 % ТНРМЖ несут низкую мутационную нагрузку и не содержат мутаций в из-

вестных генах-драйверах, что дополнительно подчеркивает гетерогенность мутационного ландшафта ТНРМЖ [34]. Некоторые ученые считают, что ТНРМЖ – это искусственно созданная группа опухолей, не имеющих ничего общего, кроме отсутствия трех основных терапевтических мишеней. К данному моменту в попытках как-то упорядочить эту гетерогенность создано несколько классификаторов ТНРМЖ. В 2011 году Lehmann и соавторы провели анализ генной экспрессии более 500 тройных негативных опухолей и выделили 7 уникальных подтипов ТНРМЖ:

базальноподобный подтип 1 (BL 1), базальноподобный подтип 2 (BL 2), иммуномодуляторный подтип (IM), мезенхимальный подтип (M), мезенхимальный STEM-like подтип (MSL), люминальный AR (androgen receptor) подтип (LAR), неклассифицируемый подтип (UNS). Данная классификация отражает молекулярные различия подтипов ТНРМЖ [12].

Базальноподобный подтип (50-75 % диагностируемых случаев ТНРМЖ) характеризуется высоким индексом Ki67, повышенной экспрессией EGFR, c-Kit, мутациями в генах TP53, BRCA. Клетки данного подтипа способны экспрессировать цитокератины 5, 6 и 17, что характерно для базального эпителия кожи и дыхательных путей [9]. Интересно, что подтипы BL1 и BL2 гетерогенны по своим характеристикам, и это подтверждает неоднородность исходного базальноподобного подтипа. При подтипе BL1 наиболее часто встречается высокий коэффициент амплификации MYC и делеции в PTEN и RB1. Подтип BL2 характеризуется высокой экспрессией факторов роста [39].

При подтипе IM отмечается высокая экспрессия генов, отвечающих за обработку и презентацию антигенов, цитокиновую сигнализацию (JAK / STAT, TNF, и NFkB) и иммунную сигнализацию (путь TN1/TN2, путь NK-клеток, сигнальный путь В-клеточного рецептора). Ингибирование иммунологических «контрольных точек» является перспективным и изучаемым направлением терапии данного подтипа [16].

В мезенхимальноподобных подтипах M и MSL обнаруживаются схожие профили экспрессии генов, ассоциированных с клеточной подвижностью (Rho-зависимый путь), дифференцировкой (Wnt-путь, ALK-путь) и эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) клеток. Подтип MSL отличается выраженной экспрессией генов, связанных с ангиогенезом (VEGFR2), активацией сигнального пути Notch и низкой экспрессией клаудина [36].

Клетки люминального/андрогенрецепторного (LAR) подтипа (около 16 % случаев ТНРМЖ) демонстрирует повышенную экспрессию рецептора андрогенов. Опухоли LAR обогащены мутациями в PIK3CA (55 %) и AKT1 (3 %) [16]. Подтип LAR ассоциируется с лучшим прогнозом, плохой чувствительностью к химиотерапии и более низкой частотой полных патологических регрессий (pCR) после неoadъювантного лечения. По результатам исследования S. Loibl и соавторов в андроген-положительных опухолях частота pCR составляла 12,8 % по сравнению с 25,4 % в андроген-отрицательных опухолях ($P < 0,0001$). Клинические данные свидетельствуют о роли антиандрогенных препаратов (бикалутамид, энзалутамид), предлагая интересную альтернативу химиотерапии при данном подтипе ТНРМЖ [26].

В ретроспективном анализе пациентов с ТНРМЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию, деление на данные семь подтипов показало прогностическую значимость в отношении частоты pCR. Максимальные показатели ответа достигаются у пациентов с BL1 и минимальные значения отмечаются при подтипах BL2, LAR и M. Однако в отношении показателей выживаемости польза данной классификации не доказана [22].

В 2015 году Burstein et al. пересмотрели данную классификацию и выделили четыре основных подтипа ТНРМЖ: люминальный андроген-рецепторный (LAR), мезенхимальный (MES), базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS), базальноподобный иммуноактивированный (BLIA). Данные подтипы значительно различаются не только по прогнозу и ответу на химиотерапию, но и по начальным проявлениям и срокам рецидивирования. Подтип BLIS характеризуется наихудшим прогнозом, а BLIA – наилучшим по беспрогрессивной ($p=0,042$ и $0,041$, соответственно) и безрецидивной ($p=0,039$ и $0,029$ соответственно) выживаемости [33]. Поражение регионарных лимфоузлов и метастазирование в кости чаще встречается при LAR

подтипе, а метастазирование в легкие характерно для подтипа MES. Подобно классификации с семью подтипами, ответ на неоадьювантную химиотерапию (схемы на основе платины и таксана) достоверно различается в зависимости от подтипа ($P = 0,027$), причем самые высокие и самые низкие уровни pCR зарегистрированы в BL1A (65,6 %) и LAR (21,4 %) соответственно [22].

Главное ограничение классификаторов, созданных на основе исследования всей опухолевой массы, заключается в неспособности различить опухолевые и стромальные клетки, следовательно, выделить достоверно клинически различимые подтипы. Таким образом, в широкое применение должны войти методы, с помощью которых не составит труда найти различия между опухолью и ее микроокружением [38].

Высокая частота встречаемости ТНРМЖ среди женщин репродуктивного возраста, его агрессивное течение и молекулярно-биологическая гетерогенность подчеркивают необходимость изучения этих опухолей с целью совершенствования вариантов лечения данной группы пациентов. На сегодняшний день терапевтические опции в отношении ТНРМЖ ограничены. Химиотерапия (ХТ) до недавнего времени являлась основным и единственным вариантом лечения. Активно ведутся поиски мишеней для таргетных препаратов, существующие целевые агенты проходят доклинические и клинические испытания [19]. Одним из многообещающих направлений является изучение микроокружения опухоли, например, иммунными клетками [5].

Пациенты с ранними стадиями заболевания имеют хорошие показатели выживаемости на фоне ХТ, однако медиана ОВ у пациентов с развившейся метастатической болезнью на фоне существующих вариантов терапии составляет от 14 до 18 месяцев [3].

Химиотерапия

Основная цель химиотерапии – достижение полной патоморфологической регрессии. По результатам исследования

ESOG 1199, был определен «стандартный» режим нео-/адьювантной ХТ, содержащий препараты антрациклинового ряда и таксаны. Причем, как выяснилось, назначение паклитаксела по схеме один раз в три недели увеличивает безрецидивную выживаемость [28]. На фоне данной схемы при анализе 12 исследований ($N=11955$), pCR составила 33,6 %. Мета-анализ восьми рандомизированных исследований показал, что применение дозо-уплотненных режимов приводит к снижению риска смерти на 20 %, а у больных в премепаузе на 35 %. Мета-анализ EBC2G 26 рандомизированных нео-/адьювантных исследований ($N=37298$) показал, что дозо-уплотненные режимы снижают риск рецидива на 16 % [15]. Немецкое рандомизированное исследование IIb фазы GeparSixto показало, что добавление карбоплатина к ХТ таксанами и антрациклинами увеличивает pCR с 37 % до 53 % ($p=0,005$). Важно, что наилучшим образом на добавление карбоплатина реагирует BL1 подтип – pCR=80 %. В то время как наиболее химиорезистентным является LAR подтип – pCR=14,3 % [14].

Иммунотерапия

В литературе появляется все больше данных о значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) в прогнозе заболевания и корреляции их с ответом на ингибиторы контрольных точек при ТНРМЖ [29, 37].

Повышенная экспрессия маркеров уклонения опухоли от иммунного надзора (лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) при ТНРМЖ стало причиной клинических испытаний ингибиторов иммунных контрольных точек в монотерапии и в сочетании с химиотерапией у данных пациентов [8]. В исследовании IMpassion031 у пациенток с ранним ТНРМЖ проводили сравнение неоадьювантной терапии наб-паклитакселом и АС (доксорубин+циклофосфамид) с или без добавления ингибитора PD-L1 – атезолизумаба. По результатам частота полных патоморфологических

регрессий в группе атезолизумаба составила 57,6 %, а в группе, не получавшей его, - 41,1 % [20]. На ASCO 2019 были представлены результаты исследования III фазы IMpassion130, в котором в качестве первой линии терапии пациентам с метастатическим ТНРМЖ назначался атезолизумаб и наб-паклитаксел или плацебо и наб-паклитаксел. Медиана ОВ у пациентов с PD-L1-положительным статусом на фоне терапии атезолизумабом в сочетании с наб-паклитакселем составила 25 месяцев, а в группе, получавшей плацебо и наб-паклитаксел, – 18 месяцев. На конгрессе ESMO 2020 отметили, что этих данных пока недостаточно для изменения клинических рекомендаций, но за 2-3 года ситуация может измениться [24].

Возможности таргетной терапии

Как уже было сказано, большинство соматических мутаций при ТНРМЖ возникают в генах-супрессорах опухоли (TP53, RB1 и PTEN), на которые до сих пор нет успешных таргетных терапевтических агентов.

Известно, что опухоль богата кровеносными сосудами благодаря неоангиогенезу, и ТНРМЖ не является исключением. Этот факт подвигнул ученых на исследование эффективности ингибитора эндотелиального фактора роста (VEGF) бевацизумаба у пациентов с ТНРМЖ. В исследовании GeparQuinto, проведенном В. Gerber, Н. Eidtmann, М. Rezaи и их соавторами пациентки были разделены на две группы, одна из которых получала бевацизумаб в комбинации с антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией в качестве неoadъювантного лечения, другая – только ХТ. Частота pCR в группе бевацизумаба составила 39,3 % против 27,9 % в группе ХТ [21]. В исследовании E2100 часть пациенток с метастатическим ТНРМЖ в качестве первой линии терапии получала паклитаксел, другая часть – паклитаксел в комбинации с бевацизумабом. Продолжительность жизни до прогрессирования в группе комбинированной терапии составила

10,6 месяцев, против 5,3 месяцев в группе монотерапии паклитакселем [31].

Интересным направлением в развитии таргетной терапии при раннем метастатическом ТНРМЖ является изучение ингибиторов поли-(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP). PARP1 выполняет функцию «сенсора» разрывов ДНК и экспрессируется в большинстве случаев РМЖ, в том числе и при ТНРМЖ, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Имеются сообщения об успешном применении низкомолекулярного активного ингибитора PARP – велипариба. В рандомизированном исследовании III фазы BrighTNess сравнивалась эффективность добавления велипариба к паклитакселу и карбоплатину у 634 пациенток с ТНРМЖ. Полная патоморфологическая регрессия была выше в группе паклитаксела, карбоплатина и велипариба (53 %) по сравнению с группой, получавшей только паклитаксел (31 %) [6].

Онкогенные повреждения в пути PI3K/AKT менее распространены, но тем не менее они описаны при базальноподобном и LAR подтипах ТНРМЖ. В силу того, что клеточные линии ТНРМЖ, обогащенные андрогеновыми рецепторами, часто имеют мутации PI3KCA, это делает их чувствительными к ингибиторам PI3K/mTOR. Предполагается, что перекрестное взаимодействие между этими двумя путями способствует росту раковых клеток. Valerie N. Barton и ее соавторы провели исследование на ксенотрансплантатах LAR и продемонстрировали возможность комбинации антиандрогена бикалутамида с ингибиторами PI3K при наличии данной мутации [7]. Во II фазе рандомизированного клинического исследования LOTUS пациентам с метастатическим ТНРМЖ в качестве препарата первой линии назначался высоко-селективный ингибитор АКТ ипатасертиб в комбинации с паклитакселем. По предварительным результатам у пациентов с наличием активирующих мутаций PIK3CA/AKT1 и потерей PTEN в группе ипатасертиба медиана ВВП составила 9

месяцев, а в группе плацебо – 4,9 месяцев [18].

Наличие амплификации MYC в 40 % базальноподобных опухолей предполагает, что ингибирование MEK может стать привлекательной стратегией в этой популяции. В рандомизированном исследовании COLET в качестве первой линии терапии метастатического ТНРМЖ оценивался ингибитор MEK1/2 кобиметиниб в сочетании с паклитакселом [25]. Данная комбинация показала умеренное, но недостаточно статистически значимое увеличение ВВП по сравнению с плацебо+паклитаксел. Оценка ингибитора MEK1/2 селуметиниба в комбинации с ингибитором mTOR1/2 вистусетибом в I фазе исследования (NTO2583542) показало стабилизацию заболевания в течение 16 недель [16].

Мезенхимальные подтипы, особенно MSL, могут оказаться чувствительными к ингибиторам гамма-секретазы, которые блокируют путь Notch, участвующий в поддержании пула и дифференцировке стволовых клеток. По результатам первой фазы клинического исследования, которое проводили М.А. Locatelli и соавторы, ингибитор гамма-секретазы PF03084014 в сочетании с доцетакселом у пациентов с распространенным ТНРМЖ вызывал частичный эффект в 16 % случаев и стабилизацию заболевания в 36 % случаев [23].

Настоящий прорыв произвело исследование III фазы ACSENT, в которое включали пациенток с метастатическим ТНРМЖ, получавших ранее минимум две линии системной терапии. Сравнение эффективности проводили между препаратом сацитумаб говитекан и химиотерапией на выбор (эрибулином, капецитабином, гемцитабином или винорелбином). Сацитумаб говитекан представляет собой конъюгат моноклонального антитела, состоящий из трех компонентов. Первым компонентом является гуманизированное моноклональное антитело hRS7 против опухолеассоциированного трансдуктора кальциевого сиг-

нала 2 (TSTD2, Троп-2), экспрессируемого в более чем 90 % случаев ТНРМЖ. Троп-2 участвует в регуляции межклеточной адгезии и ассоциируется с агрессивностью опухоли и ранним метастазированием. Вторым компонентом является 7-этил-10-гидроксикамптотецин (SN-38), представляющий собой активный метаболит химиотерапевтического агента иринотекана. Связующим звеном hRS7 и SN-38 и третьим компонентом является гидролизуемый линкер L2. По результатам исследования ACSENT частота pCR в группе сацитумаба говитекана составила 35 %, а в группе ХТ – 5 %. Медиана беспрогрессивной выживаемости (ВВП) составила 5,6 месяцев в группе сацитумаба говитекана против 1,7 месяцев в группе ХТ. Медиана ОВ в группе сацитумаба говитекана составила 12,1 месяц против 6,7 месяцев в группе ХТ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило этот препарат для лечения ТНРМЖ в апреле 2020 года [32]. Сложно переоценить важность и актуальность проблемы трижды негативного рака молочной железы. Агрессивный фенотип, несовершенство классификаций, неоднородность выделяемых подтипов, отсутствие известных точек приложения для таргетных препаратов определяют трудности индивидуального подхода и подбора прецизионной терапии. Таким образом, создание в будущем улучшенных классификаций ТНРМЖ, которые бы основывались на эпигенетических профилях и количественных показателях внутриопухолевой гетерогенности, приведет к более совершенному выделению клинически значимых подтипов. Дебют в молодом репродуктивном возрасте, низкие показатели выживаемости и тенденция к негативному исходу заостряют внимание на поисках новых линий терапии ТНРМЖ. Рассмотренные в обзоре данные о гетерогенности этих опухолей, имеющих в них молекулярных перестройках, иммунологическом микроокружении являются основой для персонализированного подхода и назначения

пациентам с ТНРМЖ оптимальных схем терапии, подобранных с учетом знаний о существующих подтипах, что в итоге

позволит улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы. Онкология 2014; 2: 78-80.
2. Орлова Р.В. и соавт. Оценка возможности противоопухолевой терапии трижды негативного рака молочной железы. Клиническая больница 2012; 1: 110-118.
3. Поддубная И.В., Карсладзе Д.А. «Тройной негативный рак» молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 3: 12-20.
4. Переводчикова Н.И. и соавт. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2018. с. 241.
5. Харитоновна А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2020; 1(7): 55-65.
6. Sibylle Loibl et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 4: 497-509.
7. Valerie N. Barton et al. Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease. Horm. Cancer 2015; 6: 206-213.
8. Schmid P. et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. Cancer Res. 2017; 77: 2986-2994.
9. Cheang M.C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 1368-1376.
10. Tutt A. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine 2018; 5: 628-637.
11. Hines S.L. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. Ann. Oncol. 2008; 9: 1561-1565.
12. Masuda H. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin. Cancer Res. 2013; 19: 5533-5540.
13. Cardoso F. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2019; 30: 1194-1220.
14. Hahnen E. et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017; 10: 1378-1385.
15. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2019; 393: 1440-1452.
16. Garrido-Castro Ana C. et al. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. Cancer. Discov. 2019; 2: 176-198.
17. Colpaert C. et al. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients. Histopathology 2001; 39: 416-425.
18. Kim Sung-Bae et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1360-1972.
19. Denkert A. et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer – the road to new treatment strategies. Lancet 2017; 389: 2430-2442.
20. Mittendorf Elizabeth A. [et al.] Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMPas-sion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2020; 396: 1090-1100.
21. Gerber B. et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44). Ann. Oncol. 2013; 12: 2978-2984.
22. Echavarria I. et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to Lehmann's refined classification. Clin. Cancer Res. 2018; 24: 1845-1852.
23. Locatelli M.A. et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple-negative breast cancer. Oncotarget. 2017; 2: 2320-2328.

24. Adams S. et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1009-1015.
25. Brufsky A. et al. Phase II COLET study: tezolizumab + cobimetinib + paclitaxel (P)/nab-paclitaxel (nP) as first-line (1L) treatment (tx) for patients (pts) with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNB). *Journal of clinical Oncology* 2019; 37: 1013-1015.
26. Lehmann B.D. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 406-411.
27. Prat A., Perou Charles M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 2011; 1: 5-23.
28. Adams S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2959-2966.
29. Dieci M.V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 608-611.
30. Chang-Qing Y. et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2020; 151: 40-53.
31. Brufsky A.M. et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO* 2011; 32: 4286-4293.
32. Bardia A. et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 8: 741-751.
33. Smirnova O.V., Borisov V.I., Guens G.P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 5-17.
34. Shah S.P. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature* 2012; 486: 395-399.
35. Silva J.L. et al. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit. Rev. in Oncol. Hematol.* 2020; 145: 225-318.
36. Bianchini G. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13: 674-690.
37. Denkert C. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 105-113.
38. Karaayvaz M. et al. Unravelling subclonal heterogeneity and aggressive disease states in TNBC through single-cell RNA-seq. *Nat. Commun.* 2018; 9: 3588.
39. Bareche Y. et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 895-902.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лагуточкина В.А.¹, Ахмедов В.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644050, г. Омск, пр. Мира, 11/1, vosstmed@yandex.ru

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным среди женских онкологических заболеваний во всем мире. Побочные эффекты химиотерапии требуют рационального, корректного и избирательного применения реабилитационных мероприятий. Принцип индивидуализации является одним из основополагающих в реабилитационном процессе. Настоящий обзор литературы раскрывает современные данные о целях и принципах программ реабилитации пациенток, перенесших лечение рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, реабилитация, физиотерапия, массаж, лечебная физкультура

Несмотря на то, что процент летальных исходов рака молочной железы за последние годы снизился благодаря совершенствованию диагностики и повышению эффективности терапии, согласно последним статистическим данным, рак груди является наиболее распространенным видом опухолей среди женщин и вторым по частоте среди онкологических заболеваний в мире - в 2018 году было зарегистрировано 2088849 новых случаев [46]. Рак груди составляет 11,6 % среди всех видов рака в мире [21].

Современный уровень медицины благодаря совершенствованию методик диагностики и лечения опухолей обеспечил условия максимальной выживаемости, что ставит новые задачи для системы здравоохранения. Необходимо использование новых подходов в отношении оптимальной реабилитации пациенток, так как после завершения лечения (хирургические вмешательства, лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия и/или таргетная терапия) наблюдается большое количество побочных эффектов. Снижение функциональной активности и инвалидизация являются существенными проблемами на различных стадиях терапии рака.

Распространенными последствиями заболевания и его лечения являются боль [12], лимфедема [24], усталость [28] и депрессия [33]. Кроме того, отмечается снижение качества жизни и нарушения в психосоциальной сфере (снижение социальных контактов [19] и психологический дистресс [10], а также трудности с возобновлением функциональной активности [27]). Побочные эффекты предполагают разнообразие направлений и возможностей реабилитации пациенток с раком молочной железы [23] и обосновывают необходимость исследований, направленных на определение оптимального способа поддержки. Для оптимизации реабилитации необходим индивидуальный подход, учитывающий особенности каждого пациента [8].

Один из способов разработки реабилитационной методики является краткое изложение имеющихся фактических данных посредством систематического обзора [47].

Цель обзорной статьи - провести сравнительную оценку современных опубликованных исследований в высокорейтинговых изданиях, посвященных современным аспектам медицинской реабилитации пациенток с раком молочной железы с обобщением результатов и формированием доказательной базы для проведения персонифицированной реабилитации.

Был проведен поиск по базам данных PubMed, eLibrary и Cochrane. Критериями включения исследований являлись работы, описывающие реабилитационные программы, сочетающие физические упражнения и мероприятия по питанию.

Медицинская реабилитация онкологических больных строится на следующих принципах: ранее начало, непрерывность, преимущественность и этапность, комплексность мультидисциплинарного подхода в разработке персонифицированных программ реабилитационных мероприятий. Одним из наиболее перспективных современных направлений является дифференцированный подход к разработке программ реабилитации. Так, результаты применения комплекса реабилитационных мероприятий с учетом иммуногистохимического типа рака молочной железы показал свою клиническую эффективность [1].

В соответствии с современными стандартами, реабилитация пациенток с раком молочной железы должна осуществляться в четыре этапа, каждый из которых включает определенные методы воздействия, применяемые для восстановления больного.

По мнению международного общества лимфологов, основным методом выбора терапии послеоперационной лимфедемы верхней конечности была названа комплексная физическая терапия (complex

physical therapy) [5] или в другой терминологии - стандартная или традиционная противоотечная терапия (complete decongestive therapy). Она включает этапное назначение спектра консервативных мероприятий: компрессионной терапии (пневмокомпрессия и эластические повязки), лимфодренажного массажа (мануального лимфатического дренажа), комплекса лечебной гимнастики, приема пероральных лимфотонизирующих средств на протяжении всей жизни больной. Помимо этого, рекомендуются проведение психосоциальной адаптации и внесение значительных корректив в привычный образ жизни и трудовую деятельность [2].

В процессе анализа были выделены несколько реабилитационных направлений: физические упражнения и физическая активность, альтернативная медицина, физиотерапия и психосоциальная адаптация.

Физические упражнения

Научные данные свидетельствуют о том, что низкая физическая активность ухудшает здоровье пациенток и повышает риск смертности. Поэтому пропаганда здорового образа жизни является важной составляющей стратегии реабилитации среди этой группы населения [54]. Имеются указания на полезные [55] и безопасные [35] эффекты физической активности в процессе реабилитационных мероприятий у пациенток с раком молочной железы.

Во-первых, происходит значительное снижение субъективных показателей утомляемости при регулярном применении аэробных тренировок в сочетании с упражнениями на выносливость. Во-вторых, исследования показывают, что применение комплекса упражнений (включающий силовую и аэробную нагрузку, упражнения на выносливость и растяжку) на мышцы верхней конечности эффективно при коррекции дисфункции. Повышение подвижности мышц плечевого пояса и анальгезирующий эффект были отмечены в процессе разработки мышечного каркаса физическими

упражнениями [14]. Лечебная гимнастика ускоряет крово- и лимфообращение, повышает тонус лимфатических сосудов, что способствует профилактике стойких явлений и восстановлению мышечной активности.

В ряде статей в качестве стратегии реабилитации женщин с раком груди использовался пилатес. Согласно результатам проанализированных исследований, пилатес оказал положительное влияние на ряд физических (объем активных движений плечевого пояса, выраженность болевого синдрома и лимфатического отека плеча), а также эмоциональных (качество жизни, настроение, физическую активность) параметров [53, 44]. Исходя из данных исследований, пациенткам со злокачественной опухолью молочной железы можно рекомендовать регулярные занятия пилатесом в качестве альтернативы ЛФК.

Свою эффективность также показала йога: среди пациенток отмечается регуляция цикла сон-бодрствование и снижение утомляемости [13], а также восстановление функции желудочно-кишечного тракта [39] и устранение тревожных и депрессивных расстройств.

Влияние йоги на болевой синдром, связанный с раком молочной железы, исследовалось у 499 участниц в возрасте от 51,5 до 68,88 лет [41, 18, 40]. Показатели хронического болевого синдрома измерялись с помощью инструмента VAS. Йога-терапия проводилась комплексами продолжительностью 20, 60 или 120 мин, контрольные группы получали только общий уход. Все исследования показали, что занятия йогой значительно снижают риск возникновения боли у больных раком груди.

В-третьих, аэробные упражнения [35, 52, 55] и силовые тренировки [35, 52] в сочетании с комбинированными физическими нагрузками (например, ходьба) показали положительное влияние на качество жизни [55]. Также отмечалась большая приверженность к лечению в случаях стационарного ведения больных

в сравнении с амбулаторной терапией [35].

Массаж

В трех отобранных для анализа исследованиях изучался эффект применения курса массажа в терапии болевого синдрома, связанного с раком молочной железы [16, 51, 15]. Возраст участников варьировал от 31 до 57,6 лет. Пациенты перенесли оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы. Назначение лечебного массажа было связано с необходимостью коррекции послеоперационной болезненности и дисфункции мышечного комплекса. Курс выполнялся специалистами по массажу, каждый сеанс продолжался в течение 20-30 минут на разных участках тела (включая шею, спину, руки и ноги). Также производился сравнительный анализ с контрольными группами, которым массаж не проводился. Результаты всех включенных исследований показали, что массаж способен уменьшить болевой синдром, связанный с раком молочной железы.

Следовательно, пациенткам с раком молочной железы целесообразным будет являться назначение курса массажа после радикального лечения опухоли. Применение данного метода в реабилитации пациенток способствует коррекции микроциркуляции в зоне поражения, восстанавливает тонус мышц и устраняет лимфатический отек верхней конечности [26]. Отмечается, что лимфодренажный массаж наиболее результативен у больных с начальными и умеренными проявлениями лимфедемы.

Физиолечение

Методы физического лечения в режиме монотерапии или в комбинации в качестве дополнения к противоотечной терапии рассматриваются как средства патогенетически обоснованной терапии, повышающие компенсаторные возможности поврежденной конечности. Для большинства физиотерапевтических методик (электростимуляция, криотерапия, лазерная терапия, магнитотерапия, радоновые, углекислые, сероводородные

ванны, подводный душ-массаж, контрастные ванны и пр.), точкой приложения является микроциркуляторное русло (регуляция сосудистого тонуса и коррективировка застойных явлений).

Магнитные и электромагнитные поля в течение последнего десятилетия стали все чаще использоваться в терапии вторичного лимфостаза, ассоциированного с онкопатологией [4]. В отличие от высокочастотных полей и ультразвуковых колебаний, поля со сложным спектром низкого диапазона частот беспрепятственно проникают в живые ткани и позволяют эффективно воздействовать на ткани живого организма.

Электронейростимуляция стимулирует лимфатический и венозный отток, регулируя тонус гладкой мускулатуры сосудов и увеличивая насосную функцию. Применение общесистемной низкоэнергетической магнитотерапии в сочетании с комплексной терапией застойных явлений в программе реабилитации больных раком молочной железы способствует снижению выраженности синдрома гиперкоагуляции и повышению иммунного ответа в сравнении с контрольной группой [37].

Действие магнитных полей позволяет увеличить число функционирующих лимфатических коллатералей, усилить ток лимфы и крови - за счет этого повышается оксигенация тканей и профилактируется отечность конечностей [3]. В работе С.В. Стражева [7] отмечается, что назначение курса магнитотерапии в комплексе с массажем позволяет добиться снижения выраженности отека в сравнении с показателями до начала лечения. Низкоинтенсивная лазеротерапия применяется с целью активации пролиферации (на 35 %) и рециркуляции (на 78,8 %) тимоцитов, лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, что замедляет воспалительные процессы в области воздействия [6].

Метод многосекционной пневмокомпрессии основан на стимуляции сокращения гладкой мускулатуры в стенках

кровеносного и лимфатического микроциркуляторного русла, ускорении венозного и лимфатического оттока, активации нейрогуморальной регуляции, повышении фибринолитической активности [48].

Анализ результатов лечения 287 больных в исследовании Y. Shao и соавторов [45] не выявил достоверной статистически разницы в эффективности применения перемежающейся пневмокомпрессии в сравнении с лимфодренажным массажем.

Методы альтернативной медицины
Использование альтернативной медицины (САМ) приобрело популярность в последнее время благодаря положительному анальгезирующему эффекту [43]. Несмотря на побочные эффекты некоторых методов лечения, большинство из них имеет широкую доступность и широкий диапазон практического применения в сравнении с другими методами [31].

Так, с целью компрессии применяется довольно новый способ лечения – кинезиотейпирование. Метод основывается на использовании тканевых эластичных бинтов на специальной гипоаллергенной клеевой основе. Они обеспечивают поддержку мышц и стимулируют лимфо- и кровообращение [49].

Сравнение эффективности применения компрессионного бандажирования и кинезиотейпирования для уменьшения послеоперационной лимфидемы в работах D. Morris и соавторов [36] и D. Melgaard [34] показало идентичную эффективность данных методик. Однако в исследованиях отмечается экономическая рентабельность при применении тейпов.

В трех отобранных исследованиях изучался эффект рефлексотерапии для коррекции болевого синдрома, связанного с раком [20, 32, 50]. У 364 участников исследований, находящихся на различных стадиях заболевания, был проведен общий терапевтический курс - 30 минут процедур продолжительностью от одной до десяти недель. Результаты всех включенных в анализ исследований показали

высокую эффективность рефлексотерапии на облегчение боли, связанной с раком.

Одним из динамично развивающихся в настоящее время направлений является аудиотерапия. В двух анализируемых исследованиях изучалось влияние музыки на болевой синдром, связанный с раком, у 150 участниц в возрасте от 45,01 до 56,63 года [30, 38]. Оба исследования были проведены на пациентках, перенесших хирургическое лечение рака молочной железы, с синдромом послеоперационной боли. Пациентки проходили курс аудиорелаксации с применением четырех музыкальных жанров (классика, народная музыка, музыка для медитаций, современная музыка) в течение 5-30 минут. Пациентки контрольной группы не получали никакого лечения. Результаты показали, что методика аудио релаксационной терапии значительно уменьшает боль, связанную с послеоперационным болевым синдромом.

Самым перспективным, на наш взгляд, методом альтернативной медицины, исходя из анализа данных литературы, является применение методик акупунктуры. Нами были отобраны пять исследований влияния иглоукалывания на организм человека для коррекции онкозависимой боли [9, 22, 42, 25, 29]. Пациентки могли получать сопутствующую терапию ингибиторами ароматазы (ИИ). Общие точки акупунктуры включали плечевой и поясничный отделы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев иглоукалывание способствовало уменьшению выраженности рак-ассоциированного болевого синдрома (боль, связанная с лечением ингибитором ароматазы [25], болевой синдром в послеоперационный период).

Психосоциальная адаптация

Еще одним последствием лечения рака молочной железы является психоэмоциональная травма, вызванная неопределенностью исхода заболевания, тяжестью операции и последующей химио- и лучевой терапии, а главное – нарушение

нием восприятия собственной женственности и целостности тела. Мероприятия для коррекции психоэмоционального состояния (санитарное просвещение, стресс-менеджмент и психотерапия) включают в себя различные стратегии, такие как телефонное консультирование, семинары, групповые упражнения и онлайн-консультации. Результаты сильно варьировались в зависимости от методики взаимодействия. Отмечалось положительное влияние применения данных стратегий на усталость, депрессию, тревогу и стресс [17]. Было продемонстрировано значительное увеличение физических возможностей, не только в группе консультирования пациенток на дому, но и в группах с менее интенсивным надзором, например, при проведении телефонного консультирования [11].

Организация и проведение медицинской реабилитации пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы, направлена на устранение физических нарушений и прогрессирующей инвалидизации. Большинство нарушений напрямую связаны не только с самим заболеванием, но и с последствиями терапии, многие и вовсе возникают в результате коморбидных патологических процессов, которые все чаще встречаются среди возрастного населения, страдающего онкологией. Следовательно, своевременное применение персонифицированного комплекса реабилитационных программ на основе тщательного анализа клинических данных позволяет корректировать множество последствий заболевания, обеспечить высокое качество жизни женщины, уменьшить лимфатический отек руки, сохранить двигательную активность плеча, устранить косметические дефекты и психоэмоциональную нестабильность, а также снизить влияние факторов, которые приводят к инвалидности. Именно поэтому разработка индивидуализированных реабилитационных программ на основе тщательного анализа анамнестических, клинических данных позволит наиболее

полно провести оптимизацию реабилитационных мероприятий у пациенток после оперативного лечения по поводу рака молочной железы.

Успешность реабилитации зависит от учета специфических для рака проблем (ограниченный прогноз, динамическое развитие поражения, разнообразная комбинация симптомов и токсичность, связанная с лечением) и разработки гуманных и индивидуализированных планов лечения.

Следует также подчеркнуть неоднозначность эффективности каждого метода. Это объясняется тем, все анализируемые клинические исследования имели низкий уровень контроля, а также существенные различия в условиях проведения (критерии включения, продолжительность, параметры проведения, количество и курсы процедур). Еще одним фактором является неодновременная оценка результатов (осуществляется в разные сроки наблюдения). Ситуацию осложняет неоднородность реабилитационных потребностей женщин. Эти проблемы должны решаться в процессе постановки реалистичных и эффективных целей, которые должны быть сформулированы мультидисциплинарной реабилитационной бригадой в ходе тщательного обсуждения каждой пациентки, поступающей для проведения курса медицинской реабилитации.

Проведенный анализ литературы показывает, что консервативные реабилитационные мероприятия являются важным звеном комплексного лечения, играют важную роль в восстановлении пациенток с раком молочной железы, стимулируя лимфодинамику и кровообращение верхней конечности. Однако эффективность их применения зависит от комплексности и последовательности, а также учета индивидуальных особенностей больной. Следовательно, только рациональное пациент-ориентированное использование методик способно решить проблему медицинской реабилитации больных раком молочной железы в XXI веке.

Таким образом, актуальной задачей современности является научное обоснование и разработка комплексной программы реабилитации больных раком

молочной железы, а также алгоритма его последовательного практического внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова К.А., Лапочкина Н.П. Результаты медицинской реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом в зависимости от иммуногистохимического типа опухоли. *Research'n Practical Medicine Journal* 2018; 1.
2. Гайдарова А.Х. и соавт. Обзор современных методик реабилитации пациенток с отеком верхней конечности после мастэктомии по поводу рака молочной железы (научный обзор). *Физиотерапевт* 2016; 2: 59-69.
3. Луферова Н.Б., Кончугова Т.В., Гусакова Е.В. Теоретические аспекты современной магнитобиологии и магнитотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2011; 3: 52-55.
4. Макарова В.С., Выренков Ю.Е. Комплексная физическая противоотечная терапия в лечении лимфедем. *Вестник лимфологии* 2014; 1: 10-22.
5. Макарова Н.П., Ермолаев В.Л. Эволюция взглядов на лечение лимфедемы (обзор литературы). *Вестник Уральского государственного медицинского университета* 2016; 1-2: 2016.
6. Малинин А.А., Катаев С.И., Колобова Т.Л. Воздействие переменного электромагнитного поля и электрической стимуляции при вторичной лимфедеме в эксперименте. *Вестник лимфологии* 2006; 2: 26-29.
7. Стражев С.В. Медицинская реабилитация больных с постмастэктомическим синдромом: диссертация д.м.н.: 14.03.11, 14.01.12. М.; 2012. с. 244.
8. Khan F., Galea M.P. Optimizing post-acute care in breast cancer survivors: a rehabilitation perspective. *Journal of multidisciplinary healthcare* 2017; 10: 347.
9. Quin T. et al. Acupuncture versus medication for pain management: a cross-sectional study of breast cancer survivors. *Acupuncture in Medicine* 2018; 2: 80-87.
10. Bidstrup P.E. et al. Accuracy of the Danish version of the 'distress thermometer'. *Psycho-Oncology* 2012; 4: 436-443.
11. Bluethmann S.M. et al. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment* 2015; 2: 331-342.
12. Cooney M.A., Culleton-Quinn E., Stokes E. Current knowledge of pain after breast cancer treatment: a systematic review. *Pain Management Nursing* 2013; 2: 110-123.
13. Cramer H. et al. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 1.
14. Zen A. et al. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2015; 6: 1140-1153.
15. Dion L. et al. Effect of Guided Meditation and Massage Therapy for Breast Cancer Patients Undergoing Autologous Tissue Reconstruction-A Pilot Study. *Clinical research* 2015; 2: 100.
16. Drackley N.L. et al. Effect of massage therapy for postsurgical mastectomy recipients. *Clinical journal of oncology nursing* 2012; 2: 121.
17. Duijts S.F.A. et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psycho-Oncology* 2011; 2: 115-126.
18. Eyigor S. et al. Can yoga have any effect on shoulder and arm pain and quality of life in patients with breast cancer? A randomized, controlled, single-blind trial. *Complementary therapies in clinical practice* 2018; 32: 40-45.
19. Fangel L.M.V. et al. Quality of life and daily activities performance after breast cancer treatment. *Acta Paul Enferm.* 2013; 1: 93-100.
20. Frambes D. et al. Caregiver-Reported Health Outcomes: Effects of Providing Reflexology for Symptom Management to Women With Advanced Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum* 2017; 44: 5.
21. Ghoncheh M., Mirzaei M., Salehiniya H. Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship with the Human Development Index (HDI) in the World in 2012. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; 18: 8439-8443.
22. Giron P. S. et al. Effectiveness of acupuncture in rehabilitation of physical and functional disorders of women undergoing breast cancer surgery. *Supportive Care in Cancer* 2016; 6: 2491-2496.
23. Halbach S.M. et al. Unmet information needs and limited health literacy in newly diagnosed breast cancer patients over the course of cancer treatment. *Patient education and counseling* 2016; 9: 1511-1518.

24. Hasenoehrl T. et al. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema—a systematic review update. *Disability and Rehabilitation* 2020; 1: 26-35.
25. Hershman D.L. et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *Jama* 2018; 2: 167-176.
26. Huang T.W. et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of surgical oncology* 2013; 1: 15.
27. Keesing S., Rosenwax L., McNamara B. The implications of women's activity limitations and role disruptions during breast cancer survivorship. *Women's Health* 2018; 14: 1745.
28. Kim S. et al. The experience of cancer-related fatigue, exercise and exercise adherence among women breast cancer survivors: Insights from focus group interviews. *Journal of Clinical Nursing* 2020; 5-6: 758-769.
29. Kim T.H., Kang J.W. Acupuncture for symptoms management in Korean breast cancer survivors: a prospective pilot study. *Acupuncture in Medicine* 2019; 3: 164-174.
30. Li X. M. et al. Effects of music therapy on anxiety of patients with breast cancer after radical mastectomy: a randomized clinical trial. *Journal of advanced nursing* 2012; 5: 1145-1155.
31. Lindquist R., Tracy M.F., Snyder M. *Complementary and alternative therapies in nursing*. Springer Publishing Company, 2018.
32. Lukose N., Pavithran S., Anu K. Effect of Foot Reflexology as an Add-on Intervention on Pain Among Women Having Undergone Mastectomy. *The Nursing Journal of India* 2016; 4: 159-162.
33. Maass S.W.M.C. et al. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review. *Maturitas* 2015; 1: 100-108.
34. Melgaard D. What is the effect of treating secondary lymphedema after breast cancer with complete decongestive physiotherapy when the bandage is replaced with KinesioTextape? - A pilot study. *Physiother Theory Pract.* 2016; 6: 446-451.
35. Meneses-Echávez J.F., González-Jiménez E., Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2015; 1: 77.
36. Morris D., Jones D., Ryan H., Ryan C.G. The clinical effects of KinesioTex taping: A systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2013; 4: 259-270.
37. Omar M.T.A. et al. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *Journal of Surgical Research* 2011; 1: 82-90.
38. Palmer J.B. et al. Effects of music therapy on anesthesia requirements and anxiety in women undergoing ambulatory breast surgery for cancer diagnosis and treatment: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 28: 3162.
39. Pan Y. et al. Could yoga practice improve treatment-related side effects and quality of life for women with breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2017; 2: e79-e95.
40. Peppone L.J. et al. The effect of YOCAS® yoga for musculoskeletal symptoms among breast cancer survivors on hormonal therapy. *Breast cancer research and treatment* 2015; 3: 597-604.
41. Porter L.S. et al. Feasibility of a mindful yoga program for women with metastatic breast cancer: results of a randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2019; 11: 4307-4316.
42. Herlan-Woodward J. et al. Assessing the impact of acupuncture on pain, nausea, anxiety, and coping in women undergoing a mastectomy. *Oncol Nurs Forum.* 2016; 6: 725-732.
43. Rubinstein S.M. et al. A systematic review on the effectiveness of complementary and alternative medicine for chronic non-specific low-back pain. *European Spine Journal* 2010; 8: 1213-1228.
44. Şener H.Ö. et al. Effects of clinical Pilates exercises on patients developing lymphedema after breast cancer treatment: a randomized clinical trial. *The journal of breast health* 2017; 1: 16.
45. Shao Y., Qi K., Zhou Q.H., Zhong D.S. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2014; 4: 170-174.
46. Honcheh R.L. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019; 12: 2179-2185.
47. Zhao V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC medical research methodology* 2011; 1: 1-6.
48. Stout N.L. et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012; S8: 2191-2200.
49. Taradaj J. et al. The influence of Kinesiology Taping on the volume of lymphoedema and manual dexterity of the upper limb in women after breast cancer treatment. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 2015; 45: 91-99.
50. Tarrasch R. et al. The effect of reflexology on the pain-insomnia-fatigue disturbance cluster of breast cancer patients during adjuvant radiation therapy. *The journal of alternative and complementary medicine* 2018; 1: 62-68.
51. Ucuzal M., Kanan N. Foot massage: effectiveness on postoperative pain in breast surgery patients. *Pain Management Nursing* 2014; 2: 458-465.
52. Zeng Y. et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2014; 3: 262-274.

53. Zengin Alpozgen A. et al. Effectiveness of Pilates-based exercises on upper extremity disorders related with breast cancer treatment. *European journal of cancer care* 2017;. 6: 12532.

54. Zhao G. et al. Trends in modifiable lifestyle-related risk factors following diagnosis in breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship* 2013; 4: 563-569.

55. Zhu G. et al. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trails. *OncoTargets and therapy* 2016; 9: 2153.

БИОМАРКЕРЫ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ СКРЫТОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Сергеева Е.А.¹, Савченко О.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644001, г. Омск, ул. Красных зорь, 54 в, k140@omgmu.ru

Резюме

Каждый год в России рождается около 100 тысяч недоношенных детей. Сердечно-сосудистая система недоношенного ребенка подвержена адаптационному стрессу вследствие неготовности к внеутробной жизни, ограниченности компенсаторных механизмов и гипоксического повреждения миокарда. Перечисленные факторы приводят к сердечной дисфункции вплоть до развития сердечной недостаточности. В настоящий момент одним из направлений научного поиска в неонатальной кардиологии является установление ранних биомаркеров миокардиальной дисфункции у недоношенных новорожденных для прогноза и своевременной коррекции нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, биомаркеры сердечной недостаточности, ST2, тропонин, натрийуретический пептид.

Преждевременные роды – это маркер неблагоприятно протекающей беременности и внутриутробного страдания плода. Отягощают беременность такие материнские факторы, как артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет и как итог – преэклампсия. Данные факторы изменяют маточно-плацентарную перфузию и приводят клетки гладких мышц, окружающие плацентарные артерии, к дифференцировке и пролиферативному фенотипу. Результат данных процессов – повышение сопротивления в сосудах пуповины и влияние на развивающееся сердце плода путем увеличения постнагрузки. Таким образом, плацентарная недостаточность с повышением сосудистого сопротивления может привести у плода к такому сердечно-сосудистому нарушению, как диастолическая дисфункция сердца, которая является основной причиной застойной сердечной недостаточности [3, 19].

С другой стороны, функциональный резерв миокарда недоношенного ребенка ограничен в связи с незрелостью структуры, что в совокупности с функционированием открытого артериального протока (ОАП) приводит к быстрому развитию гемодинамических нарушений. В свою очередь, развитие плода в условиях гипоксемии и рождение в асфиксии усугубляет сердечную дисфункцию у недоношенного новорожденного [1, 22].

Классические проявления сердечной недостаточности у недоношенного новорожденного в первые часы и дни после рождения могут отсутствовать. В связи с этим происходит недооценка или неправильная интерпретация изменений в состоянии новорожденного. Это приводит к задержке начала кардиотропной терапии (антиоксиданты, кардиотоники) и утяжелению состояния ребенка.

В обзоре представлены маркеры сердечной дисфункции, например, сердечной недостаточности, относительно которых ведутся попытки использования для диагностики скрытой сердечной недостаточности у новорожденных детей.

Одним из известных и широко используемых в клинической практике кардиальных биомаркёров является тропонин Т. Тропонины – это белки, составляющие комплекс тропонин-тропомиозин в кардиомиоцитах. Комплекс содержит тропонины С, Т и I, среди которых тропонин Т имеет наибольшую устойчивость и потому чаще других используется в лабораторной диагностике. В норме тропонины не обнаруживаются вне кардиомиоцитов, поэтому наличие их в крови является достоверным маркером повреждения структуры сердечной мышцы [17].

При рождении тропонины определяются в крови ребенка, и их уровень растет вплоть до третьего-четвертого дня жизни. Это связано с минимальным распадом кардиомиоцитов при remodelировании сердца в ходе адаптации к внеутробной жизни. После третьего-четвертого дня уровни тропомиозина крови постепенно снижаются, и в дальнейшем их уровень у новорожденного без сердечной патологии равен нулю. При прочих равных условиях на уровень тропомина Т в крови новорожденного не влияют пол и способ родоразрешения, но влияет гестационный возраст [28].

Наиболее часто в диагностике повреждения миокарда у новорожденных, в том числе и недоношенных, используется исследование уровня тропомина Т [12]. Уровень тропомина I исследуется реже, но является независимым фактором прогнозирования смертности [18]. Некоторые исследования показывают отсутствие диагностической ценности тропомина I у детей с кардиальной патологией. Например, K. König с соавторами указывает, что наличие легочной гипертензии у недоношенных новорожденных приводит к повышению в крови уровня натрийуретического пептида, но не тропомина I [7]. В целом использование тропомина I как диагностического маркера остается спорным, поэтому в дальнейшем будут описаны результаты исследований с использованием только тропомина Т.

Сохранение высокого уровня тропонина Т у новорожденных отражает продолжающееся повреждение кардиомиоцитов, которое уже не является следствием адаптационных процессов. Одной из наиболее частых причин такого повреждения является наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП), функционирование которого приводит к гипертрофии левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. В исследовании М.Н. Mohamed с соавторами установлено, что у недоношенных новорожденных с ГЗОАП и снижением среднего конечного систолического диаметра левого желудочка уровень тропонина Т в первые два дня жизни был существенно выше, чем в контрольной группе недоношенных детей без ГЗОАП: медианы уровня тропонина Т составили 0,31 нг/дл и 0,03 нг/дл соответственно [14]. И так как увеличение диаметра ГЗОАП провоцирует рост нагрузки на миокард, уровни сердечных тропонинов положительно коррелируют с диаметром протока [16].

Кроме того, повышение уровня тропонина Т в крови отмечается при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (РДСН). В исследовании S.S. Fahmey и соавторов показано, что у новорожденных с РДСН уровень тропонина Т в крови был существенно выше, чем в контрольной группе детей без признаков респираторного дистресса. Повышение уровня тропонина Т ассоциировалось с необходимостью инотропной поддержки, но не отражало вероятность наступления летального исхода [13].

Диагностическая ценность тропонина Т наиболее высока в отношении повреждения сердца при ГЗОАП и РДСН, но ограничена при других патологиях. Так, в отношении ранней диагностики легочной гипертензии у недоношенных новорожденных роль сердечных тропонинов не установлена, требуются дальнейшие исследования [30].

Вторым биомаркером по частоте использования в клинической практике явля-

ется натрийуретический пептид. В настоящее время известны следующие типы натрийуретических пептидов: ANP (предсердный натрийуретический пептид, atrial natriuretic peptide) и BNP (натрийуретический пептид В-типа, B-type natriuretic peptide) с вариантом NTproBNP (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, N-terminal pro b-type natriuretic peptide).

ANP представляет собой пептидный гормон кардиомиоцитов и вырабатывается в ответ на повышение кровяного давления в предсердиях. Его роль в качестве кардиального диагностического маркера изучена мало. Актуальным является всего одно исследование А. Moriichi с соавторами, показывающее возможность использования ANP для диагностики сердечной недостаточности вместе с BNP, роль которого в отечественной и зарубежной литературе изучена в значительно большей степени [10].

BNP вырабатывается миоцитами желудочков сердца при повышении давления в них, перерастяжении их стенок и явлениях окислительного стресса. Повышение выработки BNP способствует разгрузке сердца путем увеличения диуреза и натрийуреза, расширения артериальных и венозных сосудов и подавления роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9].

NTproBNP является неактивным продуктом метаболизма предшественников BNP. Он циркулирует в крови в концентрации, отражающей интенсивность синтеза BNP, но при этом не оказывает физиологического действия на органы-мишени. NTproBNP имеет более длительный срок полужизни и более устойчив при хранении в стандартных условиях, поэтому шире используется в лабораторной диагностике [5].

У новорожденных уровни BNP и NTproBNP сразу после рождения высоки, что связано с повышением нагрузки на сердце и прекращением клиренса пептидных гормонов через плаценту. Эффекты BNP у новорожденных опосре-

дуют и облегчают переход сердечно-сосудистой системы к внеутробным условиям функционирования [6]. На динамику уровня BNP не влияет гестационный возраст, но влияет способ родоразрешения [9]. К третьему-четвертому дню жизни у здорового ребенка уровни натрийуретических пептидов достигают плато и начинают постепенно снижаться, достигая к году жизни показателей, характерных для здоровых взрослых детей [11].

У новорожденных повышение уровней BNP и NTproBNP, как и в случае с тропонинами, отмечается при наличии врожденных пороков сердца с повышением объемной нагрузки на желудочки и дальнейшим развитием сердечной недостаточности. И чем больше объем лево-правого шунтирования, тем выше уровни натрийуретических пептидов. Исследования уровней этих маркеров у недоношенных новорожденных с ГЗОАП проводились многократно со схожими результатами. Так, исследование El-Khuffash с соавторами показывает, что при спонтанном закрытии ОАП в первые 48 часов жизни уровень NTproBNP становится существенно ниже, а при персистенции протока – продолжает расти. Медианы уровней этого маркера в контрольной и исследуемой группе составили 740 пмоль/л и 6059 пмоль/л соответственно [29].

На сегодняшний день возможность исследования уровня NTproBNP у недоношенных новорожденных с артериальным протоком, не закрывшимся в течение первых дней жизни, предусматривают и протоколы Cochrane [8]. Сравнение диагностических возможностей NTproBNP и тропонинов у недоношенных новорожденных с сердечной дисфункцией показало, что исследование уровней натрийуретических пептидов имеет большую статистическую значимость, однако данные по обоим маркерам находятся в пределах достоверных значений [17].

NTproBNP лишен ограничений тропонинов, так как этот маркер можно использовать для диагностики более широкого

ряда причин сердечной дисфункции у новорожденных. Работа W.H. Ribeiro с соавторами показывает повышение уровня NTproBNP у недоношенных новорожденных с нарушениями ритма в виде появления ранних желудочковых комплексов на ЭКГ, что сопровождается развитием гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [21]. NTproBNP у недоношенных новорожденных можно использовать и для диагностики легочной гипертензии: специфичность данного маркера в данном случае составляет 90%, а чувствительность – 100%. При этом наблюдается зависимость уровня NTproBNP и эхокардиографических признаков повышения сопротивления в легочных сосудах [2].

Новейшим маркером сердечной недостаточности и прогноза летальности на сегодняшний момент является протеин sST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, растворимый супрессор туморогенности 2-го типа). sST2 – это растворимая форма белка ST2, который относится к семейству интерлейкинов и существует также в форме мембранного рецептора. Лигандом мембранной формы ST2 является интерлейкин-33; их связывание реализует кардиопротективный эффект, снижает интенсивность фиброобразования и апоптоза, предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов и усиливает функцию сердечной мышцы в ответ на стресс [27]. Прекращение кардиопротективного эффекта, связанного интерлейкина-33 и снижение функциональных возможностей миокарда может наблюдаться при повышении в крови концентрации растворимой формы белка ST2. Причины возможного повышения синтеза sST2 не установлены, но известно, что этот белок связывает интерлейкин-33 в крови и ингибирует его функцию. Описанные взаимодействия привлекли внимание исследователей и сделали sST2 кандидатом в маркеры сердечной дисфункции.

Большая часть исследований sST2 как диагностического маркера сердечной недостаточности проведена на взрослой ко-

горте исследуемых. Так, с 2013 года за рубежом определение этого белка показано всем пациентам с выраженной сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда [15]. Для взрослых пациентов этот маркер уже показал свою эффективность, но опыт его использования в педиатрической практике ограничен, а на недоношенных новорожденных данные могут быть лишь экстраполированы [25]. У детей старшего возраста уровень sST2 повышается при дилатационной кардиомиопатии, что по данным Н. You с соавторами связано с более тяжелым прогнозом [4]. Те же наблюдения показаны в отношении нарушения работы сердца при его врожденных пороках, где маркер используется не только с диагностической, но и с прогностической целью [23, 26]. У новорожденных уровень sST2 не зависит от пола, гестационного возраста и массы тела [24]. В этой возрастной группе отдельные наблюдения демонстрируют повышение уровня sST2 при наличии врожденных пороков сердца, при легочной гипертензии и после проведения корригирующих операций на сердце [20]. На данный момент лучшим в диагностике скрытой сердечной недостаточно

сти у недоношенных новорожденных становится исследование сочетания тропонина Т и NTpBNP. Для выбора одного наиболее эффективного маркера требуются дальнейшие исследования в более широких выборках недоношенных новорожденных с различными типами миокардиальной патологии. Несомненно, такие исследования станут доступны в ближайшее время ввиду активного развития неонатальной кардиологии.

Увеличение числа преждевременных родов и рождение недоношенных новорожденных ставит перед медицинским сообществом важнейшую задачу по сохранению здоровья и жизни данной категории детей. Эта задача не осуществима без адекватной оценки и своевременной поддержки не только респираторной, но и кардиальной функции. На наш взгляд, с учетом механизма развития кардиальной дисфункции у недоношенных детей, в план обследования данной категории новорожденных должны быть включены биомаркеры сердечной недостаточности (NBproBNP и ST2) и повреждения кардиомиоцитов (тропонин I), что позволит улучшить диагностику и начать своевременное лечение по коррекции сердечной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 1.
2. Avitabile C.M. et al. Accuracy of brain natriuretic peptide for diagnosing pulmonary hypertension in severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2019; 2: 147-153.
3. Philip T.L. et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal heart failure unrelated to congenital heart disease. *Pediatr. Res.* 2018; 1: 78-88.
4. You H. et al. Association of soluble ST2 serum levels with outcomes in pediatric dilated cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol.* 2019; 6: 727-735.
5. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 8: 1820.
6. Mannarino S. et al. BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum. Dev.* 2010; 5: 295-298.
7. Konig K. et al. BNP, troponin I and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 6: 1076-1081.
8. Gokulakrishnan G. et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 10.
9. Cantinotti M. B-type cardiac natriuretic peptides in the neonatal and pediatric intensive care units. *J. Pediatr. Intensive Care* 2016; 4: 189-197.
10. Moriichi A. et al. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr. Int.* 2012; 1: 89-93.

11. Tauber K.A., Doyle R., Granina E., Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr.* 2016; 8: 352-355.
12. Karlen J. et al. Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 8: 1645-1654.
13. Fahmey S.S., Fathy H., Gabal K.A., Khairy H. Cardiac troponin T in neonates with respiratory distress. *Egypt Pediatr. Assoc. Gaz.* 2018; 4: 100-102.
14. Mohamed M.H. et al. Cardiac troponin T in very low birthweight preterm infants with patent ductus arteriosus. *Int. J. Med.* 2020; 1.
15. Huang D.-H., Sun H., Shi J.-P. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2016; 5: 570-577.
16. Asrani P. et al. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J. Perinatol.* 2018; 11: 1483-1489.
17. Solaro C.R., Solaro R.J. Implications of the complex biology and micro-environment of cardiac sarcomeres in the use of high affinity troponin antibodies as serum biomarkers for cardiac disorders. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2020; 143: 145-158.
18. Simovic A.M., Stojkovic A.K., Dejan J.M., Savic D. Is it possible to predict mortality in preterm neonates, based on a single troponin I value at 24 h? *Indian J. Pediatr.* 2016; 5: 466-467.
19. Waal K., Costley N., Phad N., Crendal E. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in preterm infants. *Pediatr Cardiol.* 2019; 8: 1709-1715.
20. Parker D.M. et al. Novel biomarkers improve prediction of 365-day readmission after pediatric congenital heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 1: 164-170.
21. Ribeiro W.N. et al. Premature atrial and ventricular complexes in outpatients referred from a primary care facility. *PLoS One* 2018; 9: e. 0204246.
22. Burchert H., Lewandowski A.J. Preterm birth is a novel independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2019; 2: 8.
23. Raheem M.M.A., Sedik W.F. Prognostic value of soluble ST2 (sST2) serum level in congenital heart disease children with heart failure. *Int. J. Ped.* 2019; 5: 9471-9480.
24. Meeusen J.W. et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem.* 2015; 18: 1337-1340.
25. Mueller T., Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3: what we know and don't know analytically. *EJIFCC* 2016; 3: 224-237.
26. Elzayat R.S. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as an indicator of severity of heart failure in children with congenital acyanotic heart diseases. *Menoufia Med. J.* 2019; 4: 1506-1511.
27. Greenway S.C. The continuation of trickle-down medicine: soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) in pediatric heart failure. *Can. J. Cardiol.* 2019; 6: 692-693.
28. Tarkowska A., Furmaga-Jablonska W. The evaluation of cardiac troponin T in newborns. *Bio-med. Hub.* 2017; 3: 1-7.
29. EL-Khuffash A., Molloy E. The use of N-terminal-Pro-BNP in preterm infants. *Int. J. Pediatr.* 2009.
30. Vijlbrief D.C. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr. Res.* 2012; 4: 337-343.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Стороженко А.А.¹, Лобова Е.Ф.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лобова Елена Федоровна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644001, г. Омск, ул. Красных зорь, 54 в, k140@omgmu.ru

Резюме

Инфекционные заболевания с каждым годом привлекают все большее внимание научного сообщества из-за высокой летальности и отсутствия средств этиотропной терапии некоторых из них. Среди общего числа детских патологий острые респираторные инфекции представляют особый интерес из-за высокой заболеваемости, постоянной смены этиологического фактора, широкого спектра вирусных агентов. В этом году в городе Ухань произошла вспышка пневмоний, вызванных новым, ранее не зарегистрированным вирусом. Быстрое распространение и тяжесть клинических проявлений, вызванных новой инфекцией, поставило перед врачами задачи, связанные с разработкой средств диагностики инфекции, терапии проявлений и специфической профилактики. Целью данной работы является изучение и обобщение данных о выраженности клинических проявлений и особенностях течения новой коронавирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: дети, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19.

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) – вирус с генетическим материалом в виде рибонуклеиновых кислот семейства Coronaviridae [14]. Природным резервуаром вируса является летучая мышь, промежуточными хозяевами – верблюды и виверры. Источниками заражения для людей сейчас являются больные люди, в том числе без проявления симптомов заболевания, и вирусоносители. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, воздушно-пылевым путями [7, 25].

Ранее считалось, что основным проявлением COVID-19 (coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года) является пневмония [26]. На сегодняшний день знания об этом заболевании свидетельствуют, что все намного сложнее и его течение не ограничивается одной лишь пневмонией [2, 3]. Попадая в организм через эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, вирус связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 типа (АПФ2), вызывая иммунный ответ и выброс цитокинов [2, 17, 28]. В эпителиоцитах дыхательных путей, кишечника, сосудов, почек происходит дальнейшая репликация вируса [30]. На 2-14 день появляются такие клинические проявления, как лихорадка, кашель, одышка, заложенность носа, миалгии, головная боль, чувство тяжести в грудной клетке [15].

Дети раннего возраста более уязвимы и восприимчивы к инфекционным заболеваниям ввиду несовершенства механизмов иммунного ответа, трудности использования защитных средств и самостоятельной гигиенической обработки рук, невозможности самоизоляции от контактных взрослых. При этом дети в меньшей степени подвержены заражению COVID-19 и в легкой форме переносят данное заболевание [7, 9].

Возможно, знания об особенностях течения коронавирусной инфекции у разных возрастных групп детей дадут в ближай-

шем будущем основу для подбора специфического лечения и вакцинопрофилактики данного заболевания.

В период с февраля по апрель 2020 года было установлено, что заболеваемость COVID-19 среди детей до 10 лет в разных странах колеблется от 0,4 до 0,5 %, а в группе детей 10-18 лет этот показатель составляет 0,8-1,3 % [3, 7, 13]. Более 94 % детей имели асимптомное или легкое течение заболевания. Тяжелые формы встречались в три раза реже, чем у взрослых, и составляли 5,9 % от общего числа зарегистрированных случаев заболевания. Категория пациентов с тяжелыми формами заболевания включала в себя детей старше 10-12 лет с отягощенным преморбидным фоном (ожирение, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, пороки развития).

Бронхиальная астма также относится к факторам отягощения преморбидного фона и первоначально считалась фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Однако в апреле 2020 года были опубликованы данные о том, что у детей с аллергическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой, снижена экспрессия гена АПФ2, что уменьшает восприимчивость к коронавирусной инфекции [28]. Помимо этого, эозинофилы, являющиеся неотъемлемым элементом аллергической реакции, высвобождают цитотоксические белки, увеличивая уровень оксида азота, что ведет за собой продукцию интерлейкина-12 и рекрут CD8+ (cluster of differentiation 8, кластер дифференцировки 8) Т-лимфоцитов [17, 28]. В настоящий момент считается, что перечисленные механизмы обеспечивают защиту не только от коронавируса, но и от других вирусных инфекций с поражением респираторного тракта [8].

У детей с легким течением заболевания такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, кашель, затруднение дыхания, ринорея встречались в половине случаев, в то время как у взрослых перечисленные симптомы составляют 93 % всех жалоб [11, 12]. В противовес этому дети чаще

имели проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще диарея, реже тошнота и рвота), что крайне редко встречалось у взрослых [4, 19]. Возможно, это связано с неоднократным назначением антибиотикотерапии у часто болеющих детей, что изменяет соотношение между нормальной микрофлорой кишечника и приводит к росту условно-патогенной флоры. Нет данных о появлении у детей таких специфических симптомов, как гипосмия, аносмия, агевзия [29]. Описаны и часто встречаются у детей такие симптомы, как везикулярная сыпь, неврологические нарушения в виде полинейропатий, синдрома Гийена-Барре, на коже дистальных фаланг пальцев могут отмечаться признаки васкулита («ковидные пальцы») [3].

Отличительной особенностью течения COVID-19 в детском возрасте являются лабораторные показатели, находящиеся в пределах нормы. Несмотря на истощение NK-клеток (natural killers, натуральные киллеры) и CD8+ цитотоксических лимфоцитов, характерное для угнетения иммунитета вирусом, у детей крайне редко встречаются лейкопения, лимфопения [20]. Уровни С-реактивного белка (СРБ) и D-димера, результаты прокальцитонинового теста остаются в пределах нормы или незначительно повышаются [16].

Первые случаи тяжелого течения заболевания среди детей были описаны в апреле 2020 года в Лондоне [3, 21]. Было зарегистрировано шесть случаев заболевания у детей 5-14 лет, пять из которых были женского пола, двое пациентов имели азиатское происхождение, а остальные – афроамериканское. Заболевание у них протекало с Кавасаки-подобным синдромом: лихорадкой до гипертермии, головной болью, диареей, диффузной эритематозной сыпью, одышкой, гипотензией, респираторным дистресс-синдромом, конъюнктивитом, отеками конечностей, изменениями слизистой оболочки (малиновый язык, трещины губ), дыхательной недостаточностью, токсическим шоком [10, 23]. Данный

симптомокомплекс позже был назван мультисистемным воспалительным синдромом.

В результатах лабораторных исследований у группы детей отмечалось повышение уровней СРБ, прокальцитонина, ферритина, мозгового натрийуретического пептида, триглицеридов и D-димера, а также определялись поражения почек [5, 24]. По Эхо-КГ часто выявлялась дисфункция левого желудочка сердца [22]. Пациенты получали лечение иммуноглобулинами, антибиотиками (цефтриаксон, клиндамицин, метронидазол), стероидами [18]. Все пациенты переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [27]. При поступлении тесты на SARS-CoV-2 были отрицательны. При выписке у 5 из 6 пациентов обнаружен анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулин (у одного пациента не было проведено исследование при выписке).

Спустя две недели после публикации данных случаев в отделение реанимации и интенсивной терапии поступило еще 14 детей с аналогичной симптоматикой и отрицательными результатами исследования на SARS-CoV-2. В период с мая по июнь в других странах зарегистрированы новые педиатрические пациенты с мультисистемным воспалительным синдромом. Из них пациенты афроамериканского происхождения составляли 57 %, также большую долю афроамериканцы составили среди умерших от мультисистемного воспалительного синдрома [18]. Трудно сказать, почему данный синдром имеет частичную расовую принадлежность. Возможно, это связано с наличием низкого социального уровня, сопутствующего отягощенного преморбидного фона у многих афроамериканских пациентов, а также с низким уровнем доступности своевременной квалифицированной медицинской помощи.

В настоящий момент проходит отработка алгоритмов лечения новой инфекции, осуществляются попытки подбора этиотропного препарата. В стандарт лечения коронавирусной инфекции в амбулатор-

ных условиях входит препарат Фавипиравир. Данный препарат противопоказан детям младше 18 лет, поэтому этиологическая терапия для этой категории больных находится в стадии разработки. Относительно профилактики COVID-19 ведется активная работа в разных странах, так как появление и широкое использование вакцины от коронавирусной инфекции стабилизирует эпидемиологическую обстановку в мире. В августе 2020 года в России зарегистрирована вакцина «Спутник-5», которая на данный момент проходит этап пострегистрационных исследований. В них примет участие 40 тысяч добровольцев, четверть из которых получит плацебо. Основу вакцины представляет безопасный аденовирус, содержащий на себе белки нового коронавируса. Вакцина «Спутник-5» предназначена только для людей в возрасте от 18 до 65 лет, что означает необходимость разработки специфического средства профилактики COVID-19 для детей. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» разработал вакцину «ЭпиВакКорона», которая способствует выработке антител при двукратном использовании с интервалом 21 день. Вакцина зарегистрирована 14 октября 2020 года и сейчас приступает к этапу пострегистрационных исследований. Третья отечественная вакцина разработана ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН. Вакцина является цельновирионной, проходит этап клинических испытаний на 300 добровольцах. Европейские ученые выяснили, что высокий титр иммуноглобулина G против респираторно-синцитиального вируса и микоплазменной пневмонии может осуществлять перекрестную защиту от инфекции SARS-CoV-2 [6]. Возможно, эти данные в будущем будут более изучены и использованы в создании вакцины от коронавируса, которая будет применяться уже в педиатрической практике (в отличие от вакцины «Спутник-5»).

В настоящий момент известно, что SARS-CoV-2 переносится детьми в легкой форме, чаще имеет асимптомное течение [12]. Возможно, это связано с особенностями функционирования и меньшей экспрессии рецепторов к АПФ2 в этой возрастной группе [28]. У детей раннего возраста меньше сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы, дыхательные пути не подверглись влиянию табачного дыма, загрязненного воздуха, что подразумевает меньшую уязвимость дыхательных путей для инфекционных агентов [1, 7]. Для детей раннего возраста характерно созревание иммунной системы и редки гиперреактивные состояния. Возможно, у детей до года есть особенности врожденного иммунитета, который утрачивает свое значения у детей старшего возраста и взрослых. Например, таким фактором может являться высокий титр иммуноглобулина G против респираторно-синцитиального вируса и микоплазменной пневмонии [6]. Известны случаи возникновения мультисистемного воспалительного синдрома у детей спустя два месяца после вспышки COVID-19, однако дети с такими клиническими проявлениями выздоравливают в течение 8-14 дней, летальные случаи не превышают 0,02 %. Феномен легкого и бессимптомного течения коронавирусной инфекции у детей будет изучаться и анализироваться ближайшие годы. Несмотря на то, что на данный момент уже многое известно об этиологии, строении, факторах патогенности, клинических проявлениях и лечении коронавирусной инфекции, еще многое остается неизученным. Возможно, если врачи, занимающиеся сбором и анализом информации о COVID-19, будут пристально анализировать особенности течения SARS-CoV-2 у детей, в будущем это позволит пересмотреть подходы к этиотропному лечению и профилактике данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заплатников А.Л., Свиницкая В.И. COVID-19 и дети. Р.М.Ж. 2020; 20-22.
2. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85-94.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(3): 162-174.
4. Старшинова А.А. и соавт. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии 2020; 19(2): 123-131.
5. Grimaud M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann. Intensive Care 2020; 69: 1-3.
6. Gu H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. Sci. rep. 2016; 6: 1-4.
7. Lee P.I. et al. Are children less susceptible to C.OVID-19? Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2020; 53: 371-372.
8. Jackson D.J. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146: 203-206.
9. Caselli D., Arico M. 2019-nCoV: polite with children! Pediatric Reports. 2020; 12: 1.
10. Cavallo F., Chiarelli F. An Outbreak of Kawasaki-like Disease in children during SARS-CoV-2 Epidemic: No Surprise? Acta Biomed. 2020; 91: 8-12.
11. Xu Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat. Med. 2020; 26: 502-505.
12. Ji L.-N. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. World J. Pediatr. 2020; 16: 267-270.
13. Cruz A.T., Zeichner S.L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics 2020; 6: 1-2.
14. Chen Z.-M. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J. Pediatr. 2020; 10: 1-6.
15. Shen K. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J. Pediatr. 2020; 16: 223-231.
16. Dong Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics 2020; 16: 4-12.
17. Waltuch T. et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. Am. J. Emerg. Med. 2020; 20.
18. Toubiana J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. B.M.J. 2020; 369: 6-7.
19. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. J. Med. Virol. 2020; 110: 1-4.
20. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatrica 2020; 10: 1-3.
21. Chiotos K. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. J.P.I.D.S. 2020; 69: 1-6.
22. Dufort E. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. The new England journal of medicine 2020; 383: 347-358.
23. Ebina-Shibuyaa R., Namkoongb H., Shibuyac Y., Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. International Journal of Infectious Diseases 2020; 97: 371-373.
24. Lad S.S. et al. Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). The Indian Journal of Pediatric 2020; 10.
25. Cao Q. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. Formos Med. Assoc. 2020; 119: 670-673.
26. Singhal T.A. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics 2020; 87: 281-268.
27. Greene A.G. et al. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Am. J. Emerg. Med. 2020; 20: 3-4.
28. Kimura H. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146: 80-88.
29. Cristiani L. et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur. Respir. J. 2020; 55: 17-23.
30. Ogimi C. et al. What's New With the Old Coronaviruses? J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2020; 9: 210-217.

КРАНИОСИНОСТОЗЫ У ДЕТЕЙ

Губерт В.П.¹, Ларькин И.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Ларькин Игорь Иванович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, nevro.neiro.osma@yandex.ru

Резюме

Краниосиностоз (КС) представляет собой серьезную патологию, которая не только влияет на внешний вид ребенка и его дальнейшую социальную адаптацию, но также может привести к тяжелым последствиям - повышению внутричерепного давления (ВЧД), задержка умственного развития, нарушения со стороны органов зрения. При том, что встречаемость данной черепно-лицевой аномалии достаточно велика – наблюдается у 1 из 2000-2500 новорожденных, своевременно распознать ее не всегда удается, а различные способы хирургического лечения на сегодняшний день носят противоречивый характер и требуют дальнейшего усовершенствования. В работе рассмотрены наиболее актуальные практические вопросы диагностики и хирургического лечения детей с КС с учетом последних научных данных. Представлены возможности пре- и постнатальной диагностики КС. Рассмотрены подходы к определению показаний к хирургическому лечению. Представлены новые модальности в лечении: краниальное ортезирование, 3D-моделирование.

Ключевые слова: краниосиностоз, дети.

КС представляет собой преждевременное закрытие одного или нескольких швов мозгового черепа, приводящее к деформации и десинхронизации роста черепа, а затем к дефициту объема его полости по отношению к интенсивно развивающемуся мозгу ребенка [1]. КС может возникать как часть наследственного синдрома или как изолированный дефект - несиндромальный краниосиноз (НеКС) [5, 6, 7]. КС называется «простым», когда поражается только один шов, и «сложным», когда поражаются сразу несколько швов [5, 12, 14]. Данная патология встречается примерно у одного из 2000-2500 новорожденных [1], что делает ее второй по частоте черепно-лицевой аномалией после орофациальных расщелин [2]. По разным данным НеКС составляет 80-85 % всех случаев данной патологии [18, 19]. При этом сагиттальный шов поражается в 40-60 % случаев, коронарный - в 20-30 % и метопический - менее чем в 10%; истинный лямбдоидный синоз встречается крайне редко (около 1 %) [18, 20, 25, 26]. Синдромный КС наблюдается реже - 1 на 20 000 новорожденных, хотя было выявлено более 200 синдромов с КС [6, 11, 29]. Самые частые синдромы, сопровождающиеся КС - Крузона и Апера [29]. При КС несоответствие между вместимостью черепной коробки и объемом головного мозга приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД), возникновению синдрома краниocereбральной диспропорции и возможной задержке умственного развития вследствие атрофии коры головного мозга [1]. Возможна задержка развития моторики, а у детей более старшего возраста выражены проблемы с обучением и речью [5, 30]. В части случаев также могут присутствовать различные аномалии развития зубов и зубочелюстной системы, сопровождающиеся косметическими дефектами [11, 18]. В дальнейшем это может неблагоприятно сказаться на социальной адаптации ребенка и снизить его уровень качества жизни [30]. Сочетание КС с гидроцефалией (ГЦ) встречается у 5-10 % пациен-

тов [15]. Диагноз КС является клиническим и устанавливается на основании визуального осмотра, антропометрических и рентгенологических данных [1, 14]. Лечение КС хирургическое, его однозначно необходимо проводить как можно раньше для улучшения прогнозов и качества жизни детей [1, 3, 15, 31]. Цель исследования - поиск и анализ литературы, посвященной проблеме диагностики и лечения КС у детей. Задачи: выявить наиболее характерные клинические признаки КС у детей, определить значимость различных методов диагностики КС, изучить варианты хирургического лечения КС у детей.

Этиология НеКС неизвестна, в большинстве случаев это состояние носит спорадический характер [5, 18]. Однако выделяют потенциальные факторы риска, такие как ненормальное положение плода или пренатальное воздействие тератогенов (курение матери, прием противозачаточных препаратов во время беременности) [19, 20]. Синдромальные формы вызываются генными мутациями, хромосомными поломками, действием факторов внешней среды [6, 11, 29]. В некоторых случаях КС может быть следствием гидроцефалии, устраненной шунтирующей операцией [15]. Часто у детей наблюдается отставание прироста окружности головы, раннее закрытие швов и родничков [1, 2]. Аномальная форма черепа определяется типом КС и зависит от того, какие именно швы подверглись преждевременному синозированию [1, 18, 22]. При скафоцефалии наблюдается преждевременное срастание сагиттального шва. Нарушение роста черепа в ширину компенсируется чрезмерной длиной черепа (долихоцефалия). Обычно наблюдается у недоношенных детей [2, 20]. Плагиоцефалия - описательный термин, означающий асимметрию черепа или искривленную его форму независимо от этиологии [13, 22]. Такая форма черепа появляется при одностороннем коронарном синозозе, деформации головы плода вследствие ее сдавле-

ния в утробе, деформации головы младенца из-за вынужденного положения головы во время сна или при нейромышечных дисфункциях [22, 25]. Тригоцефалия возникает в результате преждевременного срастания метопического шва. Задняя часть головы широкая, а лоб узкий и заостренный, имеет треугольную форму. Орбиты аномально близки друг к другу (гипотелоризм) [5, 14]. Брахицефалия возникает при преждевременном сращении обоих коронарных швов, что характеризуется преобладанием поперечных размеров над продольными. Лоб и затылочная часть уплощены, лобная кость вытянута в вертикальном направлении. Орбиты аномально разделены, на рентгенограммах высокие надглазничные края образуют характерный знак Арлекина [5, 15].

В клинической картине зачастую сложно увидеть признаки увеличения ВЧД. Наиболее часто повышенное ВЧД встречается у детей с поражением более одного шва [2, 4, 18]. У некоторых пациентов имеются атрофия и отек диска зрительного нерва, а также рентгенологические признаки повышенного ВЧД, однако последние не всегда являются достоверными. Наличие папиллярного отека надежно указывает на повышенное ВЧД, но его отсутствие не исключает внутричерепную гипертензию (ВЧГ), по крайней мере, у детей в возрасте до 8 лет [4, 31]. В случаях несвоевременной диагностики КС проявляется ВЧГ, которая сопровождается головными болями, рвотой, застойными явлениями на глазном дне, что может привести к слепоте, также появляются заметные на обзорных рентгенограммах «пальцевые вдавления» [5, 20, 31]. Кроме того, у пациентов с КС встречаются различные формы косоглазия и непаралитический птоз верхнего века [2, 31].

Гидроцефалия является сопутствующим заболеванием, одной из причин возникновения которой рассматривается нарушение оттока венозной крови вследствие компрессии венозных синусов. Наличие прогрессирующей гидроцефалии при КС

сопровождается дополнительным повышением ВЧД, что усугубляет клинические проявления заболевания [15]. Важное значение имеет пренатальная диагностика с применением минимально инвазивных диагностических методик (УЗИ плода, МРТ плода), а также инвазивных технологий (амниоцентез и биопсия ворсинок хориона) [3, 5]. Диагноз возможен уже после первого триместра, устанавливается он на основании выявления деформации черепа плода или при обнаружении признаков генетической патологии [4, 16]. Подтверждение диагноза проводится при помощи 3D УЗ-сканирования [1, 2].

Однако КС чаще диагностируется на первом году жизни [5, 14, 15, 25]. Во время осмотра черепа при наличии его нестандартной формы, особенно в сочетании с аномалиями развития зубов, зубочелюстной системы и дополнительными дизморфизмами лица, орбиты и конечностей, необходимо заподозрить наличие КС у ребенка [1, 4, 15]. Также определяют наличие кривошеи [25]. Любые шовные выступы, размер, форма и напряжение родничков, их раннее закрытие, перемещение (смещение вперед) также должны быть оценены [1, 5]. Объективным и стандартизированным методом является определение различных краниофациальных показателей, таких как окружность головы, линейные измерения при помощи краниального циркуля — продольный и поперечный размеры черепа, косые диаметры (левый и правый), высота черепа, а также вычисление следующих параметров: краниальный индекс и индекс асимметрии [2, 26]. При подозрении на синдромальный характер патологии необходимо направить ребенка на консультацию к генетику для определения наследственного характера КС [5, 7, 29]. Офтальмологическое обследование может показать косоглазие или папиллярный отек [1, 16, 25]. Инструментальное подтверждение диагноза проводится при помощи нейросонографии с визуализацией швов, позволяющей диф-

ференцировать приобретенные деформации [1, 31]. УЗИ проводится только в случаях с открытыми родничками [1, 4, 5].

Наиболее информативным методом лучевой диагностики является компьютерная томография (КТ) с трехмерной (3D) реконструкцией. С помощью этого метода можно оценить состояние всех швов, а также мозга на наличие структурных аномалий (например, венрикуломегалии и агенезии мозолистого тела) [1, 16, 23]. КТ позволяет проводить различные краниометрические измерения, что дает возможность объективно оценивать эффективность лечения [1, 23]. По сравнению с КТ обычная рентгенография менее точна при визуализации черепных швов и в настоящее время не используется для диагностики КС [5, 20, 23].

Лечение пациентов с КС хирургическое. Абсолютным показанием к хирургическому лечению являются симптомы ВЧГ, а наличие деформации черепа, вызывающей косметический дефект – относительное [1, 3, 16, 17]. Однако в большинстве случаев хирургическое лечение проводится по профилактическим показаниям, когда еще нет признаков ВЧГ, но существует риск ее развития в дальнейшем [17, 24]. У детей до 12 месяцев кости черепа еще достаточно эластичные и могут быть реконструированы путем нанесения запилов [24]. В старшем возрасте, когда кости черепа становятся толще, устранить деформацию можно, лишь прибегнув к краниопластике [3, 4, 27]. Оптимальным сроком лечения детей является возраст от 6 до 12 месяцев [1, 2]. Еще одним аргументом в пользу проведения раннего оперативного вмешательства является риск развития задержки интеллектуального развития [1, 30]. Также существует ряд противопоказаний к хирургическому лечению. Абсолютно противопоказаны хирургические вмешательства при наличии сопутствующих тяжелых пороков развития и летальных синдромов. Относительно противопоказаны вмешательства у пациентов с вто-

ричными КС, связанными с поражениями головного мозга или с первичными аномалиями формирования костной ткани [4, 17, 28]. В таком случае, а также в случае отказа родителей от операции, прибегают к использованию краниальных ортезов (КО) [8, 9, 10]. Эффективность КО как самостоятельного метода лечения требует дальнейшего изучения отдаленных результатов. Чаще КО используются в качестве послеоперационного дополнительного терапевтического лечения [9].

В настоящее время широко распространенным методом является коррекция всего свода черепа. Самые последние методы используют эндоскопические процедуры и костные дистракторы [2, 3, 4]. Эндоскопические методы включают удаление фрагментов костей черепа полосами. После вмешательства для компенсации зоны ремоделирования применяется КО [8, 9, 10]. Однако полученный линейный дефект ни анатомически, ни функционально не является аналогом нормального шва, так как там нет ростковой зоной [1, 14]. Поэтому метод может осложниться быстрым зарастанием или увеличением дефекта в размерах по типу растущего перелома и формированием псевдоэнцефалоцеле [2, 16]. Оба эти исхода приведут к ухудшению качества жизни пациента при полном или частичном отсутствии результата лечения [16]. При скафоцефалии морфологические результаты лучше после более обширных процедур [1, 2]. У детей старшего возраста массивные затылочные бугры могут быть удалены хирургическим путем [1, 16]. При тригоноцефалии большинство хирургов отдает предпочтение лобно-орбитальной модернизации. Использование линейных сутурэктомий в этом случае является нецелесообразным [1, 4, 16]. После бифронтальной трепанации черепа новый лоб восстанавливается с помощью лобной или теменной кости. Латеральные края орбиты выносятся вперед и наружу. При этом гипертелоризм корректируется самопроизвольно с

течением времени после удаления сино-стозированного шва [25, 31]. Данный метод может осложниться височным западением [31].

Хирургическое вмешательство при плагиоцефалии направлено на устранение лобной и орбитальной асимметрии [13, 22]. Двусторонняя коррекция орбитального края необходима практически во всех случаях. Если височные области выпуклые, это должно быть исправлено путем перемещения заднего края лобного лоскута назад [22]. При брахицефалии хирургическая коррекция заключается в бифронтальной трепанации черепа с remodelированием лба и выдвиганием надглазничного края примерно на 1,5 см [18, 25].

В последние годы с ростом доступности технологий 3D-печати широкое распространение получило изготовление анатомических моделей [21, 24]. Проектирование линий остеотомии на изготовленной модели позволяет минимизировать размеры постоперационных костных дефектов, сократить количество используемых фиксирующих имплантатов, а также улучшить косметические результаты лечения [16].

Таким образом, в настоящее время проблемы диагностики связаны в большей мере с недостаточной осведомленностью педиатров и детских неврологов о данной патологии. Клинические признаки тре-

буют подтверждения лучевыми методами исследования. Основной метод лечения - хирургический, вид оперативного вмешательства зависит от формы КС. Хирургическое лечение сопровождается в 10-15 % случаев осложнениями - быстрое зарастание костного дефекта, увеличение дефекта в размерах, ущемление мозговой ткани в области костного дефекта с последующим формированием псевдоэнцефалоцеле. В настоящее время остаются нерешенными вопросы относительно возраста ребенка, наиболее подходящего для хирургического вмешательства, влияние последнего на рост костей черепа в разных возрастах и влияние позднего хирургического лечения на психосоциальные аспекты жизни ребенка. Всё также актуален вопрос разработки оптимального хирургического вмешательства, так как существующие методики лечения не всегда приводят к хорошим результатам, а количество пациентов с различными видами КС ежегодно увеличивается. Еще одним важным вопросом, требующим изучения, является эффективность использования КО как самостоятельного метода лечения. Также недостаточно изучены особенности ведения таких пациентов в послеоперационном периоде, особенности социальной адаптации и оценка качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогинский В.В. и соавт. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения детей с краниосиностозами. *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2019; 1(19): 56-73.
2. Бельченко В.А., Иманилов А.П. Брахицефалия. Клинические проявления, диагностика, лечение. *Стоматология для всех* 2012; 3: 38-43.
3. Бельченко В.А., Притыко А.Г., Мамедов Э.В. Диагностика и лечение сложных несиндромальных форм краниосиностозов. *Нейрохирургия* 2003; 1: 72.
4. Лопатин А.В., Ясонов С.А. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Методические рекомендации для врачей. М.: ЗАО «ПроМедиа»; 2005. с. 26.
5. Burokas L. Craniosynostosis: Caring for infants and their families. *Crit Care Nurse*. 2013; 33(4): 39-50.
6. Ciurea A.V., Toader C.J. Genetics of craniosynostosis: review of the literature. *Med Life* 2010; 2(1): 5-17.
7. Heuzé Y. et al. Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. *Curr Genet Med Rep*. 2014; 2: 135-145.
8. Plank L.H. et al. Comparison of infant head shape changes in deformational plagiocephaly following treatment with a cranial remolding orthosis using a noninvasive laser shape digitizer. *J. Craniofac. Surg*. 2006; 17: 1084-1091.

9. Gump W.C., Mutchnick I.S., Moriarty T.M. Complications associated with molding helmet therapy for positional plagiocephaly: a review. *Neurosurg. Focus* 2013; 35: 323.
10. Wilbrand J.F. et al. Complications in helmet therapy. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2012; 40: 341–346.
11. De Coster P.J. et al. Cranial suture biology and dental development: genetic and clinical perspectives. *J. Oral Pathol Med.* 2007; 36: 447–455.
12. Slater B.J. et al. Cranial Sutures: A Brief Review. *PlastReconstr Surg.* 2010; 121: 170–178.
13. Spazzapan C.P., Bosnjak R., Velnar T. Reconstruction of the skull in anterior plagiocephaly: A case report. *Br J. Med Med Res.* 2016; 18(2): 1–7.
14. Aviv R.I., Rodger E., Hall C.M. Craniosynostosis. *ClinRadiol.* 2002; 57: 93–102.
15. Nagaraya S., Anslow P., Winter B. Craniosynostosis. *ClinRadiol.* 2013; 68: 284–292.
16. Zaleckas L. et al. Diagnosis and treatment of craniosynostosis: Vilnius team experience. *Acta Med Litu.* 2015; 22(2): 111–121.
17. Marupudi N.I. et al. Effect of molding helmets on intracranial pressure and head shape in non-surgically treated sagittal craniosynostosis patients. *Journal of neurosurgery pediatrics* 2016; 18: 207–212.
18. Tahiri Y., Bartlett S.P., Gilardino M.S. Evidence-based medicine: Nonsyndromic craniosynostosis. *PlastReconstr Surg.* 2017; 140: 177–191.
19. Garza R.M. Nonsyndromic craniosynostosis *SeminPlast Surg.* 2012; 26: 53–63.
20. Governale L.S. Craniosynostosis *Pediatr Neurol.* 2015; 53: 394–401.
21. Gregory J.A. Endoscopic assisted repair of craniosynostosis *Neurosurgery focus.* 2005; 6: 1–10.
22. Helmet treatment of deformational plagiocephaly: the relationship between age at initiation and rate of correction. M.Seruya, A.K.Oh, J.H.Taylor et al. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 131: 55–61.
23. Increasing concern regarding computed tomography irradiation in craniofacial surgery. Domeshek L.F., Mukundan S., Yoshizumi T. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2010; 12: 1313–1320.
24. Jimenez D.F. Early treatment of anterior calvarial craniosynostosis using endoscopic-assisted minimally invasive techniques. *Childs Nerv Syst.* 2010; 23: 1411–1419.
25. Johnson D. Craniosynostosis *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 369–376.
26. Morris L.M. Nonsyndromic craniosynostosis and deformational head shape disorders *Facial PlastSurgClin North Am.* 2016; 24: 517–530.
27. Multidisciplinary care of craniosynostosis. *MultidiscipHealthc.* 2017; 10: 263–270.
28. Kapp-Simon A., Leroux B., Cunningham M. Multisite study of infants with single-suture craniosynostosis: preliminary report of presurgery development *Cleft Palate Craniofac J.* 2005; 42(4): 377–384.
29. Wilkie J.C. Byren J.A. Hurst Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis *Pediatrics.* 2010; 126(2): 391–400.
30. Psychosocial outcomes in children with and without non-syndromic craniosynostosis: Findings from two studies *Cleft Palate Craniofac J.* 2013; 50: 406–413.
31. Sharma R.K. Craniosynostosis *Indian J Plast Surg.* 2013; 46(1): 18–27.

ПРЕСЕПСИН: ДИАГНОСТИКА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПРОГНОЗ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Жеренюк П.С.¹, Высоцкий В.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Высоцкий Владимир Валерьевич, ассистент кафедры детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Куйбышева, 77, omskdetchir@mail.ru

Резюме

Пресепсин – это новый многообещающий ранний маркер бактериальной инфекции. В работе рассмотрена значимость мониторинга пресепсина у больных хирургического профиля. Оценивается как изолированное определение пресепсина, так и уровень использования пресепсина наряду с использованием интегральных шкал оценки тяжести состояния и других современных широко используемых биомаркеров, например, прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкины и другие. Рассмотрены причины неинфекционного повышения уровня пресепсина. Сделаны выводы о перспективности использования пресепсина у хирургических больных для диагностики, контроля терапии, стратификации рисков и прогнозирования.

Ключевые слова: пресепсин, бактериальная инфекция, инфекционные осложнения, неонатальный сепсис, биомаркеры воспаления.

Летальность хирургических больных обусловлена зачастую гнойно-воспалительными процессами. Залогом выздоровления пациента служит ранняя диагностика септических осложнений, диктующая тактику ведения в целом и – антибиотикотерапии в частности. Возникновение септических осложнений сопровождается замедлением реабилитации хирургических больных [9, 13]. При анализе соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии лечебных учреждений России выявлен ощутимый дефицит знаний о роли биомаркеров в диагностике сепсиса [11]. В большинстве международных исследований показано, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 70 % пациентов получают антибиотики, при этом в каждом третьем случае назначенный антибиотик не показан или же неадекватен по спектру, дозе, режиму [20].

На сегодняшний день для диагностики бактериального воспаления у хирургических больных широко используются острофазовые белки и цитокины - С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), факторы некроза опухоли (ФНО), кальпротектин. Увеличение содержания этих маркеров в крови ассоциируется с возникновением септических осложнений и является признаком неблагоприятного течения болезни. Отдельного внимания заслуживает пресепсин (ПСП) – принципиально новый, диагностически и прогностически значимый белок [5, 8, 14].

Пресепсин – это новый многообещающий ранний маркер сепсиса. Впервые описан в 2005 году группой японских исследователей университета Иватэ. Это высокоспецифичный и высокочувствительный белок, N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14 (cluster of differentiation 14, кластер дифференцировки 14) [5, 7, 8, 14, 23, 33, 36].

Основную роль в образовании пресепсина играет активация антигенпрезентирующих клеток, на мембране которых

расположен рецептор mCD14 (membrane-bound cluster of differentiation 14, мембранный кластер дифференцировки 14). Индукция образования пресепсина начинается с лиганд-рецепторного взаимодействия, в результате которого происходит активация макрофагов. Лигандом для рецептора mCD14 являются компоненты бактерий и грибов. Основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий – эндотоксин липополисахарид (ЛПС). Рецептор mCD14 связывается с ним напрямую и осуществляет передачу эндотоксинового сигнала [5, 7, 10, 32, 33].

При попадании в организм грамотрицательных бактерий, содержащих в составе клеточной стенки липополисахарид, образуется липополисахаридсвязывающий белок (ЛСБ), усиливающий это взаимодействие в 100-1000 раз [32]. Комплекс ЛПС-ЛСБ связывается с компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий – липотейхоевыми кислотами, пептидогликанами, а также с компонентами микобактерий, микоплазм, спирохет и грибов [5,10, 32].

Осуществив трансдукцию эндотоксинового сигнала, mCD14 отделяется от мембраны, выходит в циркуляторное русло и становится растворимым sCD14 (soluble cluster of differentiation 14, растворимый кластер дифференцировки 14). Теперь его задача – индуцировать воспалительный процесс в клетках, не имеющих рецептора mCD14, следовательно, не реагирующих на эндотоксины. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 специфически расщепляется лизосомальными ферментами с образованием фрагмента, названного sCD14-subtype (soluble cluster of differentiation 14-subtype, растворимый кластер дифференцировки 14-подтип), а затем переименованного в пресепсин. Пресепсин образуется путем активации фагоцитоза, это и отличает его от вышеперечисленных маркеров воспаления: интерлейкинов, ФНО-альфа, СРБ, прокальцитонина [1, 3–5, 7, 10, 22, 31–33].

Пресепсин имеет 100-процентную чувствительность к подтвержденным гемокультурами бактериальным инфекциям. Многочисленные исследования доказывают, что уровни ПСП при вирусных инфекциях, а также при инфекциях без развития сепсиса, остаются стабильными. На ранних этапах развития системной инфекции количественное определение пресепсина считается наиболее чувствительным и специфическим маркером [1, 5, 10, 14, 17, 42].

Однако есть исследования, согласно которым при одинаковых уровнях чувствительности ПКТ и ПСП статистически значимо большей специфичностью обладает прокальцитонин в сравнении с пресепсином, так как пресепсин дает существенно больше ложноположительных результатов. Так, согласно исследованию О.В. Дымовой с соавторами, специфичность пресепсина и прокальцитонина у пациентов в послеоперационном периоде составила 31 % и 61 % соответственно [6]. По мнению исследователей, при диагностике сепсиса 71,4 % ложноположительных результатов использования пресепсина обусловлены тяжелыми нарушениями функции почек [7, 32]. В исследовании японских коллег повышение концентрации ПСП в плазме экспоненциально коррелировало со снижением функции почек у пациентов с хронической болезнью почек [27]. Молекулярная масса пресепсина 13 кДа, что идентично массе белка Цистацина С, который подобно креатинину отражает скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При нарушении функции почек в крови повышается уровень Цистацина-С, что дает ложноположительные иммунохимические результаты при исследовании уровня ПСП. Авторы сходятся в необходимости разработки новых более высоких границ референсных значений для пациентов со сниженной СКФ [6, 7, 32].

Доказано, что пресепсиновый тест уже через час после развития инфекционных осложнений подтверждает диагноз. Для сравнения: ФНО-альфа, интерлейкин-10 и интерлейкин-6 уровни достигают пика

через 2–4 часа. Далее повышается уровень прокальцитонина, достигая максимума через 8–10 часов. СРБ достигает пика только спустя 12–24 часа после начала развития сепсиса [16, 33]. Короткий период полужизни пресепсина — около 0,5–1,0 часа — позволяет наиболее точно, в режиме «реального времени» оценивать эффективность антибиотикотерапии, а также прогнозировать возможные исходы [1-5, 9, 19, 24, 29, 34, 37]. Определение в периоперационном периоде повышенного пресепсина положительно коррелирует с увеличением риска неблагоприятного исхода. Интересно, что наиболее неблагоприятная картина развивается при персистенции субнормальных уровней пресепсина в крови: в послеоперационном периоде инфекция развивается более чем у половины больных [12, 38].

Высокая частота врожденных пороков развития и жизнеугрожающих состояний, требующих оперативного вмешательства на ранних сроках жизни обуславливает интерес исследователей к диагностической значимости пресепсина в неонатальном периоде. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что пресепсин подходит для выявления неонатального сепсиса. Его уровни не зависят от пола, расы, близнецовости. Мало зависят от материнской лихорадки, повышенного СРБ, от наличия меконияльного окрашивания околоплодных вод [4, 21, 22, 30, 31, 35, 36, 39, 40]. Согласно исследованию Ergog с соавторами, уровни пресепсина в течение первых 28 дней жизни, вероятно, зависят от способа родоразрешения, гестационного и постнатального возраста, веса при рождении и наличия респираторного дистресс-синдрома или хориоамнионита. Эти данные необходимо учитывать для диагностики системной инфекции у детей в первые четыре недели жизни [35]. Уровни ПКТ и СРБ в первые дни жизни в большей степени зависят от вышеперечисленных неинфекционных факторов, поэтому основным ориентиром является ПСП [1, 3, 15, 16, 30, 39, 40].

Многочисленные исследования подтверждают наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между степенью тяжести пациента и уровнем пресепсина в крови, что позволяет эффективно использовать его значения при стратификации и прогнозе у хирургических больных [2, 19, 29, 41]. Также есть исследования, доказывающие положительную корреляцию баллов шкал состояния тяжести пациента с повышенными уровнями пресепсина (табл.1). Авторы обращают внимание на

более качественную оценку рисков при параллельной оценке тяжести пациента по шкалам APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II), SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment – Шкала оценки органной недостаточности) и MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis – Шкала оценки смертности в ОПИТ) [1, 9, 12].

Табл. 1. Корреляция уровней пресепсина с показателями тяжести критических пациентов по диагностическим шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.

Уровень пр/мл	ПСП, Клиническая группа	APACHE II	SOFA	MEDS
728	Сепсис	14 баллов	4 балла	8 баллов
1407	Тяжелый сепсис	23 балла	6 баллов	11 баллов
1823	Выжившие	16 баллов	4 балла	8 баллов
2124	Невыжившие	28 баллов	4 балла	17 баллов

Большинство исследователей сходятся во мнении, что несмотря на наиболее раннее повышение при развитии септических осложнений, результаты ПСП должны интерпретироваться только в комплексе с гематологическими и другими биохимическими показателями [1, 6, 12, 14, 18, 23, 25, 36, 42]. Комбинирование значений пресепсина с прогностическим уровнем Глазго улучшило специфичность для прогнозирования острого респираторного дистресс-синдрома по сравнению с использованием только исходных значений пресепсина [37]. Соотношение пресепсин-альбумин превосходит по прогностической значимости соотношение СРБ-альбумин. Отношение пресепсина к альбумину может быть новым маркером неблагоприятного прогноза у пациентов хирургического профиля [26]. Также при диагностике

инфекционных осложнений следует учитывать различие реакции пресепсина в зависимости от этиологии бактериемии, особенно *Streptococcus pyogenes* или *Corynebacterium striatum* [28]. Также есть исследования, свидетельствующие, что концентрация пресепсина в дренажной жидкости является полезным маркером септических осложнений [24]. Вышеописанные преимущества делают пресепсин передовым биомаркером, пригодным для стратификации септических пациентов. Ни один другой известный провоспалительный биомаркер не может сравниться с пресепсином по своему диагностическому и прогностическому потенциалу. Пресепсин имеет механизм образования, отличный от вышеупомянутых маркеров, благодаря чему он избавлен от недостатков, присущих традиционным маркерам.

Неоспоримым преимуществом является наиболее раннее повышение при развитии инфекции по сравнению с другими маркерами, однако специфичность уступает прокальцитонину. Пресепсиновый тест дает ложную диагностику сепсиса у пациентов с тяжелым повреждением почек, что диктует необходимость разработки новых диагностических порогов для этих пациентов.

Пресепсин подходит для определения неонатального сепсиса, особенно в первые дни жизни ребенка, когда уровни ПКТ и СРБ являются неопределенными. Использование комплекса биомаркеров имеет более высокую ценность, чем изолированное определение пресепсина.

Также определение пресепсина целесообразно сочетать с оценкой по диагностическим шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.

Таким образом, на сегодняшний день пресепсин является значимым провоспалительным биомаркером. Он подходит для диагностики, стратификации септических пациентов, мониторинга терапии, а также прогнозирования исходов у хирургических больных. Однако следует помнить, что его уровень может повышаться при критических состояниях, не связанных с развитием инфекционного осложнения, а именно при тяжелом поражении почек. В сложных случаях предпочтение отдается мультимаркерному подходу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батырбаева Д. Ж. и соавт. К вопросу лабораторной диагностики сепсиса. Вестник КазНМУ 2018; 2.
2. Булава Г.В. и соавт. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с urgentными состояниями в зависимости от развития сепсиса. Неотложная медицинская помощь 2018; 1 (7): 13–19.
3. Вельков В.В. Использование биомаркера Пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко 2015; 2 (1): 52–82.
4. Вельков В.В. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 1.
5. Вельков В.В. Пресепсин — эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций Здоровье. Медицинская экология. Наука 2016; 1 (64): 4–21.
6. Дымова О.В. и соавт. Диагностическая значимость параметров системы гомеостаза при выявлении септических состояний у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде Анестезиология и реаниматология 2016; 3.
7. Жилинский Е.В. и соавт. Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов. Экстренная медицина 2015; 3: 35–41.
8. Колесниченко А.П. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные. Сибирское медицинское обозрение 2015; 4: 11–17.
9. Кочетков А.В., Гудилов М.С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости. Новости хирургии 2015; 1.
10. Кукес В.Г. и соавт. Пресепсин — новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; 13(4): 573–576.
11. Кулабухов В.В., Руднов В.А. Анализ соблюдения современной стратегии по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций на этапе интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2015; 2.
12. Попов Д.А. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013; 3.
13. Салина Н. и соавт. Значение пресепсина как раннего маркера гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелым панкреатитом НМП 2018; 1.
14. Сараев А.Р. Биомаркеры воспаления. Вестник Авиценны 2020; 2.
15. Трунова К.А. Пресепсин как маркер сепсиса. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018; 11 (1): 64–70.
16. Aliu-Bejta A. Presepsin values as markers of severity of sepsis 2020; 95: 1–7.
17. Behnes M. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment Critical Care.2014; 18: 5–7.

18. Bösch F. The Prognostic Value of Presepsin for Sepsis in Abdominal Surgery: A Prospective Study *Shock*. 2020; 54: 56–61.
19. Chen M., Zhu Y. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as Diagnostic and Prognostic Markers of Sepsis *Clinical Laboratory* 2020; 66: 4.
20. Davison J. M., Wischmeyer P. E. Probiotic and symbiotic therapy in the critically ill: State of the art *Nutrition* 2019; 9: 29–36.
21. Dillenseger L. Early Inflammatory Markers for the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study *Frontiers Pediatrics* 2018; 6: 346.
22. Gad GI. The Utility of Soluble CD14 Subtype in Early Diagnosis of Culture Proven Early-Onset Neonatal Sepsis and Prediction of Outcome *American Journal of Perinatology* 2019; 36: 4.
23. Handke J. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine *Minerva Anestesiologica* 2020; 86: 768–776.
24. Hiraki M. The novel early predictive marker presepsin for postoperative pancreatic fistula: A pilot study *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20: 298–304.
25. Kondo Y. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis *Journal of Intensive Care* 2019; 7 (22).
26. Kaplan M. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores: A retrospective study *The Wiener klinische Wochenschrift* 2020; 132: 7.
27. Kobayashi S. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly *Clinica Chimica Acta* 2020; 500: 1–9.
28. Koizumi Y. Can presepsin uniformly respond to various pathogens? An in vitro assay of new sepsis marker. *BMC Immunology* 2020.
29. Liu B. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care* 2013; 17: 5.
30. Madbouly A. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil cD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infection and Drug Resistance* 2019; 12.
31. Memar M.Y. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Bio-medicine & Pharmacotherapy* 2019; 111: 649–656.
32. Nakamuro Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis In patients with or without acute kidney injury *BMC Anesthesiology* 2014; 17: 88–96.
33. Nurakhova A. Вестник хирургии Казахстана 2019; 60: 3.
34. Nur Ergor S. Reference ranges of presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm neonates without infection, in relation to gestational and postnatal age, in the first 28 days of life *Clinical Biochemistry* 2020; 77: 7–13.
35. Parri N. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and metaanalysis *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019; 17 (4): 223–232.
36. Sakyi S. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C - reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis *Heliyon* 2020; 9.
37. Shimoyama Y. Presepsin Values Predict Septic Acute Kidney Injury, Acute Respiratory Distress Syndrome, Disseminated Intravascular Coagulation and Shock *Shock* 2020; 9.
38. Takeuchi M. The perioperative presepsin as an accurate diagnostic marker of postoperative infectious complications after esophagectomy: a prospective cohort study *Esophagus*. 2020; 17(4): 399–407.
39. Van Maldeghem I. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and metaanalysis *BMC Immunology* 2019; 20 (17).
40. Vodnik T. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51.
41. Yao S. Diagnostic potential of presepsin in bacterial infection following hepato-biliary-pancreatic surgery: A prospective observational study. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2020; 11.
42. Yoon Sh. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis SH. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19: 760.

**ВРОЖДЕННЫЙ КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ
ЛЕГКОГО. ЭМБРИОЛОГИЯ ЛЕГКОГО. КЛАССИФИКАЦИЯ.
АНТЕНАТАЛЬНАЯ И ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Костюченко А.С.¹, Пискалов А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Пискалов Андрей Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО ОмГМУ

Минздрава России

644099, г. Омск, ул. Куйбышева, 77, omskdetchir@mail.ru

Резюме

Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легкого является редкой врожденной патологией, характеризующейся образованием разных по диаметру кист, которая в неонатальном периоде манифестирует как респираторный дистресс-синдром, в старшем возрасте – как хронические воспалительные заболевания легких. Кистозно-аденоматозная мальформация легкого имеет несколько вариантов исходов, в том числе малигнизацию и регрессию, может сочетаться с другими аномалиями. В данной работе рассматривается эмбриогенез легкого, гистопатологическая классификация, антенатальная и постнатальная диагностика порока.

Ключевые слова: кистозно-аденоматозный, порок развития, антенатальная диагностика, постнатальная диагностика, эмбриогенез.

Первое упоминание этой врожденной патологии относится к 1638 году, когда Н. Fontanus описал напряженную воздушную кисту у ребенка, приведшую к летальному исходу. В конце 1890-х годов еще один случай врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легкого у умершего новорожденного был назван кистозной болезнью. Впервые данный порок был описан как кистозная-аденоматоидная мальформация легких у детей в 1949 году К. Chin и М. Tang. Микроскопические характеристики порока были зафиксированы в 1977 году Kwittken Reiner.

Дефект в 90% случаев односторонний, в 10% - двусторонний вовлекает в основном одну долю, реже является мультилобарным, что описывают в своем исследовании И.В. Новикова, Н.А. Венчикова, И.В. Соловьева, С.И. Ковалев, О.А. Тарлецкая, Э.И. Мараховская [5]. Частота данного порока колеблется от 1 на 25000 до 1 на 35000 живых новорожденных, большинство случаев выявляется у мальчиков. При некоторых типах могут обнаруживаться другие дефекты развития легких, а также почечные и сердечные мальформации.

D. Desseauve, M. Dugué-Marechaud, S. Maurin, M-È. Gatibelza, V. Vequeau-Goua, M. Mergy-Laurent, G. Levard, F. Pierre [28] обращают в своей работе внимание на способность к самопроизвольному разрешению микрокистозных типов данной аномалии. Однако постнатальная регрессия поражений маловероятна. Макрокистозный тип кистозно-аденоматозной мальформации легкого, напротив, не имеет тенденции к регрессу, крупные заполненные жидкостью кисты могут сдавливать здоровую паренхиму легкого, вызывая ее гипоплазию, сдвиг средостения и сдавление нижней полой вены, способствуя развитию сердечно-сосудистой недостаточности и генерализованной водянки плода, что связано с риском его гибели. Эти проблемы являются важными для ведения беременности и прогноза течения заболевания.

В постнатальном периоде кистозно-аденоматозный порок развития сопряжен с риском развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, а также рецидивирующих воспалительных заболеваний легких в более старшем возрасте, о чем упоминают К. М. Alshamiri, Н. В. Abbod [8] и Peng An, Yu Wang, Wei Feng, Jia-Qi Zhang, Yu-Xin Ning, Jia-Bao Yin, Heng-Bo Ye, Juan Song, Xiao-Ni Chen, Jin-Zhi Xu, Qiao-Yue He, He Zeng, Yang Li, Wei Yuan, Zi-Zhou He [18].

Для большей точности диагностики и терапии необходимо знать эмбриогенез легкого, время развития данной патологии, ее признаки, отмечающиеся при использовании различных методов в зависимости от типа порока. На данный момент малое количество отечественных источников содержат информацию о двух новых типах кистозно-аденоматозной мальформации, подробном эмбриогенезе легкого, антенатальной регрессии аномалии. Эти данные важны для диагностики, прогнозирования и лечения, поэтому требуют более глубокого изучения.

Эмбриогенез легкого

Патогенез кистозно-аденоматозной мальформации легкого связан с эмбриогенезом органа. Этот процесс подробно описывается в работах D. A. Kaminsky [24]; N. Sahasrabudhe, J. R. Gosney, P. Hasleton [31]; T. Berrocal, C. Madrid, S. Novo, J. Gutiérrez, A. Arjonilla, N. Gómez-León [12].

Дыхательная система начинает развиваться с 3-4 недели беременности из передней кишки. В ее образовании участвуют: энтодерма, из которой происходит эпителий трахеи, бронхов и альвеол, и мезодерма, дающая начало мышцам, хрящам и соединительной ткани.

Развитие легкого можно разделить на пять фаз: эмбриональную, псевдоглангулярную, каналикулярную, саккулярную и альвеолярную.

Эмбриональный период, в течение которого закладывается респираторный ди-вертикул, длится около 7 недель. Первым

признаком начала процесса формирования дыхательных путей является ларинготрахеальный гребень, также называемый респираторным дивертикулом, на передней стенке пищеварительной трубки, образование располагается каудальнее глоточных карманов. Затем из него формируется трахея.

На ее конце на 4-ой неделе образуются два мешковидных выпячивания (почки), которые в дальнейшем дадут начало правым и левым главным бронхам. К 32-35-м суткам определяются долевые бронхи, через 10 дней – сегментарные и субсегментарные бронхиальные почки.

Между образованными нижними дыхательными путями вырастает мезенхима, происходит образование капиллярной сети. Дальнейшее дихотомическое деление продолжается, таким образом, на 14-ой неделе развития формируется около 70 % от общего объема дыхательных путей.

События псевдогландулярной фазы происходят между 7-й и 17-й неделями гестации. Завершается процесс образования бронхиального дерева, образуются терминальные бронхиолы, при этом дистальные части бронхиального дерева не имеют или имеют малый по диаметру просвет. Происходит дифференцировка эпителиальных клеток, возникают легочные артерии и вены. Из мезенхимы образуется хрящ, подслизистые железы, гладкая мускулатура бронхов. На данном этапе легкое напоминает железу.

Следующая фаза – каналикулярная. Она длится с 17-ой по 27-ю неделю внутриутробного развития плода. С 24-ой недели в дистальных частях бронхиального дерева полностью открывается просвет, происходит образование респираторных бронхиол, альвеолярных ходов, примитивных альвеол, дифференцировка пневмоцитов I и II типов. Также образуется аэрогематический барьер.

С 22-ой недели начинается саккулярная фаза, которая заканчивается на 36-ой неделе, к этому моменту уже определяются альвеолы. Продолжается дальнейшая

дифференцировка пневмоцитов I и II типов.

Во время альвеолярной стадии, которая длится от 36-й недели внутриутробного развития до двух лет, происходит увеличение количества альвеол образование перегородок между ними (септация), расширяются и укрепляются бронхиолы и альвеолы.

Развитие кистозно-аденоматозной мальформации легкого по мнению F.A. Francesca Di Prima, A. Bellia, G. Inclimona, F. Grasso, M. Teresa, M.N. Cassaro [10] связано с псевдогландулярной стадией, когда происходит быстрое расширение дыхательных путей и периферических ответвлений бронхиального дерева, продолжающихся ветвиться с образованием ацинарных каналов. Остановка в этой фазе эмбриогенеза легких вовлекает бронхиальный тип эпителия, вызывая I-III типы кистозно-аденоматозной мальформации легких, а если произошло более позднее нарушение развития органа (23-36-я неделя), отмечается альвеолярно-ацинарная патология эпителия – тип IV.

Механизм развития данной патологии до сих пор до конца не изучен. На сегодняшний день научным сообществом обсуждается три варианта патогенеза порока. A.G. Ostor and D. W. Fortune [25] предположили, что нарушение происходит в каналикулярную фазу, так как при исследовании, на периферии очага, в центре которого наблюдался аномальный рост структур легочной ткани, располагались нормальные альвеолы, что возможно в следствие несостоятельности канализации терминальных бронхиол, отсутствия соединения между проводящими и дыхательными элементами паренхимы органа, и автономного развития этих элементов в онтогенезе.

По мнению P. Moreman, J.P. Fryns, K. Vandenberghe, H. Devlieger, J.M. Lauweryns [27], первичным дефектом, приводящим к развитию кистозно-аденоматозного порока развития легких, является атрезия бронхов. Тип мальформации в этом случае определяется степенью

диспластического роста легкого за пределами атретического сегмента.

Также J. Cangiarella, M.A. Greco, F. Askin, E. Perlman, S. Goswami, J. Jagirdar [16] считают, что данная патология может возникать из-за аномального взаимодействия между мезенхимой и эпителием во время развития легкого и отсутствия созревания его ткани.

Классификация

В 1977 году американский патоморфолог J.T. Stocker и его соавторы [15] описали три гистопатологических типа кистозно-аденоматозных пороков развития легкого. В 2002 году в список были добавлены еще два типа (0 и 4). Данная система классификации используется и в настоящее время. Признаки каждого типа представлены в работе B. Strumillo, A. Józwiak, A. Pałka, K. Szaflik, A. Piaseczna-Piotrowska [14], а также в статье A.K. Sfakianaki, J.A. Copel [32].

Тип 0 – ацинарная дисплазия – является самой редкой формой. Мелкие кисты до 5 мм в диаметре, возникающие из трахеи или бронха, выстланы высоким цилиндрическим эпителием, в фиброзно-мышечной стенке определяется хрящ и железы. Как правило, является летальным. Тип I является наиболее распространенной формой (от 50 % до 70 % случаев). Кисты возникают из дистального бронха или проксимальной бронхиолы. Обычно их немного, размер колеблется от 3 до 10 см. Также возможно наличие доминирующей кисты. Стенки более крупных образований выстланы мерцательным псевдомногорядным цилиндрическим эпителием, более мелких – кубическим или цилиндрическим эпителием. В структуре стенки кист могут быть гладкомышечные клетки, эластические и коллагеновые волокна, хрящ. При данной форме возможно смещение средостения в здоровую сторону.

Тип II – промежуточный – составляет от 15 % до 30 % случаев. Возникает из терминальных бронхиол. Обнаруживаются мелкие кисты размером от 0,5 до 2 см, равномерно распределенных среди легочной ткани. Изнутри кисты выстланы

реснитчатым кубовидным или цилиндрическим эпителием, могут визуализироваться элементы бронхиол или альвеол. Часто кисты расположены более равномерно, чем при кистозно-аденоматозной мальформации легких I типа. Данный тип, по мнению С.В. Идимешевой, Е.Г. Баженовой, Ю.Ю. Коротковой, Е.М. Козыренко, Е.Г. Трифоновой, В.А. Ведерникова и Т.Ю. Кан [2], имеет самую высокую частоту ассоциированных аномалий (до 60 %), от которых зависит прогноз заболевания. Также в статье A. Garzi, U. Ferrentino, G. Ardimento, S. Brongo, M.S. Rubino, E. Calabrò, E. Clemente, R.M. Di Crescenzo [17] приводится три клинических случая, которые подтверждают сказанное выше. Для этого типа характерны пороки развития почек и сердца, дефекты брюшной стенки, аномалии центральной нервной системы и половых путей, деформации позвоночника.

Тип III – солидные – составляет от 5 % до 10 % случаев и, предположительно, возникает из ацинарной ткани. Поражения легких при данном типе представляют собой большие плотные опухолевидные массы, которые являются скоплениями кист диаметром менее 2 мм, занимают долю или все легкое. Эти массы могут быть достаточно объемными и смещать органы средостения. Микроскопически пораженная ткань напоминает незрелое легкое, лишенное бронхов. Бронхиолоподобные структуры выстланы кубическим эпителием, вокруг располагаются альвеолярные ходы и альвеолы, также выстланные кубическим эпителием.

Тип IV составляет от 5 % до 15 % случаев. Отмечаются большие тонкостенные кисты размером до 10 см, имеющие альвеолярное происхождение. Стенки, состоящие из плотной мезенхимальной ткани, выстланы уплощенным альвеолярным эпителием. Слизистые клетки, хрящ, мышечные клетки не определяются. Данный тип склонен к малигнизации (плевропульмональная бластома), о чем рассказывается в статье S. Knight, T. Knight, A. Khan, A.J. Murphy [21], C. Leblanc, M. Baron, E. Desselas, M.H. Phan,

A. Rybak, G. Thouvenin, C. Lauby, S. Irtan [20].

Аntenатальная и постнатальная диагностика.

Наиболее информативными диагностическими исследованиями являются инструментальные. В антенатальном периоде основным методом является ультразвуковое исследование, позволяющее заподозрить у плода пороки развития, являющееся безопасным и широкодоступным. М.И. Пыков, Е.И. Дорофеева, А.К. Миронова, Е.А. Филиппова [7]; M. Gallardo, M.A. de la Rosa, J.F. De Luis, L. Mendoza, A. I. Padilla, J. Troyano [11] и Я.Л. Манаква, Н.С. Ненарочнова, А.П. Дергилев, Ю.С. Пинегина, А.М. Коростышевская [3] отмечают высокую эффективность данной методики. Кистозно-аденоматозную мальформацию легкого можно обнаружить с 20-й недели беременности, во время проведения рутинного исследования.

Характерные признаки на УЗИ: множественные кисты различных, в зависимости от типа, размеров с гиперэхогенной стенкой. Отмечается увеличение линейных и объемных размеров легких со смещением органов средостения при больших размерах поражения.

При 0 типе визуализируются кисты малого диаметра, происходящие из трахеи или бронха, при I типе – одна или несколько кист от 2 до 10 сантиметров в диаметре, есть доминирующая киста, при II типе – множественные кисты от 0,5 до 2 см в диаметре, сопутствующие аномалии, при III типе – кисты очень малого размера, видимые как гиперэхогенная масса, при IV типе – большие кисты до 10 см в диаметре, что отмечают в своей работе M.S. Gautam, S.M. Naren Satya, I.S. Prathyusha, K.H.C. Reddy, K.R. Mayilvaganan, D. Raidu [9].

Опираясь на вышеизложенное, можно сделать вывод, что I, II, IV типы относят к макрокистозным поражениям, а III тип – к микрокистозным. Такую классификацию приводят в своей статье А.С. Панченко, С.Г. Гаймоленко, М.С. Панова, Р.А. Сущенко, Т.М. Ерохина [6]. В доступных

источниках тип 0 не причислен к одному из двух видов поражений легкого. Полагаем, что его параметры соответствуют микрокистозной форме аномалии.

В нескольких работах, как из исходов кистозно-аденоматозного порока развития типа III, отмечается его регрессия. Так, в статье М.В. Медведева, О.С. Романенковой и Т.И. Титовой [4] упоминается несколько случаев, характеризующихся сохранением обнаруженных изменений паренхимы легкого до родов, а затем исчезающих или носящих переходящий характер в пренатальном периоде, также это отмечают S. Hourrier, L.-J. Salomon, J.-P. Bault, Y. Dumez, Y. Ville [30]; J. S. Lima, P.A.M. Camargos, R.A.L.P. Aguiar, A.S. Campos, M.J.B. Aguiar [29]; M.S. Beksac, E. Fadiloglu, A. Tanacan, C. Unal, N.B. Tepe, E. Aydın, G. Orgul, M. Yurdakok [26], A. Hadchouel, A. Benachi, Y. Revillon, V. Rousseau, J. Martinovic, V. Verkarre, Y. Dumez, C. Delacourt [22] и ряд других авторов [6]. Несмотря на то, что тип 0 также относится к микрокистозной форме аномалии, в источниках нет информации о его возможной регрессии. Возможно, это связано с грубым нарушением развития дыхательных путей.

Эти данные указывают на то, что ультразвуковой диагноз «кистозно-аденоматозный порок развития легких» является предварительным из-за возможного исчезновения признаков порока у части пациентов в ходе течения заболевания. Поэтому в этом случае прерывание беременности по результатам пренатального УЗИ не является обоснованным.

М.В. Медведев, О.С. Романенкова, Т.И. Титова [4], а также А.С. Панченко, С.Г. Гаймоленко, М.С. Панова, Р.А. Сущенко, Т.М. Ерохина [6] описывают возможность развития экстралегочного проявления – многоводия, возникающего из-за сдавления пищевода и нарушения глотания амниотической жидкости плодом или из-за повышенной продукции жидкости аномальными клетками в зоне поражения бронхиального дерева. Также отмечают возникновение неиммунной

водянки плода, причина которой заключается в развитии застойной сердечно-сосудистой недостаточности из-за сдавления аномальной тканью легкого сердца, центральных вен. Эти признаки также визуализируются с помощью УЗИ. Цветное доплеровское картирование позволяет обнаружить еще один признак кистозно-аденоматозного порока развития, важный в дифференциальной диагностике пороков развития легких – отсутствие системного кровообращения в пораженном участке. При его наличии визуализируется крупный сосуд, отходящий от аорты и питающий гиперэхогенное легочное образование. Данные признаки могут свидетельствовать о наличии легочной секвестрации. Необходимо учитывать, что указанные пороки могут сочетаться.

Для инструментальной диагностики кистозно-аденоматозной мальформации легкого в постнатальном периоде одним из используемых методов является рентгенологический. На рентгенограммах наблюдается неравномерное повышение прозрачности части легочной ткани, одиночные или множественные кистозные образования различных размеров, содержащие воздух или жидкость, на фоне увеличения легочной доли. Возможна визуализация смещенных органов средостения в здоровую сторону, низкого стояние купола диафрагмы на стороне поражения. С помощью контрастирования возможно исключить наличие кровоснабжения патологического участка из аорты.

Более точно дифференцировать кистозно-аденоматозный порок развития легких от других аномалий (секвестрация, лобарная эмфизема, врожденные кисты легких) позволяют КТ и МСКТ, что отмечают в своей статье Ю.В. Баженова, Н.С. Дрантусова, П.А. Краснов, Б.И. Подашев [1] и Zeng-Jun Zhang, Ming-Xia Huang [33]. На снимках при отсутствии инфицирования выявляют кистозные тонкостенные полости, при присоединении воспалительной инфекции – сложные по форме кистозные полости с толстыми стенками, заполненные воздухом

и жидкостью. Окружающая паренхима уплотнена (по типу «матового стекла» или, при более плотных участках, по типу «консолидации»). Также различимо отсутствие системного кровообращения в пораженном участке.

Для диагностики кистозно-аденоматозной мальформации легких также используют МРТ – как в антенатальном, так и в постнатальном периодах. Макрокисты имеют повышенную интенсивность сигнала, микрокисты – промежуточную. Но на поздних сроках гестации диагностика порока затрудняется, так как повышается интенсивность магнитно-резонансного сигнала легочной ткани. МРТ является наиболее достоверным методом, если необходимо дифференцировать данную патологию от диафрагмальной грыжи, о чем в своей работе сообщают J. Martinez, A. Miranda-Paanakker, P. Gomez-Leal, P. Navarro-Sanchez, A. Bueno-Crespo, J.P. Martinez-Cendan, M. Remezsal-Solano [23]. V.S. Raman, S. Agarwala, V. Bhatnagar, S.S. Panda, A.K. Gupta [19], а также W. El Amraoui, A. Bentalha, H. Hamri, S. Es-Chrif El Kettani, A. El Koraichi [13] обращают внимание на то, что МРТ позволяет исключить наличие системного кровообращения.

Обобщая вышеизложенное отмечаем, что кистозно-аденоматозный порок развития легкого является врожденным и недостаточно изученным заболеванием, но при общей направленности работ на изучение развития плода и порока, методов и принципов диагностики, исследователи уделяют недостаточное внимание анамнезу родителей ребенка. О матерях известен только возраст, отсутствует информация о перенесенных заболеваниях, образе жизни, средовых факторах. Нет информации об отцах. Нет данных о тенденциях роста заболевания в заданном периоде, распространенности на определенных территориях. Отсутствие этой информации затрудняет установления этиологии заболевания и препятствует своевременной профилактике.

Также необходимо отметить несвоевременную актуализацию стандартов диагностирования типов патологии в Российской Федерации. Между тем, в ряде случаев отмечается бессимптомное течение заболевания и обнаружение пороков в более позднем возрасте, что значительно искажает статистику по данному пороку.

В сложившейся ситуации очень важно уделять внимание динамическому наблюдению за развитием плода на протяжении всех этапов беременности, по

дробно изучать эмбриогенез легкого, чтобы установить причину возникновения мальформации, проводить профилактические мероприятия, направленные на снижение риска ее возникновения и повышения качества медицинской помощи пациентам. Особенно следует обратить внимание и глубоко изучать случаи, исходом которых стал регресс кистозных образований, выявлять причины этого процесса, чтобы исключить необоснованное прерывание беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова Ю.В. и соавт. Компьютерная томография в диагностике кистозных аденоматоидных мальформаций легких у новорожденных. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2015; 2: 132-135.
2. Идимешева С.В. и соавт. Случай кистозно-аденоматозного порока развития легкого плода, ассоциированный с неблагоприятным исходом. Пренатальная диагностика 2017; 1: 83-87.
3. Манакова Я.Л. и соавт. Случай из практики: врожденная кистозная мальформация легкого. REJR 2017; 4: 194-201.
4. Медведев М.В. и соавт. Другой взгляд на пренатальную диагностику врожденного кистозно-аденоматозного порока развития легких. Пренатальная диагностика 2016; 1: 58-63.
5. Новикова И.В. и соавт. Кистозно-аденоматозный порок развития легких у плодов: анализ 65 случаев. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Минск: 2017. с. 291-293.
6. Панченко А.С. и соавт. Кистозно-аденоматозная мальформация легких у детей Забайкальский медицинский журнал. 2016;4:46-50.
7. Пыков М. И. Ранняя диагностика кистозных аденоматоидных мальформаций легких у новорожденных детей с использованием ультразвукового метода исследования. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 1: 18-23.
8. Alshamiri K. M. Congenital cystic adenomatoid malformation Int J Pediatr Adolesc Med. 2017; 4(4): 159-160.
9. An Atypical Presentation of Congenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM): A Rare Case with Antenatal Ultrasound Findings and Review of Literature Pol J Radiol 2017; 82: 299-303.
10. Antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): Research Review J Prenat Med. 2012; 6: 22-30
11. Antenatal ultrasound diagnosis and neonatal results of the congenital cystic adenomatoid malformation of the lung Rev Chil Pediatr. 2018; 89(2): 224-230.
12. Congenital Anomalies of the Tracheobronchial Tree, Lung, and Mediastinum: Embryology, Radiology and Pathology RadioGraphics 2004; 24
13. Congenital cystic adenomatoid malformation – dangers of misdiagnosis: a case report / W. El Amraoui, A. Bentalha, H. Hamri, S. Es-Chrif El Kettani, A. El Koraichi // J Med Case Rep. 2017; 3(11): 212.
14. Congenital cystic adenomatoid malformation - diagnostic and therapeutic procedure: 8-year experience of one medical centre / B. Strumillo, A. Józwiak, A. Pałka, K. Szaflik, A. Piaseczna-Piotrowska // Kardiochir Torakochirurgia Pol.2018; 15: 10-17.
15. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977; 2: 155-171.
16. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: insights into the pathogenesis utilizing quantitative analysis of vascular marker CD34 (QBEND-10) and cell proliferation marker MIB-1 / J. Cangiarella, M. A. Greco, F. Askin, E. Perlman, S. Goswami, J. Jagirdar // Mod Pathol. 1995; 8: 913-918.
17. Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung Type II: Three Cases Report / A. Garzi, U. Ferrentino, G. Ardimento, S. Brongo, M. S. Rubino, E. Calabrò, E. Clemente, R. M. Di Crescenzo // Transl Med UniSa. 2019; 20: 4-8.
18. Congenital Cystic Adenomatoid Malformation Volume Ratio in Prenatal Assessment of Prognosis of Fetal Pulmonary Sequestrations / Peng An, Yu Wang, Wei Feng, Jia-Qi Zhang, Yu-Xin Ning, Jia-Bao Yin, Heng-Bo Ye, Juan Song, Xiao-Ni Chen, Jin-Zhi Xu, Qiao-Yue He, He Zeng, Yang Li, Wei Yuan, Zi-Zhou He // Current Medical Science 2019; 39: 658-662.

19. Congenital cystic lesions of the lungs: The perils of misdiagnosis - A single-center experience / V. S. Raman, S. Agarwala, V. Bhatnagar, S. S. Panda, A. K. Gupta // *Lung India* 2015; 2: 116–118.
20. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use / C. Leblanc, M. Baron, E. Desselas, M. H. Phan, A. Rybak, G. Thouvenin, C. Lauby, S. Irtan // *European Journal of Pediatrics* 2017; 186: 1559–1571.
21. Current Management of Pleuropulmonary Blastoma: A Surgical Perspective / S. Knight, T. Knight, A. Khan, A. J. Murphy // *Children (Basel)* 2019; 6(8): 86.
22. Factors associated with partial and complete regression of fetal lung lesions *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 88-93.
23. Fetal MRI as Complementary Study of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation During Pregnancy: A Single Case Report *Cureus.* 2016; 8:4.
24. Kaminsky D. A. The Netter Collection of medical illustrations: Respiratory System / D. A. Kaminsky. Elsevier Inc., 2011; p. 345.
25. Ostor A. G. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung / A. G. Ostor, D. W. Fortune // *Am J Clin Pathol.* 1978; 70: 595-604.
26. Outcomes of Cases of Prenatally-Diagnosed Congenital Pulmonary Airway Malformation / M. S. Beksac, E. Fadiloglu, A. Tanacan, C. Unal, N. B. Tepe, E. Aydın, G. Orgul, M. Yurdakok // *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41: 654-659.
27. Pathogenesis of CCAM of the lung. *Histopathology* 1992; 4: 315-321.
28. Performance of prenatal diagnosis and post-natal development of congenital lung malformations / D. Desseauve, M. Dugué-Marechaud, S. Maurin, M-È. Gatibelza, V. Vequeau-Goua, M. Mergy-Laurent, G. Levard, F. Pierre // *Gynecol Obstet Fertil.* 2015; 9: 278-283.
29. Pre- and perinatal aspects of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 228-232.
30. Prenatal diagnosis and management of foetal lung lesions *Rev Mal Respir.* 2011; 28: 1017-1024.
31. Sahasrabudhe N. *Spencer's Pathology of the Lung* / N. Sahasrabudhe, J. R. Gosney, P. Hasleton. Cambridge University Press; 2013.
32. Sfakianaki A. K. Congenital Cystic Lesions of the Lung: Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Bronchopulmonary Sequestration *Rev Obstet Gynecol.* 2012; 5: 85–93.
33. Zeng-Jun Zhang. Children with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung CT diagnosis *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(3): 4415–4419.

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У ПОДРОСТКОВ

Шеслер Э.А.¹, Павленко Н.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Павленко Наталья Ивановна, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Куйбышева, 77, omskdetchir@mail.ru

Резюме

Синдром хронических тазовых болей (СХТБ) является актуальной проблемой в гинекологии, а также в других областях медицины. Этиология данного синдрома разнообразна и довольно индивидуальна. Дифференциальная диагностика сложна ввиду тесной анатомической и функциональной связи органов малого таза. В настоящий момент в качестве средства первой линии выступает ультразвуковое исследование (УЗИ), но часто полученных данных не хватает для постановки точного и полного диагноза. Тогда для установления причины, обуславливающей СХТБ, необходимо использование дополнительных уточняющих методов диагностики. Правильно поставленный диагноз приводит к назначению своевременного адекватного лечения, что способствует скорейшему выздоровлению пациенток и улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: синдром хронических тазовых болей, причины, дифференциальная диагностика, боль, эндометриоз.

Боль, обусловленная тазовой патологией, не имеет четкой локализации из-за особенностей иннервации данной области. Поэтому для молодых пациенток четкое разделение тазовой и абдоминальной болей может быть затруднительным. Следовательно, описание болевых симптомов у них весьма вариабельно.

Нередко подростки описывают боль, вызванную тазовой патологией, как «боль в животе», а также сообщают о тошноте, запоре и вздутии живота [38]. Поэтому пациентки с такими неспецифическими симптомами в определенном проценте случаев сначала обращаются к гастроэнтерологам и наблюдаются с синдромом функциональной абдоминальной боли (ФАБ) или синдромом раздраженного кишечника (СРК) до выявления истинной тазовой патологии. [29].

Дифференциальная диагностика тазовой боли обширна и включает ортопедические, неврологические, желудочно-кишечные, гинекологические, урологические, травматические, инфекционные и другие причины. Следовательно, у пациенток при отсутствии гинекологической патологии в дальнейшем при обращении к узким специалистам - урологу, проктологу или неврологу удастся определить причины. Однако остается группа пациенток, у которых генез боли так и не уточнен, следовательно, облегчение болевой симптоматики может и не наступить.

Поэтому особенно важно знать возможные причины синдрома хронических тазовых болей, особенности методов диагностики и возможности их комбинаций. «Синдром хронических тазовых болей (СХТБ)» принято рассматривать как комплекс симптомов, проявляющийся постоянными болями в нижних отделах живота и поясницы, длящийся шесть и более месяцев, а также ухудшающий качество жизни пациенток или требующий медикаментозного и/или хирургического лечения [37, 43].

Заболевания, вызывающие СХТБ, принято делить на гинекологические и экстрагенитальные, причем тазовые боли,

обусловленные гинекологическими патологиями, в пубертатном возрасте преобладают над болями из-за экстрагенитальных причин [17]. Для девочек пубертатного и предменархального возраста причиной чаще всего выступает экстрагенитальная патология [42].

Основными гинекологическими заболеваниями, связанными с хронической тазовой болью, являются эндометриоз, непроходимость половых путей, кисты или опухолевые образования и воспалительные заболевания органов малого таза.

В последние годы эндометриоз у подростков находится в центре пристального внимания и интереса, поскольку как ранняя, так и поздняя стадии эндометриоза могут возникать у подростков. Распространенность СХТБ при данной патологии предельно высока, что дает возможность говорить об эндометриозе как об одной из основных причин развития тазовых болей [9, 14, 33, 35, 41, 50, 53].

Подростковый эндометриоз может быть сложен в диагностике, поскольку признаки и симптомы часто неспецифичны для гинекологической патологии и могут отличаться от тех, о которых сообщают взрослые пациентки. Вместо ранней диагностики и своевременного лечения эндометриоза, многие подростки будут обращаться к другим специалистам для лечения ФАБ, хронических болей в спине, мигреней, фибромиалгии и других хронических болевых синдромов.

Е.В. Janssen и соавторы исследовали распространенность эндометриоза у подростков в мета-аналитическом исследовании. Среди подростков, перенесших лапароскопию для исследования тазовых болей, эндометриоз был обнаружен в 60 % всех случаев и в 75 % случаев при болях, некупируемых медикаментозно [25].

В работе Л.В. Адамян и других имеются сведения о том, что часто боль, обусловленная эндометриозом, начинается как менструальная боль, затем она прогрессирует, и становится постоянной болью с предменструальным и менструальным обострением [1]. Подобная боль может быть либо тупой, пульсирующей или

острой, с возможным обострением при физической нагрузке [16, 22].

N. Smorgick и As-Sanie в своем исследовании пришли к мнению, что у подростков симптомы эндометриоза могут быть циклическими, но чаще всего боль прослеживается на протяжении всего менструального цикла и связана с преобладанием желудочно-кишечных симптомов вследствие сенсбилизации ЦНС и развития висцеральной гипералгезии. Болевые ощущения могут усиливаться при дефекации или мочеиспускании и могут быть связаны с болезненным введением тампона или диспареунией у сексуально активных подростков [42].

Говоря о боли, вызванной наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), также следует упомянуть о механизме центральной сенситизации, вследствие которого СХТБ может сохраняться даже после удаления эктопических очагов [13, 14, 32, 52].

Ряд исследователей указывает на связь между циклическим тазовым болевым синдромом и аномалиями развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови [11, 20]. Несмотря на то, что тазовая боль обычно имеет хроническое течение, многие пациентки отмечают периоды обострения острой боли, иногда связанные с задержкой мочи, болью в спине или запором, вызванным значительным накоплением менструальной крови во влагалище и/или в матке [18].

По мнению J.F. Steege центральная сенсбилизация, обуславливающая СХТБ, может развиваться из-за тяжелого переживания боли при длительной дисменорее, возникающей в результате многократных болевых раздражителей низкого уровня [46].

Как и у взрослых, негинекологическая дифференциальная диагностика хронической тазовой боли у подростков включает желудочно-кишечные, урологические, опорно-двигательные и другие заболевания.

К наиболее частым причинам СХТБ относят: интерстициальный цистит [10, 35,

40, 44], синдром раздраженного кишечника (СРК) [24, 51], спаечный процесс в результате перенесенного оперативного вмешательства на органах брюшной полости [3, 45, 49], мышечно-тонические нарушения и болезненный спазм мышц тазового дна [5, 31] и др.

V.W. Rackow и соавторы в своем исследовании оценили 28 подростков с хронической тазовой болью с помощью лапароскопии и цистоскопии. Почти у 40 % пациентов был обнаружен интерстициальный цистит (диагностированный при цистоскопии путем выявления постдистензионных капиллярных кровоизлияний, терминальной гематурии или язв слизистой оболочки мочевого пузыря), и у 25 % вместе с интерстициальным циститом был обнаружен эндометриоз [36].

DiVasta и соавторы при анализе данных длительного исследования девочек с эндометриозом и без него обнаружили значительную связь между эндометриозом и СРК, а также линейную зависимость между тяжестью ациклической тазовой боли и вероятностью развития СРК [19]. Среди экстрагенитальных причин особое внимание уделяется нарушению венозного кровообращения, которое принято называть конгестией. Возникновение тазовой конгестии обуславливается варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ) [3, 11, 26].

По данным гинекологического центра Рочестерского университета (2014), изучающего тазовые боли, 71% пациенток имеют более чем одно заболевание, проявляющееся данным синдромом [35]. В связи с этим диагностика причин тазовых болей во всем мире — чрезвычайно сложная и неоднозначная проблема [2]. Универсального метода и алгоритма обследования пациенток с СХТБ не существует. Диагностику проводят в индивидуальном порядке и начинают с оценки анамнеза. При наличии хирургических вмешательств на органы брюшной полости в прошлом спаечный процесс может являться истинным этиологическим фактором. Далее оцениваются характеристика боли (характер, интенсивность),

факторы, которые провоцируют ее обострение (физическая активность, дефекация, мочеиспускание), и облегчающие факторы. Оценивается связь боли с менструальным циклом.

Необходимо рассматривать и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, так как боли при дефекации, ректальные кровотечения или гематурия могут быть связаны с глубоким инфильтрирующим эндометриозом.

При проведении физикального обследования могут быть выявлены аномалии развития, миофасциальные боли и прочее. Опухолевые образования малого таза и узловатость маточно-крестцовых связок, связанная с эндометриозом, часто выявляются при ректальном обследовании.

В течение длительного времени ведущее место в диагностике гинекологических причин, обуславливающих развитие СХТБ, занимает ультразвуковое исследование. Благодаря высокой чувствительности и информативности данного метода, а также возможности многократного использования при динамическом наблюдении, УЗИ используется в качестве средства первой линии [47].

S. Guerriero и соавторы в своем мета-анализе сообщают, что у подростков с подозрением на эндометриоз трансвагинальное ультразвуковое исследование может выявить наличие глубокого инфильтративного эндометриоза в маточно-крестцовых связках, ректовагинальной перегородке, ректосигмоиде, влагалище и мочевом пузыре [23].

К числу дополнительных, уточняющих методов, хорошо зарекомендовавших себя, следует отнести: МРТ, селективную овариографию и тазовую флебографию, а также диагностическую лапароскопию.

При диагностике СХТБ, обусловленного варикозном расширением вен малого таза, Е.Е. Фомина и Ш.Т. Ибадова советуют использовать УЗИ с применением цветного картирования и спектральную доплерографию, так как эффективность

при использовании данных методик значительно возрастает [6, 7, 15].

С.В. Везезгова и С.У. Kim в своих работах указывают на превосходство селективной овариографии и тазовой флебографии в сравнении с классической сонографией [4, 28]. Ряд авторов предлагают проводить данные методики всем пациенткам с СХТБ при ВРВМТ. Несмотря на положительные моменты данных методик, следует упомянуть, что они являются инвазивными, несут лучевую нагрузку, требуют особой подготовки, имеют ряд противопоказаний, а также используемое контрастное вещество может вызывать аллергические реакции [6, 12].

М. Noventa со своими соавторами предлагает рассматривать МРТ как вторую линию средств при сомнительной или негативной УЗИ-картине [34]. Использование МРТ при инфильтративных формах эндометриоза и спаечной болезни малого таза А.Л. Valentini и Д.А. Малышкина находят более целесообразным и информативным [8, 48].

Применение магнитно-резонансной томографии является достаточно достоверным при наличии у пациенток одновременно гинекологических и экстрагенитальных факторов развития СХТБ [30].

Несмотря на ряд преимуществ - отсутствие ионизирующего излучения, относительная быстрота, возможность получения многоплоскостных изображений, высокая тканевая контрастность - МРТ не является скрининговым, и его не целесообразно применять в качестве средства первой линии вместо УЗИ [13].

По мнению D. Sharma с соавторами, не все причины СХТБ удастся установить с помощью клинических методов, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. И именно поэтому лапароскопическое исследование будет решением [39].

Лапароскопия – общепринятый, высокоинформативный метод уточняющей диагностики причин СХТБ в гинекологической практике [4]. Лапароскопия достаточно точна в диагностике эктопических

очагов при наружном генитальном эндометриозе тазовой брюшины, идиопатических хронических тазовых болей, эндометриом яичников, пороков развития и спаечной болезни [27]. Основным преимуществом диагностической лапароскопии является ее возможность перехода в лечебную, что особенно важно при СХТБ, обусловленном НГЭ или пороком развития [11].

Далее пациентам проводится терапия исходя из патологии, послужившей причиной, и может включать в себя и медикаментозное, и физиотерапевтическое, и хирургическое лечение.

Истинная причина синдрома хронических тазовых болей ввиду тесной анатомической и функциональной связи органов малого таза может быть установлена довольно поздно или не установлена вообще. У подростков с гинекологической патологией на фоне преобладающих желудочно-кишечных симптомов данный

синдром может игнорироваться. А вместе с увеличением продолжительности болевого синдрома растет и уровень инвалидизации пациенток. Поэтому необходим мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов для проведения правильной дифференциальной диагностики.

К сожалению, в настоящий момент каждый из методов обследования, позволяющий установить причину СХТБ, обладает рядом преимуществ и недостатков, поэтому для полной клинической картины целесообразна их комбинация. Качественно и полноценно проведенное обследование позволяет не только правильно установить причину хронических тазовых болей, но и своевременно провести адекватное лечение, что положительно отразится на качестве жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. и соавт. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Лечащий врач
2. Аккер Л.В. Синдром хронических тазовых болей в урогинекологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. с. 240.
3. Баринов С.В. и соавт. Хронический тазовый болевой синдром у девочек. Медицинская наука и образование Урала 2012; 13 (3): 36-39.
4. Везезгова С.В. и соавт. Конгестивный синдром у женщин. Методы диагностики и лечения. Современные исследования социальных проблем 2014; 5: 20.
5. Воробьева О.В. Болезненный спазм мышц тазового дна как причина хронических тазовых болей у женщин. Фарматека 2011; 5: 43-47.
6. Гус А.И. и соавт. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза. Сиб. мед. журн. Иркутск 2011; 6: 83-85.
7. Ибадова Ш.Т. Особенности ультразвукового исследования в диагностике причин хронических тазовых болей у женщин СМБ 2015; 4: 161-162.
8. Малышкина Д.А. и соавт. Эффективность дооперационной диагностики распространенных форм эндометриоза. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека 2016: 145-147.
9. Оразов М.Р. и соавт. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли. Гинекология 2018; 6: 77-80.
10. Осипова Н.А., Зазерская И.Е. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической тазовой боли в гинекологической практике.
11. Пискаков А.В. и соавт. Лапароскопия при хроническом тазовом болевом синдроме у девочек. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2012; 2(1): 60-63.
12. Подзолкова Н.М. и соавт. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. с. 772.
13. Трофименко И.А. Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин методом магнитно-резонансной томографии. Бюллетень сибирской медицины 2012; 5: 1-4.
14. Федеральные клинические рекомендации. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. М.: 2013.
15. Фомина Е.Е. Ультразвуковое дуплексное сканирование в диагностике и оценке результатов

- хирургического лечения варикозной болезни вен малого таза: диссертация к.м. н. Е. Е. Фомина. Казань; 2012.
16. Broach A.N. Pediatric and adolescent gynecologic laparoscopy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52: 380-389.
17. Bush D. The \$6 billion woman and the \$600 million girl. The Pelvic Pain report; 2011.
18. Dietrich J. E. Obstructive reproductive tract anomalies *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 2: 396-402.
19. Di Vasta A.D. Overlap Between Irritable Bowel Syndrome Diagnosis and Endometriosis in Adolescents / A. D. Divasta, L. A. Zimmerman, A. F. Vitonis, A. B. Fadayomi, S.A. Missmer// *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
20. Dohbit J.S. A case report of bicornis bicollis uterus with unilateral cervical atresia: an unusual aetiology of chronic debilitating pelvic pain in a Cameroonian teenager. *BMC Womens Health.* 2014; 173: 1-6.
21. Gillet W. Chronic pelvic pain in women: role of the nervous system *Exp. Rev. Obstetr. Gynaecol.* 2009; 4: 149-163.
22. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis *N Engl J Med.* 2010; 24: 2389-2398.
23. Guerriero S. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 534-545.
24. Haggerty C.L. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease *Sex Transm Dis.* 2005; 5: 293-299.
25. Janssen E.B. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19: 70-582.
26. Jurga-Karwacka A. A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PloS One.* 2019; 4: 1-11.
27. Khan K.S. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018; 40(22): 1-92.
28. Kim C.Y. Time-resolved MR angiography as a useful sequence for assessment of ovarian vein reflux. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 5: 458-463.
29. Korterink J.J. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis *PLoS One.* 2015; 10(5).
30. Krentel H. From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis *BioMed Research International.* 2017; 2017: 1-6.
31. Lefebvre G. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *Obstet Gynaecol Can.* 2005; 12: 1117-1146.
32. Miller E. J., Frazer I. S. The importance of pelvic nerve fibres in endometriosis/ E. J. Miller, I. S. Frazer// *Womens health (Lond).* 2015; 5: 611-618.
33. Morotti M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 209 :8-13.
34. Noventa M. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis./ M. Noventa, C. Saccardi, P. Litta, A. Vitagliano, D. D'Antona, B. Abdulrahim, A. Duncan, F. Alexander-Sefre, C. J. Aldrich// *Fertil Steril.* 2015; 10: 366-383.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion *Fertil Steril.* 2014; 927-935.
36. Rackow B.W. Interstitial cystitis is an etiology of chronic pelvic pain in young women/ *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22 (03): 181-185.
37. Riding D.M. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 439-447.
38. Sager S. Chronic pelvic pain in children and adolescents. *Oxford Textbook of Paediatric Pain;* 2014.
39. Sharma D. Diagnostic laparoscopy in chronic pelvic pain *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(2): 295-297.
40. Siedentopf F. Chronic pelvic pain in women. *Schmerz* 2014; 3: 300-304.
41. Singh M.K. Chronic pelvic pain in women clinical presentation 2015.
42. Smorgick N. Pelvic Pain in Adolescents. *Seminars in reproductive medicine* 2018; 36: 116-122.
43. Souza P.P. Biomedical Perspectives about Women with Chronic Pelvic Pain: A Qualitative Analysis. *International Journal of Clinical Medicine* 2012; 3: 411-418.
44. Speer L.M. Chronic Pelvic Pain In Women. *Am Fam Physician* 2016; 5: 380-387.
45. Stein A. Heal Pelvic Pain: A Proven Stretching, Strengthening, and Nutrition Program for Relieving Pain, Incontinence, IBS, and Other Symptoms Without Surgery. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 204.
46. Valentini A.L. Magnetic resonance imaging in women with pelvic pain from gynecological causes: a pictorial review *La radiologia medica* 2012; 117: 575-592.
47. Steege J.F. Chronic pelvic pain *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124: 616-629.
48. Turocy J. M. Transvaginal sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: a review/ *Journal of Clinical Ultrasound* 2017; 45: 313-318.
49. Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 25-34.
50. Vicino M. Endometriosis in young women: the experience of GISE *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 2: 223-225.

51. Williams R.E. Prevalence and characteristics of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(3): 452-458.
52. Wozniak S. Chronic pelvic pain *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23: 223-226.

53. Yosef A. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 750

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ОБУЧАЮЩИХСЯ

Долгих А.В.¹, Гудинова Ж.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Гудинова Жанна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
644050, г. Омск, пр. Мира, 9, gigiena@omsk-osma.ru

Резюме

В данном обзоре литературы рассматриваются вопросы профессиональной консультации обучающихся на всех ступенях получения образования. Выявляются значимые проблемы, предлагаются наиболее эффективные средства профконсультирования в России и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Обосновывается значимость специфического подхода к вопросам профконсультации у индивидов, имеющих различные степени нарушения здоровья.

Ключевые слова: профориентация, профотбор, профориентационное консультирование обучающихся.

По мнению ведущих исследователей, в настоящее время одним из ключевых факторов задержки развития науки и экономики нашей страны является нехватка высококвалифицированных кадров [17]. Поэтому президент нашей страны В.В. Путин, выступая в 2018 году с посланием Федеральному Собранию, обратил особое внимание на построение современной и высокоэффективной профориентационной системы среди обучающихся [10].

Активный процесс глобализации приносит новые тенденции в различные области, в том числе в образование, тем самым открывая путь к новым горизонтам в профессиональном развитии человека [29]. Несомненно, становление специалистов главным образом зависит от профессиональной пригодности индивида [17]. Как известно, первый этап профессиональной подготовки и выбора дальнейшей профессии происходит в школе. Он является самым сложным ввиду интенсивного усложнения современных профессий, а также недостатков современного образования с удалением от практики, у подростков зачастую складывается неверное представление о профессии, о требованиях, предъявляемых к работникам, при этом здоровье подрастающего поколения на протяжении последних десятилетий неуклонно ухудшается [17].

Кроме того, из-за непрекращающегося увеличения количества современных профессий и длительности современной профессиональной подготовки к моменту завершения обучения, либо профессия существенно меняется (за несколько лет), либо меняется ее позиция на рынке труда, либо появляются новые профессии, подходящие данному подростку, молодому человеку, но неизвестные ему ранее. Поэтому в настоящее время усложняется подготовка к жизни человека, который с удовольствием идет на любимую работу [6, 7]. Ведь от качества процесса профконсультирования зависят последствия на личном уровне

(удовлетворенность от выполняемой работы), социальном (материальная обеспеченность) и профессиональном (знания, умения и навыки в профессии) уровнях жизни [21].

На кафедре гигиены детей и подростков Омского государственного института, а затем академии, университета среди ведущих научных направлений проблема профессиональной подготовки и трудовой деятельности подростков изучалась уже с 1970-х годов XX века. Исследования профессора Г.А. Оглезнева были посвящены изучению и гигиенической оценке воздействия факторов малой интенсивности на становление и реализацию генеративных функций подростков на этапе профессионального обучения [11]. Позднее, в 1990-х годах, сотрудники (Г.А. Оглезнев, А.Е. Петухова) вошли в авторский коллектив санитарных правил и норм 2.4.6.664-97 «Гигиенические критерии допустимых условий и видов работ для профессионального обучения и труда подростков» по этому разделу.

Одной из ключевых задач современного образования и медицинского обеспечения обучающихся является профориентация [6, 7]. Но профориентация - это очень объемное понятие. Она предполагает широкую государственную систему мер по оказанию помощи в выборе профессии, куда входит профконсультация как индивидуально ориентированная помощь в профессиональном самоопределении, то есть личное определение индивида. Сама профконсультация представляет собой систему мер, направленных на психологическую и медицинскую подготовку подростка к выбору профессии на основе его интересов, наклонностей, способностей, здоровья, психофизиологических особенностей, а также с учетом знаний о характере различных профессий и требований, предъявляемых ими к состоянию здоровья и личностным особенностям [9, 13]. Профориентационное консультирование основывается на принципах индивидуальности, систематичности, непрерывности и преемственности на всех уровнях образования, которые

проходит индивид. Профконсультация не может быть организована лишь по форме «пригодности» или «не пригодности». Она должна предполагать всестороннее комплексное исследование личности обучающегося с дальнейшим формированием соответствующей профессиограммы. Изучение особенностей профессии (характера и условий труда), оказывающих влияние на здоровье, требований, предъявляемых к определенным качествам человека, которые обеспечивают успех в освоении профессии, называется профессиограммой [1]. На основе профессиограмм в ходе профконсультации делаются выводы о наличии психофизиологических особенностей личности школьника, тем самым позволяя определить перечень специальностей, для которых выявленные особенности индивида являются ключевыми [4, 7, 8, 13].

Авторы отечественных исследований, посвященных вопросам профконсультирования, отмечают ряд недостатков и предлагают перспективные направления в организации работы по профконсультации подростков. Ключевым звеном при профконсультировании является здоровье индивида, более того, соответствие уровня здоровья и факторов трудового процесса. Данная задача возлагается на медицинскую профессиональную ориентацию, являющейся частью общей профконсультации школьников. Е.И. Шубочкина, И.К. Рапопорт, Л.М. Сухарева, сотрудники НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, ведущие исследователи этой проблемы в нашей стране разработали методические указания по медицинской профориентации подростков [13]. Они указывают на то, что медицинская профессиональная ориентация представляет собой систему мер, направленных на обеспечение правильного выбора профессии, формы и места обучения подростками, имеющими отклонения в состоянии здоровья с целью защиты организма от неблагоприятного воздействия профессионально-производственных факторов, которые могут

привести к прогрессированию патологии, длительной утрате трудоспособности и ранней инвалидизации. Из этого определения следует, что вопросы профконсультирования школьников и студентов зависят от состояния здоровья индивида. Непосредственная работа педиатров в области медицинского консультирования является наиболее важной, так как полная утрата трудоспособности или инвалидизация не только делают человека «не пригодным» для его специальности, но и наносят экономический ущерб как государству, так и самому человеку. Авторы подчеркивают также предметность системы профконсультации - она не заканчивается при поступлении в высшее учебное заведение, а только продолжается, так как выбор места работы выпускником является ключевым звеном, которое оказывает влияние на здоровье индивида, следовательно, и дальнейшего поколения [13].

Эффективность различных форм профконсультации

На базе симуляционного центра Красноярского медицинского университета профессор Е.В. Таптыгина исследовала методику профконсультирования среди девятиклассников для знакомства с медицинской специальностью [14]. В процессе исследования были использованы наглядно-практические методы демонстрации медицинских специальностей различного профиля. В результате было выявлено, что до 70 % девятиклассников желают получить помощь в выборе профессии, а также после полного профориентационного курса в симуляционном центре 40% из неопределившихся хотели бы получить одну из медицинских специальностей. Автор отмечает высокую эффективность наглядной и контактной работы в процессе профориентации старшеклассников [14].

В исследовании С.Н. Толстогузова, проведенного на базе Тюменского государственного университета со старшеклассниками школы №12 города Тюмени как наиболее эффективные формы и методы профконсультации были изучены школы

юных исследователей по 7 направлениям [15]. Принцип организации давал возможность посетить все 7 направлений, тем самым выбрать наиболее интересное для школьника. Курс предполагал занятия с учениками в динамике 9-11 классов. Исследование показало, что в результате проведения таких школ наблюдается не только увеличение числа абитуриентов из этих подростков, но и рост количества поступивших на те же направления, по которым они занимались. Таким образом, автор подчеркивает преемственность и непрерывность процесса профконсультации [15].

Подобное исследование было проведено также на базе Российского государственного профессионально-педагогического университета города Екатеринбурга психологом К.Д. Дулепиной - оно посвящено оценке эффективности использования мастер-классов по техническим специальностям как вида профориентационной деятельности со школьниками [5]. В мастер-классах участвовал преподаватель и студенты, обучающиеся по специальности темы мастер-класса. Результаты показывают высокую эффективность, так как участие школьников в мастер-классах позволяет примерить на себя роль специалиста данной профессии и наглядно увидеть сам процесс работы. А также участие студентов позволяет установить доверительные отношения со школьниками. В результате проведенных мастер-классов старшеклассники выразили желание получить продемонстрированную специальность [5].

Проблемы профконсультации лиц с ограниченными возможностями

Наиболее острая проблема в нашей стране и за рубежом – проблема профориентации для детей, подростков, студентов с нарушениями здоровья, детей-инвалидов. Исследование психолога Н.С. Деминой было посвящено выявлению профессионально значимых особенностей школьников старшей школы с умственной отсталостью. Экспериментальная выборка состояла из учеников 9-

го класса Областного центра образования города Тулы. Для оценки были проведены тесты Е.А. Климова. В результате были выявлены следующие особенности: недостаточно сформированная профессиональная направленность, несоответствие возможностей данных школьников с их собственной субъективной оценкой, низкий уровень самопознания. Автор подчеркивает важность помощи в выборе профессии таким детям не только с целью трудовой занятости, но и полезности труда для самого индивида [2].

А.Ф. Джумагулова в своем исследовании выявила основные проблемы инвалидов при трудоустройстве, а также пути их решения в процессе профконсультирования [3]. Одной из ведущих проблем является подготовленность учебных заведений разного уровня к обучению инвалидов. Следовательно, рабочие места для инвалидов в определенных организациях также не оборудованы, что еще больше закрепляет проблемы инклюзивного образования и обеспечения в РФ. Помимо этого, к проблемам отнесены отсутствие мотивации, социальный прессинг, низкое материальное положение и так далее. Автором предложены пути решения проблем в структуре профконсультирования. Во-первых, диагностика потребностно-мотивационной сферы самих инвалидов, начиная со школы, с дальнейшим информированием о возможных направлениях подготовки. Во-вторых, социальные тренинги и подготовка кадров для работы с людьми-инвалидами. В-третьих, организовать совместную работу работодателей и центров занятости населения по вопросам работы с инвалидами. И наконец, разработать индивидуальную программу сопровождения трудоустройства или обучения инвалидов на этапах получения образования. Автор обращает внимание на важность профконсультирования на более ранних этапах получения образования, тем самым подготовить к исполнению профессиональной деятельности обучающегося и улучшить качество жизни инвалида [3].

Китайское ретроспективное когортное исследование, проведенное Хуэй-Лин Ли и Эрик Дж. Хван, было направлено на изучение результатов трудоустройства выпускников школ с хроническими психическими расстройствами, которые после окончания учебного заведения обучались по инновационной программе профессионального обучения для людей с психическими расстройствами [24]. Данный курс обучения предполагал подбор профессий в соответствии с уровнем навыков этих людей, их ментальным здоровьем, а также получение основных навыков для выявленного перечня доступных профессий. В результате было выявлено, что более 60% людей, прошедших данную программу, смогли трудоустроиться и стабильно работать более шести месяцев на постоянном месте работы. Тем самым автор указывает на необходимость специфического подхода к вопросам профконсультации для лиц с психическими отклонениями. Одновременно решается и проблема улучшения качества жизни людей, обеспечивается как их безопасность, так и для общества в целом [24].

Хорватский исследователь Франциска Ланчич, специалист в области школьной медицины, в своей работе исследовала особенности выбора школы для получения базового образования, а также принципы организации профориентации для детей, имеющих хронические патологии на этапе обучения в школе [23]. Автор в своей статье отмечает важность учета особенностей здоровья детей на этапе обучения и профконсультирования. Факторы образовательной среды или факторы трудового процесса в будущем могут вызвать дальнейшие прогрессирование уже имеющихся хронических патологий у детей, что может привести в стойкой утрате трудоспособности или инвалидности. К аналогичному выводу пришла словенская исследовательница врач-педиатр М. Зупанич, выявив низкий уровень профессионального развития и высокий уровень безработицы у подростков

школ в Словении с муковисцидозом. Следовательно, утрата здоровья населения страны ведет к экономическому ущербу, уменьшению числа высококвалифицированных кадров, а также снижению качества жизни самого индивида [23, 30].

Актуальность внедрения ранней профконсультации в дошкольных учреждениях

При рассмотрении профконсультирования как системы непрерывного становления выбора профессии, многие из них начинаются со школы. Однако исследование педагогов Ульяновского педагогического университета Е.С. Субботиной и А.С. Понамаревой, проведенное среди дошкольников, показало, что дети не имеют представления о рабочих профессиях и тех профессиях, специалисты которых не встречаются в их жизни [12]. Поэтому было предложено проведение игровых занятий по знакомству с профессиями в зависимости от места работы. Были использованы сюжетно-ролевые игры по типу «Больница», «Завод», «Пожарная станция», «Фирма» и другие, чтобы познакомить детей не только с местом работы, но и с перечнем специалистов. В результате был выявлен большой интерес среди детей, а также желание работать в команде, помогая друг другу. При проведении опроса до и после сюжетно-ролевых игр с детьми было выявлено, что после работы с дошкольниками у детей появились представления о профессиях, с которыми их познакомили, а также желание стать кем-либо из продемонстрированных работников [12]. Это позволяет говорить авторам о высокоэффективном раннем внедрении системы профотбора в жизни каждого человека, начиная с дошкольных образовательных организаций.

В своем исследовании доцент Академии психологии и педагогики И.И. Лосева также рассматривает существующие современные технологии формирования ранней профориентации у детей в условиях дошкольных образовательных организаций [9]. Среди воспитанников до-

школьных образовательных организаций выявляются такие проблемы ранней профориентации, как отсутствие развития у детей представления о технических специальностях, игнорирование трудовых умений детей, привитых в детском саду, на более поздних ступенях получения образования. Автор отмечает недостаток таких форм организации деятельности, как ролевая игра, узость предоставляемой информации, низкий уровень работы с мотивацией дошкольников, игнорирование региональных особенностей труда, негативное отношение к рабочим профессиям [9]. Выявленные проблемы автором, могут позволить внести корректировки в раннюю программу профориентации, тем самым влияя на дальнейшие ступени профотбора и выбор профессии в будущем. То есть авторы считают, что представление об основных профессиях у человека должно быть уже в дошкольном возрасте.

Проблемы профконсультации на этапах получения среднего и высшего образования

За рубежом программы профконсультирования студентов направлены на обеспечение индивидов соответствующей компетенции в определенной профессиональной сфере труда и необходимость улучшения качества этих программ в связи с новыми требованиями рынка труда. Но, к сожалению, и за рубежом профориентационные программы не готовы отвечать требованиям новых и изменяющихся профессий. Следовательно, вопросы использования высокоэффективных средств и методов профориентационной работы остаются значимыми, а ввиду усложнения профессиональной сферы актуальность повышается [25, 27]. В Белоруссии на базе Витебского государственного индустриально-технологического колледжа было проведено исследование по изучению специфики профконсультации среди обучающихся [16]. О.Н. Фомина исследовала предрасположенность студентов к типам профессий с применением известных дифференци-

ально-диагностических вопросников ведущего специалиста в этой области Е.А. Климова и карты интересов А.Е. Голомштока в модификации С.Я. Карпиловской. В исследовании приняли участие 40 студентов колледжа в возрасте 16–18 лет, а также их преподаватели, которые опрашивались с целью выявления наиболее эффективных средств профконсультирования. В результате выявлена более частая предрасположенность юношей к профессиям типа «человек - техника», а девушек – к типам «человек - человек», «человек - творчество». Однако уровень профессиональных интересов по результатам опроса оказался низким (максимальный балл у испытуемых был – 3 из 5 возможных), что говорит о недостаточном уровне организации профконсультирования. Автор подчеркивает важность преемственности системы профконсультирования даже на поздних этапах получения профессии в колледже или университете. В результате исследований среди преподавателей по выявлению наиболее значимых способов профконсультирования лидирующие позиции занимают кураторские часы и тренинги. Низкие показатели приходятся на лекции и семинары, что подтверждает высокую эффективность наглядно-практических материалов при профконсультировании [16]. Ирландский врач С. Сулонг в своем исследовании выявил факторы, влияющие на выбор абитуриентов в пользу медицинских университетов. В рейтинге факторов первые места заняли: желание помогать людям, финансовые причины, поддержка со стороны родственников. Профконсультирование среди них занял последнее место. Аналогичные результаты были получены финским исследователем доктором Т. Хейккиля. Таким образом, авторы указывают на несовершенство системы профориентации в странах Европы и обращают внимание на то, что абитуриенты делают этот выбор нерационально, так как среди выявленных ведущих факторов нет тех, которые бы учитывали соответствие личных способности абитуриентов к медицинскому

профессиональному образованию [22, 28].

Особенно тревожным выглядит отсутствие четких профессиональных представлений у выпускников вузов. Так, описательное исследование, проведенное председателем аккредитационной комиссии Эдмундом Ндуди Оссай на базе медицинского университета в Нигерии показало, что студенты последнего курса не имеют четкого представления о дальнейшем профессиональном пути [26]. 86,7% из опрошенных студентов не определились с выбором - продолжить обучение или же идти работать в практическую медицину. К аналогичным выводам пришли румынская исследовательница Клаудиа Кришан и корейский врач Хеджин Ан, отметив плохую информированность среди студентов о возможностях их трудоустройства, отсутствие четкого плана профессионального пути, отсутствие наставничества. Авторы обращают внимание на низкий уровень профконсультирования и на поздних, конечных этапах образования – среди выпускников университетов, подчеркивают необходимость увеличения практической части обучения, что позволит в процессе всего срока обучения сформировать представление о дальнейшем профессиональном пути у выпускника [19, 20, 26].

Зарубежные авторы отмечают проблему отсутствия единой системы профконсультирования. В Алжире в 2015 году экономистом Н. Абделлатифом было проведено исследование, касающееся уровня трудоустройства граждан в соответствии с их специальностью. Результаты показали, что 68 % граждан занимают должности не в соответствии с их профессиональным образованием. Автор указывает на то, что в государстве отсутствует единая система профориентации, с чем связывает полученные в исследовании результаты. Проводит также параллель между экономическим положением страны и уровнем образования, обращая внимание, что внедрение рациональной

системы профконсультирования позволит снизить кадровую недостаточность и уменьшить экономический ущерб для страны [18].

Таким образом, отечественные и зарубежные исследователи выделяют схожие проблемы, касающиеся вопросов профессиональной консультации детей, подростков и молодежи, обучающихся на всех ступенях получения образования. При выборе профессии, при поступлении в учреждение профессионального образования здоровьем обучающихся часто пренебрегают, а работа с лицами, имеющими стойкие нарушения в развитии, зачастую не предполагает специфических профконсультационных подходов к ним. Помимо недостаточности финансирования подобной работы, авторы считают важной проблемой несовершенство медицинской профконсультации, средств и методов профконсультирования.

Приведенные исследования посвящены аспектам профконсультирования с педагогической, психологической и медицинской точек зрения, что еще раз позволяет подчеркнуть многогранность и единство системы профконсультирования детей, подростков и молодежи (рассматривается даже возможность внедрения профессионального профконсультирования с дошкольного возраста).

Низкий уровень знаний о профессиях отмечается среди выпускников не только школ, но и медицинских университетов, что предполагает необходимость исследования профессионального становления будущих врачей с учетом их здоровья, ключевых профессионально-значимых функций, личностных предпочтений. Выявление недостатков профессиональной ориентации и консультации на этапе получения высшего медицинского образования, последующая их коррекция позволит достичь снижения дефицита высококвалифицированных кадров, снизить уровень утраты трудоспособности, уменьшить экономический ущерб, поддерживать высокий уровень здоровья населения, способствуя тем самым развитию науки и экономики России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудинова Ж.В. Гигиенические основы трудового обучения. Профессиональная ориентация и профессиональная консультация детей и подростков. Курс лекций.
2. Демина Н.С. Выявление профессионально значимых особенностей личности старшеклассников с умственной отсталостью. Изучение и образование детей с различными формами дизонтогенеза. Материалы международной научно – практической конференции памяти профессора В.В. Коркунова 2020: 238-242.
3. Джумагулова А.Ф. Трудности трудоустройства инвалидов и возможности их решения при профориентации в ВУЗе. Материалы международной научно-практической конференции «Социально-педагогическая поддержка лиц с ограниченными возможностями здоровья: тория и практика» 2017: 102-106.
4. Дмитриева Е.Е. Организация педагогической поддержки профессионального выбора: анализ, методы оценки, диагностика уровней Азимут научных исследований: педагогика и психология 2020; 3: 98-101.
5. Дулепина К.Д. Профессиональное самоопределение школьников в условиях профориентационной работы технического вуза. Профессиональное самоопределение молодежи инновационного региона: проблемы и перспективы 2015: 82-86.
6. Иванов В.Ю. и соавт. Профилактика негативных последствий ранней трудовой занятости. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья 2017; 3: 52-63.
7. Королев А.В. Профориентационная работа в общеобразовательной школе как важное направление реализации образовательного стандарта. Российская наука: тенденции и возможности 2020: 69-83.
8. Курбатова А.С. и соавт. Организация профориентационной работы в процессе непрерывного образования. Мир науки 2020; 3: 9-15.
9. Климов Е.А. Психолого-педагогические проблемы профессиональной консультации. Знание 1983. с. 95.
10. Паспорт национального проекта «Образование» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 г. № 16).
11. Петухова А.Е. История кафедры гигиены детей и подростков Очерки по истории медико-профилактического факультета Омской государственной медицинской академии; 1998. с. 21-22.
12. Субботина Е.С. Ранняя профессиональная ориентация старших дошкольников посредством игровых технологий. Тенденции развития науки и образования 2020; 63: 16-18.
13. Сухарева Л.М. и соавт. Медицинское профессиональное консультирование и профессиональная ориентация обучающихся Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях 2019; 2: 429- 445.
14. Таптыгина Е.В. Есть ли место профориентационной работе со школьниками в симуляционном центре? Виртуальные технологии в медицине 2019; 1 (21): 27-31.
15. Толстогузов С.Н. и соавт. Новые подходы к профориентации и привлечению талантливых школьников в университет на биологические направления подготовки и специальности. Инновации в образовании 2015; 11: 78-86.
16. Фомина О.Н., Мартинович Н.Е. Преемственность профориентационной работы в системе «школа – колледж – учреждение высшего образования». Повышение качества профессиональной подготовки специалистов социальной и образовательных сфер 2018: 241-244.
17. Шубочкина Е.И. и соавт. Гигиенические аспекты профессионального образования и трудовой деятельности подростков: риски здоровью, технологии снижения Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья 2019; 1: 32-40.
18. Abdellatif N. Guidance and counselling in algeria: a clarion call for a restructured policy in education Procedia – Social and Behavioral Sciences 2015: 242-246.
19. An H. Analysis of medical students' needs for development of a career guidance program Korean J Med Education. 2014; 3: 209-16.
20. Crisam C. A need assessment on students' career guidance Procedia – Social and Behavioral Sciences. 2015: 1022-1029.
21. Gorghiu G. Aspects related to counselling and guidance in science lessons contexts Procedia – Social and Behavioral Sciences. 2013: 359-363.
22. Heikkila T. Factors important in the choice of a medical career: a finnish national study BMC Medical Education. 2015; 15: 1-8.
23. Lancic F. School choice and vocational guidance for schoolchildren with chronic diseases and other health problems Arc HigRadaToksikol. 2010; 3: 323-332.
24. Lee H.L. Employment Outcomes After Vocational Training for People With Chronic Psychiatric Disorders A Multicenter Study. Am J. 2018; 5: 10-14.
25. Martinez-Pellicer A. Career guidance in universities as a tool for the improvement of employability. The case of the university of Murcia / Procedia – Social and Behavioral Sciences. 2014: 2050-2058.
26. Ossai E.N. Specialty preferences among final year medical students in medical schools of southeast Nigeria: need for career guidance BMC Med Educational. 2016; 1: 259
27. Salleh A. Honoring diversity in career guidance practice Procedia – Social and Behavioral Sciences. 2010; 635-641.

28. Sulong S. Studying medicine - a cross-sectional questionnaire-based analysis of the motivational factors which influence graduate and undergraduate entrants in Ireland JRMS Open –2014; 4: 1-8.
29. Zahid G. Globalization, nationalization and rationalization Procedia – Social and Behavioral Sciences. 2015: 109-114.
30. Zupanic M. Cystic fibrosis and career counseling Cent Eur J Public Health 2019; 4: 10-21.

ПРОБЛЕМА И ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ, ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ И ПСИХОТРАВМЫ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Пахтусова П.О.¹, Пасечник О.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Пасечник Оксана Александровна, д.м.н, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644050, г. Омск, пр. Мира, 9, ozzomsk@mail.ru

Резюме

Пандемия COVID-19 стала одним из самых тяжелых кризисов для общества и здравоохранения за последнее десятилетие. Имея массу неблагоприятных последствий для общества, подобные эпидемии всегда связаны с неблагоприятными последствиями для психического здоровья. Особую актуальность в нынешних условиях, когда медицинский персонал вынужден работать с экстремальной нагрузкой и повышенной угрозой заражения, во всем мире приобретают исследования профессионального выгорания и эмоциональной дезадаптации медицинских работников. Проанализировав имеющиеся актуальные данные из разных стран мира, следует говорить о важности разработки и внедрении профилактических мероприятий профессионального выгорания, эмоционального неблагополучия и психотравмы среди медицинских работников в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, пандемия COVID-19, медицинские сотрудники, психическое здоровье.

Человечество не раз сталкивалось с возникновением эпидемий и пандемий: «Юстинианова чума», «черная смерть», «испанский грипп» и другие, и каждый раз они уносили миллионы жизней. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемией новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) – инфекционное заболевание, вызванное РНК-содержащим вирусом семейства Coronaviridae. Впервые вспышку атипичной пневмонии зарегистрировали в декабре 2019 года в КНР, в феврале ВОЗ уже говорила об эпидемии. На 10 февраля 2020 года в Китае было зарегистрировано 40235 подтвержденных случаев, 23589 подозрительных случаев и 909 смертельных исходов [30]. В январе 2020 года ВОЗ объявила, что вспышка COVID-19 является чрезвычайной ситуацией мирового масштаба, в марте же вспышку COVID-19 стали называть пандемией. На сегодняшний день зарегистрировано 42,2 млн заболевших разной степени тяжести.

Уже сейчас можно говорить, что COVID-19 воздействует непосредственно на здоровье человека, систему здравоохранения и приводит к социально-экономическим последствиям. В условиях пандемии на человека оказывается большое давление: жизнь меняет свое привычное течение (перевод на дистанционную работу или обучение, режим самоизоляции, карантин), появляется страх за свое здоровье и здоровье близких людей, невозможность строить долгосрочные планы и другое [1]. Все эти факторы заставляют человека чувствовать себя беззащитным.

В данной ситуации самым важным является работа системы здравоохранения. Медицинский персонал работает в условиях повышенного риска, спасая жизни людей, при этом подвергая опасности заражения себя и своих родных [3]. Рост заболеваемости коронавирусной инфекцией как следствие увеличение нагрузки,

недостаточной оснащение больниц койками и специальным оборудованием (аппараты для проведения МСКТ, аппараты ИВЛ и прочим), нехватка средств индивидуальной защиты (СИЗ) и лекарственных препаратов – основные факторы стресса и нарушения психического здоровья медицинских работников. Согласно исследованию, проведенному в Китае в марте 2020 года, среди опрошенных медицинских работников (1257 человек) регистрировались симптомы депрессии (50,4 %), беспокойства (44,6 %), бессонницы (34 %) и дистресса (71,5 %) [20]. Целью данной работы является обобщение актуальных данных последствий для психического здоровья медицинских работников, оказывающих помощь пациентам в условиях пандемии COVID-19. В работе представлены материалы за 2020 год, отражающие психологическое состояние медицинских работников в тяжелых условиях пандемии и перегруженности системы здравоохранения. Актуальность данных этого обзора для России определяется тем, что до сих пор не намечалась стабилизация ситуации и снижение заболеваемости, а медицинский персонал продолжает работать в чрезвычайно сложных условиях.

Проблема профессионального выгорания медицинского персонала была актуальна и до пандемии COVID-19, при этом распространенность профессионального выгорания среди медицинских работников выше таковых в остальных профессиях [7, 16]. Высокий риск профессионального выгорания в системе здравоохранения обусловлен спецификой деятельности: большая психическая нагрузка, связанная с сопереживанием пациентам, повышенная ответственность за выполняемую работу, понимание собственного влияния на исход процесса лечения (особенно в ситуациях, не поддающихся контролю врача), высокая загруженность рабочего дня (нарушение циркадных ритмов из-за ночных дежурств, нерационально питание и несбалансированная физическая нагрузка). В условиях

пандемии количество пациентов увеличивается в разы и как следствие растет физическая и психическая загруженность врача [4, 6].

Распространение новой коронавирусной инфекции среди населения приводит к напряжению нервной системы. Информационное давление через средства массовой информации стимулирует эмоционально нестабильную часть населения (лиц с ипохондрическим расстройством) обращаться за медицинской помощью без клинических симптомов, что приводит к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения. Таким образом, организм человека находится в состоянии стресса, что приводит к изменению вегетативной нервной и эндокринной систем: учащение сердцебиения, повышение АД, увеличение уровня сахара в крови, нарушения аппетита, сна, головная боль и прочее [5]. Стресс провоцирует появление эмоциональных переживаний и негативных эмоций: тревога, страх, разочарование, паника, депрессия. В качестве основных поведенческих изменений, вызванных стрессом, можно назвать: беспокойство, невнимательность, снижение способности решать проблемы, медлительность действий, частый гнев, курение, злоупотребление алкоголем [27].

По итогам масштабного анализа данных S. Kisely и соавторы выделили следующие факторы риска [26]:

1. социально-демографические факторы - наличие дома детей до 15 лет (переживания из-за длительной изоляции и оставления их без присмотра), низкий уровень дохода, сопутствующие заболевания;
2. профессиональные факторы - длительный контакт с зараженными, должность медсестры (ввиду их долгого контакта с кровью и прочими жидкостями пациентов), нехватка опыта и дополнительного обучения (по работе непосредственно с инфицированными), низкий уровень образования в целом (отмечалось, что спе-

циалисты младшего звена без специального образования были более подвержены стрессу) [21];

3. организационные факторы - отсутствие дополнительных выплат для персонала из-за неподготовленности бюджета, необходимость в быстрой смене места работы из-за нехватки персонала (например, операционным сестрам приходилось принимать пациентов в приемном отделении), специфические меры предосторожности (прохождение через систему комнат обеззараживания, необходимость менять СИЗ (средства индивидуальной защиты) для перехода между зараженными зонами), недостаток СИЗ, недостаточная продуманность мер по контролю над заболеванием (например, отсутствие входного теста для вновь прибывших пациентов), ненормированный график (без возможности отдыха в «зеленой зоне») [18];

4. психологические и психосоциальные факторы - стигматизация со стороны общества, высокий уровень самокритичности [23, 28].

Анализ проведенных исследований последствий работы в период пандемии COVID-19 для психического здоровья и благополучия медицинских работников в разных странах.

Исследование, проведенное в КНР. В исследовании приняли участие 1257 медицинских работников. Из 1257 респондентов 493 (39,2 %) были врачами, а 764 (60,8 %) - медсестрами. В общей сложности, 522 участника (41,5 %) были медицинскими работниками первой линии, непосредственно занимающимися диагностикой, лечением или уходом за пациентами с COVID-19 или с подозрением на его наличие. Значительная часть участников имела симптомы депрессии (634 [50,4 %]), беспокойства (560 [44,6 %]), бессонницы (427 [34,0 %]) и дистресса (899 [71,5 %]). Респонденты (медицинский персонал, работники контактных сфер деятельности и другие жители Ухани) сообщали, что испытывали тяжелые симптомы депрессии, беспокойства, бессонницы и дистресса. Так, депрессию

среди врачей испытывали 24 (4,9 %) респондента, среди среднего медицинского персонала - 54 (7,1 %) респондента ($p = 0,01$). Тревогу отмечают 10 (3,4 %) мужчин, среди женщин - 56 (5,8 %) ($p = 0,001$). Бессонница у медицинских работников первой линии регистрировалась у 9 (1,7%), среди работников второй линии - у 3 (0,4 %) ($p < 0,001$). В сравнении с персоналом, работающим в больницах третьего уровня, медицинский персонал, работающий в больницах первого и второго уровней, чаще сообщал о симптомах депрессии: 53 [5,6 %] против 25 [7,7 %] ($p = 0,003$), тревоги: 48 [5,1 %] против 18 [5,5 %]; ($p = 0,046$) и бессонницы: 10 [1,0 %] против 2 [0,6 %]; ($p = 0,02$) [19, 30].

США. В исследовании принимали участие 69 человек (фельдшеры, медицинские сестры, врачи высшей категории, ординаторы). Учеными из США было проведено восемь встреч с группами медицинских сотрудников, которые были посвящены анализу трех ключевых проблем: что больше всего беспокоит медицинских работников, какие слова и действия им необходимы от своих руководителей и какие другие ощутимые источники поддержки они считали бы наиболее полезными для себя. Исследование ученых США в данной области позволило выявить восемь источников тревоги [2]: 1. доступ к подходящим средствам индивидуальной защиты; 2. подверженность воздействию COVID-19 на работе и возможность принести инфекцию домой, в свою семью; 3. отсутствие быстрого доступа к тестированию при появлении симптомов COVID-19 и сопутствующий страх перед распространением инфекции на работе; 4. неуверенность в том, что их организация поддержит/позаботится об их личных и семейных потребностях, если у них обнаружится инфекция; 5. доступ к уходу за ребенком при увеличении рабочего дня и закрытии школ; 6. поддержка других потребностей по мере увеличения рабочего времени и увеличения потребностей (питание, проживание, транспорт); 7. возможность предоставления компетентной медицинской

помощи в случае перераспределения кадров (например, медсестры, не относящиеся к ОРИТ, которые должны выполнять функции медсестер ОРИТ);

8. отсутствие доступа к актуальной информации. Эти восемь проблем были объединены в пять запросов от медицинских работников в их организации: выслушайте меня, защитите меня, подготовьте меня, поддержите меня и позаботьтесь обо мне [12].

Россия. В исследовании приняли участие 248 медицинских работников, 68 мужчин и 180 женщин. Средний возраст респондентов - 34,6 года (от 22 до 72 лет). Большинство выборки (72 %) составили медицинские работники в возрасте до 40 лет. Почти половину выборки составили врачи различных специальностей - 119 (48 %), 79 (32 %) - ординаторы, 29 (12 %) - средний медицинский персонал. Остальные категории специалистов в совокупности составили менее 10% выборки: руководящий состав - 4 (2 %), преподаватели - 7 (3 %), студенты медицинских учебных заведений - 10 (4 %). В исследовании приняли участие специалисты из разных городов России: Москва - 146 (58 %), Тюмень - 62 (17 %), Сургут - 39 (15 %). Участники из других городов составили чуть больше 3 % от общей выборки: Санкт-Петербург - 5 (2 %), Якутск - 2 (0,8 %), Самара - 1 (0,4 %) [8]. Полученные результаты. Количество (%) медицинских работников с разной степенью выраженности симптомов депрессии (оценка проведена по Шкале депрессии Бека): нет депрессивных симптомов (0 - 13 б.) - 153 (62 %), легкие депрессивные симптомы (14 - 18 б.) - 36 (15 %), депрессивные симптомы умеренной тяжести (19 - 28 б.) - 38 (15 %), выраженные симптомы депрессии (29 б. и более) - 21 (8 %), суицидальные мысли - 20 (8 %), суицидальные намерения - 4 (2 %). Таким образом, почти четверть специалистов отмечают у себя симптомы депрессии умеренной (15 %) и выраженной степени тяжести (8 %). Это говорит о том, что почти четверть медицинских работников отмечают у себя нарушения сна, выраженную

усталость и утрату интереса к жизни, чувство вины и другие тяжелые эмоциональные переживания [10].

Количество (%) медицинских работников с разной степенью выраженности симптомов тревоги в период пандемии: нет симптомов тревоги (0 – 4 б.) – 92 (37 %), симптомы легкой тревоги (5 – 13 б.) – 93 (38 %), симптомы тревоги умеренной интенсивности (14 – 18 б.) – 23 (9 %), симптомы тревоги высокой интенсивности (19 б. и более) – 40 (16 %). Таким образом, среди медицинского персонала распространены такие симптомы - страх, выраженные физиологические симптомы тревоги (дрожь в руках и ногах), учащенное сердцебиение, неустойчивость и ощущение удушья, страх смерти, предобморочные состояния, приливы крови к лицу и усиленное потоотделение [9, 11].

Количество (%) медицинских работников, имеющих низкие, средние и высокие показатели выгорания (опросник профессионального выгорания К. Маслач) в период пандемии: низкий уровень выгорания – 34 (14 %), средний уровень выгорания – 63 (25 %), высокий уровень выгорания – 151 (61 %). Число (%) медицинских работников с высоким уровнем выгорания (опросник профессионального выгорания К. Маслач) в группах, оказывающих и не оказывающих помощь пациентам с COVID-19 в период пандемии: медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с COVID-19, – 64 из 96 (67 %), медицинские работники других отделений медицинских учреждений – 87 из 152 (57 %) [8].

Таблица 1. Количество (%) медицинских работников, оценивших уровень своего беспокойства в той или иной области эмоционального дистресса в «3» и «4» балла в группах, оказывающих (N=96) и не оказывающих (N=152) помощь пациентам с COVID-19 в период пандемии

Факторы	Медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с COVID-19, № (%)	Медицинские работники других отделений медицинских учреждений, № (%)
Беспокойство/тревога	37 (39 %)	35 (23 %)
Нервозность	36 (38 %)	28 (19 %)
Грусть/депрессия	26 (27 %)	21 (14 %)
Сопротивление/нежелание идти на работу	38 (39 %)	30 (11 %)
Пассивность	22 (23 %)	26 (17 %)
Одиночество/чувство изоляции	21 (22 %)	27 (18 %)
Страх заразиться/заразить	42 (44 %)	48 (32 %)
Злость /раздражительность	36 (38 %)	28 (19 %)
Скука/апатия	25 (26 %)	24 (16 %)
Несогласие с руководством/недоверие	43 (45 %)	40 (26 %)
Физический дискомфорт	35 (37 %)	24 (16 %)
Организационные трудности	45 (47 %)	26 (17 %)

Необходимость быстро осваивать непривычную работу	23 (24 %)	18 (12 %)
Информационный шум	54 (56 %)	61 (40 %)
Агрессивное поведение пациентов	23 (24 %)	10 (11 %)
Нехватка СИЗ	46 (48 %)	53 (35 %)

Таким образом, более половины обследованных медицинских работников (61 %) испытывают выраженные признаки эмоционального истощения, при этом у медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19, зафиксирован более высокий уровень всех показателей психологического неблагополучия по сравнению с теми сотрудниками, которые не задействованы в этой работе (см. Табл. 1) [22].

При анализе актуальных данных по изучению последствий для психического здоровья среди медицинских работников, оказывающих помощь пациентам, в условиях пандемии COVID-19 в разных странах было выявлено увеличение распространения эмоционального выгорания, тревожности, бессонницы и депрессии среди данного профессионального контингента [24, 15].

В связи с эпидемией COVID-19 деятельность медицинских работников проходит в экстремальных условиях: специалисты переносят чрезвычайные физические нагрузки, в этот период значительно вырастает риск профессионального выгорания, а также манифестации депрессивных и тревожных расстройств [13]. На основании проведенного анализа можно сделать вывод о важности проведения

профилактических мероприятий профессионального выгорания, эмоционального неблагополучия и психотравмы среди медицинских работников в период пандемии COVID-19. Мероприятиями, направленными непосредственно на медицинский персонал, могут являться: психологическая разгрузка медицинских работников, обеспечение персонала средствами защиты, снижение уровня физического дискомфорта, связанного с использованием средств индивидуальной защиты и нехваткой сна, объяснение персоналу смысла всех предпринимаемых мер и решений и коллегиального обсуждения организации работы [17, 25, 29]. Качество поддержки со стороны близких, коллег и администрации способствует сохранению у медицинского персонала чувства значимости своей профессии и самоуважения к себе как профессионалу. Мероприятия в отношении населения: создание единой системы консультирования по вопросам пандемии COVID-19, разработка стратегии информирования (вводящая в заблуждение информация неизбежно приводит к панике и увеличивает поток людей в поликлинику), проведение мероприятий, направленных на уязвимые группы населения (лица старше 65 лет, лица с хроническими заболеваниями и другие) [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Первичко Е.И. и соавт. Восприятие COVID-19 населением России в условиях пандемии 2020 года. Клиническая и специальная психология 2020; 9: 119–146.
2. Царанов К.Н. и соавт. Восприятие угрозы личной безопасности в условиях пандемии COVID-19 медицинскими сотрудниками США и

России. Вестник Московского государственного университета 2020; 2: 236–247.

3. Говорин Н.В. Психическое здоровье и качество жизни врачей. Томск, Чита: Издательство «Иван Федоров»; 2013, с. 126.

4. Иосифян М.А. и соавт. Ценности и страхи: связь между ценностными предпочтениями и

- страхом перед нарушениями здоровья. *Clinical Psychology and Special Education*. 2019; 8(1): 103–117.
5. Кузнецова О.А. и соавт. Психологическая адаптация к стрессогенным условиям профессиональной деятельности. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. «Исследователь года 2020»*: 50-68.
 6. Леонова А.Б. Стресс и психическое здоровье профессионалов. М.: МГУ; 2019.
 7. Милославский М.А., Иванова Н.В. Особенности эмоционального выгорания врачей в периоды нормативных кризисов профессионального развития. *Инновации в образовании. Материалы IX региональной межвузовской учебно-методической конференции с международным участием 2018*: 195-197.
 8. Одарущенко О.И. и соавт. Сравнительный анализ уровня ситуативной и личностной тревожности медицинских работников и других групп населения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции - COVID-19. *Вестник восстановительной медицины 2020*; 3 (97): 110-116.
 9. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы). *Омский психиатрический журнал 2020*; 21 (24): 4-10.
 10. Профессиональное выгорание и его факторы у медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным COVID-19 на разных этапах пандемии Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского 2020*; 3: 321-337.
 11. Профессиональный стресс и профессиональное выгорание у медицинских работников. *Современная зарубежная психология 2020*; 9: 39-49.
 12. Самойлова В.В. Психологические механизмы тревоги и социального тревожного расстройства. *Труды молодых ученых. Алтайский государственный университет (Барнаул) 2017*; 14: 205-208.
 13. Соловьева Н.В. и соавт. Коронавирусный синдром: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. *Российский медицинский журнал 2020*; 28: 18-22.
 14. Шеремет Е.Э. Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности медицинского работника. Профилактика профессиональной деформации. Сборник статей III Международного научно-исследовательского конкурса «Исследователь года 2020» – Петрозаводск 2020; 171-207.
 15. Шматова Ю.Е. Влияние COVID-19 на психическое здоровье населения (как показатель человеческого потенциала): опыт зарубежных исследований. *Проблемы развития территории 2020*; 4 (108): 88-108.
 16. An exploratory study of resident burnout and wellness *Academic Medicine 2010*; 84(2): 269-277.
 17. Banerjee, D. The COVID-19 outbreak: Crucial role the psychiatrists can play / *Asian Journal of Psychiatry*, 2020.
 18. Decreasing Stress and Burnout in Nurses: Efficacy of Blended Learning with Stress Management and Resilience Training Program – *The Journal of Nurse Administration 2017*; 8: 391-395.
 19. Hong S. Immediate Psychological Impact on Nurses working at 42 Government-Designated Hospital During COVID-19 Outbreak in China: a cross-sectional *Nurs Outlook 2020*; 19.
 20. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 / Jianbo Lai [et al.] In: *JAMA Netw Open 2020*; 3.
 21. Fear Predicts Public Health Compliance in the COVID-19 Pandemic. *Functional International Journal of Mental Health and Addiction*. 2020.
 22. Horesh D. Traumatic stress in the age of COVID-19: A call to close critical gaps and adapt to new realities / Horesh D., Brown, A. D. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy 2020*; 12(4): 331-335.
 23. James G. Adams Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic / James G. Adams, Ron M. Walls – In: *JAMA 2020*; 15: 1439-1440.
 24. Ma Y. Psychological Stress among Health Care Professionals during the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak: Cases from Online Consulting Customers / Ma Y, Rosenheck R, Hongbo He H. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020; 28.
 25. Mental health services in Italy during the COVID-19 outbreak / D'Agostino A., Demartini B., Cavallotti S., Gambini O. *The Lancet Psychiatry 2020*; 7 (5): 385-387.
 26. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis / Kisely S., Warren N., McMahon L., et al. – *BMJ*, 2020.
 27. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of china / Wang Y., Di Y., Ye J., Wei W. *Psychology, Health & Medicine*. Published online: 30 Mar. 2020.
 28. The impact of community psychological responses on outbreak control for severe acute respiratory syndrome in Hong Kong / Leung G.M., Lam T.-H., Ho L.-M., et al. – *Journal of Epidemiology and Community Health 2003*; 57: 857-994.
 29. The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *The Lancet Psychiatry 2018*; 5: 237-286.
 30. Zhou X. Psychological crisis interventions in Sichuan Province during the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) outbreak / *Psychiatry Research*, 2020.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Цехановская А.Д.¹, Турчанинов Д.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Турчанинов Денис Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
644050, г. Омск, пр. Мира, 9, medecolog@yandex.ru

Резюме

Данный литературный обзор посвящен относительно новому разделу науки – эпидемиологии питания. В нем описываются наиболее значимые исторические события, давшие толчок развитию этому новому научному направлению. В разделе «Методология эпидемиологии питания» подробно рассказывается о том, какие методы применяет данная наука в своих исследованиях для полной и достоверной оценки питания свободноживущего населения. А также рассмотрена необходимость и возможность применения эпидемиологического надзора в борьбе с алиментарно-зависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: эпидемиология питания, питание человека, алиментарно-зависимые заболевания, эпидемиология.

За последние два десятилетия было проведено большое количество исследований, направленных на изучение роли питания на состояние здоровья населения и возникновение заболеваний [19]. И данные исследования не утрачивают свою актуальность, так как имеется ряд проблем, с которыми эпидемиология питания сталкивается на протяжении всего своего существования. Одна из наиболее важных и основных – это качественная и достоверная на высоком уровне оценка рациона человека, а также взаимосвязь алиментарно-зависимых заболеваний с питанием.

Эпидемиология питания включает в себя изучение фактического питания, пищевого статуса, связь питания с возникновением алиментарно-зависимых заболеваний, разработку профилактических мероприятий, направленных на рационализацию питания и борьбу с заболеваниями, связанными с питанием [2, 4, 5].

Эпидемиология питания – это раздел эпидемиологии, изучающий воздействие пищевых веществ на организм человека, а также их роль в возникновении массовых заболеваний и ухудшений состояния, использующий для этого эпидемиологические подходы [10, 19]. Она является одним из самых молодых разделов эпидемиологии, хотя берет свое начало еще с древних времен.

Первые упоминания влияния пищи на здоровье человека появились в Библии, когда вместо ежедневной нормы еды и вина с царского стола, группа молодых людей употребляли в пищу овощи и чистую воду в течение 10 дней. По окончании срока они выглядели значительно более здоровыми, чем те люди, которые питались едой, назначенной царем [9, 19, 28]. Другое значимое для эпидемиологии питания историческое событие произошло 31 мая 1747 года – Джеймс Линд, судовой врач британского линейного корабля, провел первое в мире клиническое исследование с контрольной группой и плацебо. Линд обнаружил, что матросы экипажа гибнут от загадочной и неиз-

вестной болезни [19, 20]. Тогда, подозревая, что виной этому послужило питание, он решил выделить 12 членам экипажа шесть различных диет: основное питание оставалось прежним и включало в себя мучное, рыбу и солонину, но каждая группа получала разные дополнительные продукты. Так, первая группа дополнительно получала кварту сидра ежедневно, вторая – двадцать пять капель купороса, третья – шесть ложек уксуса в день, четвертая – половину пинты морской воды, пятая – по два апельсина и лимон, шестая – пряную пасту или напиток из ячменной воды. Уже к шестому дню на судне закончились апельсины и лимоны, но группа, получавшая их в качестве дополнительного питания, показала лучшие результаты и практически выздоровели. Линд предполагал, что данное заболевание связано с гниением тканей, а в лечении недуга могут помочь кислоты, что он собственно и делал, добавляя кислое вещество в еду моряков [9]. С тех пор Джеймса Линда считают победителем этого загадочного заболевания, которое получило название «Цинга». Благодаря ему врачи по всему миру получили возможность использовать в своих исследованиях новый мощный инструмент – клинические испытания, а также занимались поиском альтернативных цитрусовым продуктам [20].

Андрей Гаврилович Бахерахт, медик, главный врач Балтийского флота, отметил, что кислая капуста и отвар сосновых шишек ничуть не хуже цитрусовых помогают в борьбе с цингой. Благодаря найденным средствам борьбы с цингой, стали возможными продолжительные путешествия на судах [20].

Научная деятельность эпидемиологии питания направлена на прояснение роли диеты в контексте здоровья и болезней больших популяций. Правильная оценка потребления пищи имеет ключевое значение для выявления ассоциаций диетических заболеваний [21, 26, 27]. В своих исследованиях эпидемиология питания используют разнообразные методы, как правило, это совокупность двух и более

методов оценки рациона человека, их качественное применение позволяет достоверно и полно оценить питание свободно живущего населения [25, 29].

Экологические исследования. Сравнительно недавно эпидемиологические исследования питания и его связи с возникновением заболеваний состояли из экологических (корреляционных) исследований. Они заключались в сравнении заболеваемости в популяциях, употребляющих определенные продукты, с другой популяцией, имеющей отличающийся пищевой статус. Базой для данных исследований были так называемые национальные данные: сумма произведенных и импортированных продуктов питания и вычет экспортированных, направленных на питание животных и других недоступных для человека продуктов. Экологические исследования имеют несколько положительных сторон, например, исследования проводятся на весьма больших популяциях и риск возникновения случайной ошибки невелик. Также питание людей, живущих на определенных территориях, является неизменным на протяжении длительного периода времени, что облегчает выявление связи питания с развитием заболеваний [10, 30].

Несмотря на то, что некоторые из экологических исследований показали весьма сильную корреляционную связь, имеется ряд существенных ограничений в дальнейшем использовании данного метода. Основное ограничение заключается в том, что между территориями с высокой и низкой заболеваемостью существуют различия не только в питании, но и по набору потенциальных детерминантов заболеваний [15, 30]. На возникновение и развитие заболевания могут повлиять генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, образ жизни и смена питания. Другим значимым ограничением корреляционных исследований является тот факт, что они опираются на популяционные характеристики питания, игнорируя индивидуальные. Суммарные данные о питании на

определенной территории могут значительно различаться с диетой индивидуумов, имеющих риск развития заболевания. Отсутствие возможности воспроизведения экологических исследований также накладывает определенные ограничения, так как это является важным в научном процессе [17, 30].

До сих пор активно обсуждается роль экологических исследований в эпидемиологии питания, некоторые авторы считают, что они имеют слабый уровень доказательности, другие же говорят о предоставлении этими исследованиями самых адекватных доказательств для оценки гипотезы связи питания и различных заболеваний, например, рака [30].

Исследования по типу «случай-контроль» и когортные исследования. Использование исследований «случай-контроль» и когортных исследований позволяет избежать всех тех недостатков, которые наблюдались в экологических исследованиях. Вся информация о питании поступает от индивидуумов, имеющих определенное заболевание, а не основана на усредненных значениях употребления продуктов в целом внутри популяции [19, 23, 24]. В исследованиях «случай-контроль» определенную сложность представляет отбор контрольной группы. Часто в группу сравнения входят пациенты с иными заболеваниями, а изучаемое воздействие питания не взаимосвязано с этим заболеванием. Однако питание влияет на появление многих заболеваний, поэтому часто возникают сложности по идентификации той группы, которая абсолютно не связана с изучаемой диетой. Также в подобных исследованиях имеется высокий риск возникновения систематических ошибок, связанных с некорректным отбором участников групп исследований и неточностями в воспоминаниях о питании [19, 30].

Большинства методологических ошибок, возникающих в исследованиях «случай-контроль», позволяет избежать применения проспективных когортных исследований. Сбор необходимой информации о

питании осуществляется до момента постановки диагноза, поэтому отсутствует влияние самого заболевания на данные о диете в прошлом. Далее за участниками проводится наблюдение в виде регистрации заболеваемости или путем сбора информации о том, жив пациент или умер. Безусловным преимуществом проспективных когортных исследований является получение повторного анализа характеристик питания на протяжении всего времени исследования и изучение влияния диеты на изучаемое заболевание и на общую смертность. Главным недостатком проспективных когортных исследований является вопрос их организации, так как для часто встречающихся заболеваний, например, ишемическая болезнь сердца и рак молочной железы, нужно вовлечь в исследования десятки тысяч человек. В последние годы были разработаны самозаполняемые, структурированные опросники, тем самым исследования такого объема стали возможными, но они по-прежнему остаются дорогостоящими. Также проспективные когортные исследования не могут проводиться для заболеваний с малой частотой распространения, так как даже самая большая когорта не сможет собрать достаточное количество случаев заболеваний в приемлемые для исследования сроки [22, 30].

Рандомизированные контролируемые исследования. Данный метод исследований оказался наиболее достоверным в оценке гипотез о влиянии пищевых продуктов на развитие заболеваний. Сильной стороной рандомизированных исследований является то, что переменные, влияющие на результаты исследований, распределены случайно между группой вмешательства и группой контроля, таким образом, их влияние на конечный результат сведено к минимуму. Существенным минусом РКИ является длительность проведения исследований; четкое соблюдение протокола исследований питания длительное время также может вызвать трудности. Не менее важ-

ной проблемой является то, что пациенты, выбранные для исследований, будут отобраны качественно, так как беспокоятся о своем здоровье, значит, имеется высокая вероятность минимального участия в исследовании тех пациентов, у которых более высокий потенциальный риск развития заболевания из-за особенностей питания [3, 30].

Методы измерения потребления пищевых продуктов в эпидемиологических исследованиях. Сложность оценки питания человека представляет серьезную проблему для исследователей: продукты питания, потребляемые каждый день, состоят из нескольких тысяч разнообразных химических веществ, некоторые из них хорошо изучены и детально описаны, другие же и вовсе не известны и не измеряются, а в питании человека все компоненты пищи взаимосвязаны друг с другом [7, 11, 30].

Анализ нутриентов и продуктов питания. Во многих источниках литературы по эпидемиологии питания само питание описывается в показателях по количественному содержанию макро- и микронутриентов. Альтернативный способ описания питания человека – это использование продуктов питания и их групп. Широкие возможности для подтверждения гипотезы в эпидемиологических исследованиях представляет измерение общего потребления макро- и микронутриентов. Использование продуктов питания для описания диеты имеет преимущество, когда специфическая гипотеза не была сформулирована, а подозрение о связи питания с возникновением заболевания имеется. Изучение влияния продуктов питания на риск возникновения определенного заболевания позволяет выдвинуть гипотезу о воздействии определенного химического вещества. Так, например, в 1981 году Ричард Пето, британский ученый в области медицинской статистики, эпидемиологии и онкологии, установил, что высокое потребление зеленых и желтых овощей связано с уменьшенной частотой рака легких. Была выдвинута гипотеза о том, что бета-

каротин, возможно, проявляет защитные свойства в отношении ДНК от повреждения свободными радикалами и синглетным кислородом (кислородом, имеющих более высокую энергию) [18, 15, 30].

Серьезная проблема заключается в том, что весь фокус внимания направляется на определенные нутриенты, которые могут быть не связаны с развитием заболевания, так возникают ошибочные заключения об отсутствии связи с питанием. Еще одна проблема связана с тем, что продукты питания имеют сложный химический состав, следовательно, эти химические вещества могут конкурировать с нутриентами, содержащимися в пище, быть их антагонистами, влиять на биодоступность. Поэтому невозможно с определенной точностью предсказать на основании содержания одного специфического фактора, какой эффект будет оказан на здоровье при употреблении какого-либо продукта [30].

Оптимальный подход эпидемиологического анализа питания - это применение совокупности анализа макро- и микро-нутриентов и продуктов питания, тогда важные результаты будут пропущены с меньшей долей вероятности.

Общие методы оценки питания. Для оценки питания используются три основных подхода: анализ потребления пищевых продуктов, биохимические измерения биологических материалов, антропометрия и анализ состава тела.

Методы, базирующиеся на анализе потребления пищевых продуктов. Для оценки питания человека наиболее часто применяется метод 24-часового воспроизведения питания, он основан на воспоминаниях участников (потребление продуктов питания они в предыдущий день). Метод хорош тем, что не занимает много времени на проведение, достаточно 15-20 минут, не требует специального обучения пациента и значительных усилий. Данный метод может проводиться при очных встречах с пациентом, а также с использованием телефонной связи и сети Интернет. Главный недостаток метода в том, что он основан на воспоминаниях

пациентов, поэтому в силу индивидуальных особенностей некоторых пациентов имеется высокий риск получения неточных данных [16, 21, 30].

Пищевые дневники – это личные детальные записи пациента каждого приема пищи, в них указывается время приема пищи, вид и количество продуктов питания, как правило, исследование проводится от 3 до 7 дней. Метод имеет несколько минусов: требуются значительные усилия от участников исследований, так как употребляемую пищу необходимо взвешивать и вести регулярные записи; взвешивание пищи не всегда возможно ввиду употребления пищи вне дома; в ходе ведения пищевого дневника испытуемый начнет четче анализировать свой рацион, что может привести к переменам в питании. Тем не менее, преимущество ведения пищевых дневников заключается в том, что нет зависимости от воспоминаний человека и имеется возможность измерения и оценки размеров потребляемых порций [30].

Наиболее значимое ограничение метода 24-часового воспроизведения питания – варьирование потребления продуктов питания каждый день. Пищевые дневники избегают данной проблемы, так как они представляют информацию о среднем количестве потребляемых продуктов за определенное время.

В 50-х и 60-х годах XX века ученые и врачи из разных стран разрабатывали опросники по частоте потребления продуктов питания. В последующие годы происходила значительная модернизация этих опросников, таким образом данные, получаемые с их помощью, стали более достоверными и интерпретируемыми. В настоящее время опросники состоят из двух главных частей: список продуктов питания и раздел с данными по частоте потребления этих продуктов за день, неделю, месяц. Опросник может включать в себя дополнительные вопросы, уточняющие детали состава и количество потребленной пищи. При разработке опросников главной проблемой является определение его главной задачи – измерение

потребления определенных продуктов питания и нутриентов или же комплексная оценка питания. Весьма удобно применение опросников на выявление частоты потребления продуктов питания в эпидемиологических исследованиях, так как они достаточно легко заполняются, а также их обработка производится с помощью компьютерных технологий, что делает этот метод экономически выгодным [30].

Биохимические показатели питания. Использование биохимических показателей крови и других тканей для эпидемиологического анализа питания является очень перспективным методом, поскольку измерения не зависят от памяти и знаний пациента, а также имеется возможность проведения ретроспективных исследований, используя биологический материал, находящийся на хранении. В качестве материалов для исследований возможно использование сыворотки и плазмы крови, эритроциты, подкожный жир, волосы и ногти. При использовании данного метода особое внимание обращают на себя вопросы, связанные с заборо, транспортировкой и хранением биологического материала, нельзя не отметить и высокую стоимость этих анализов [12, 13, 14, 30].

Антропометрия и анализ состава тела. Влияние энергетического баланса в различные периоды жизни человека играет важную роль в развитии заболеваний. Лучше всего энергетический баланс отражается измерениями тела и его состава, так наиболее часто используются антропометрические измерения – расчет таких индексов, как индекс Кетле (вес, деленный на квадрат роста) или относительный вес, стандартизированный по росту. Однако эти показатели не могут являться достоверными показателями ожирения, так как по весу человека не определяется объем мышечной и жировой ткани. Применение более новых методов может улучшить измерения показателей ожирения, например, метод электрического сопротивления (импеданс). Дополнительную информацию о

распределении жира в организме человека можно получить с помощью измерения толщины кожной складки с помощью калипера. В последнее время значительный интерес вызвало измерение отношения окружности талии к окружности бедер, так как была обнаружена связь их с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [11, 30].

К алиментарно-зависимым заболеваниям относят заболевания или группы болезней, возникновение которых связано с несбалансированным и неполноценным питанием. Состояние здоровья человека напрямую зависит от качества его питания в целом. Питание лежит в основе или же играет значимую роль в возникновении и развитии около 80% всех известных патологических состояний [8, 6]. Уровень заболеваний, связанных с питанием, в России в два раза выше, чем в Европе [4]. Поэтому необходима качественная организация эпидемиологического надзора в борьбе с массовыми алиментарно-зависимыми заболеваниями. Эпидемиология питания занимается реализацией эпидемиологического подхода, суть которого заключается в изучении заболеваемости населения и установлении факторов риска для здоровья населения, и путем разработки и реализации профилактических мероприятий добиться снижения этих факторов либо полного устранения. Для борьбы с массовыми алиментарно-зависимыми заболеваниями эпидемиологический надзор должен включать в себя выявление и изучение проблемы этих заболеваний; выявление причин, условий и механизмов их возникновения, а также разработку системы мероприятия по их устранению; реализацию системы мероприятий и оценку эффективности проведенных мероприятий. А организация целостной системы наблюдений, которая позволит проводить мониторинг показателей физиологической полноценности питания, его безопасности, а также мониторинг распространенности алиментарных факто-

ров риска, уровней смертности и заболеваемости населения поможет добиться значительного снижения числа алиментарно-зависимых заболеваний [1, 6].

Таким образом, за последние два десятилетия наблюдался огромный скачок в развитии эпидемиологии питания. Благодаря труду ученых и врачей всего мира была обоснована эффективность и достоверность основных методов, используемых при оценке питания населения.

Несмотря на то, что эпидемиология питания является одним из самых молодых направлений эпидемиологии, она сыграла значимую роль в понимании этиологии заболеваний. Благодаря многочисленным исследованиям в области эпидемиологии питания была установлена взаимосвязь питания с возникновением таких заболеваний, как злокачественные новообразования, катаракта, заболевания сердечно-сосудистой системы и многие другие. Тем не менее, применяемые для эпидемиологических исследований

методы несовершенны, поэтому требуется усовершенствование имеющихся и разработка новых методов, позволяющих изучать потребление пищевых продуктов продолжительное время.

Проблема роста алиментарно-зависимых заболеваний приобретает глобальные масштабы, это значит, что действующая система эпидемиологического надзора требует усовершенствования. Организация целостной системы наблюдения за возникновением и распространением алиментарно-зависимых заболеваний, качественно организованный мониторинг за показателями физиологической полноценности питания и его безопасностью, а также мониторинг за распространением факторов-риска алиментарно-зависимых заболеваний поможет добиться значительного снижения заболеваемости и поспособствует разработке эффективных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильмс Е.А. и соавт. Надзор за питанием населения Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития. *Фундаментальные исследования* 2013; (1): 31-35.
2. Ким М.Н. Тенденции развития алиментарно-зависимых заболеваний и роль функциональных продуктов в профилактике заболеваний. *Евразийский Союз Ученых* 2016; (22): 65-68.
3. Максимов С.А. и соавт. Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях. *Вопросы питания* 2020; 89(1): 6-18.
4. Мельникова М.М. Несбалансированное питание как фактор риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета* 2014; 1(17): 197-202.
5. Позняковский В.М. и соавт. Актуальные проблемы современной нутрициологии. *Здоровье семьи – 21 век* 2010; 2 (2): 11-15.
6. Самодурова Н.Ю. и соавт. Определение территорий риска по уровню алиментарно-зависимых заболеваний с учетом региональных особенностей структуры питания населения. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2018; 5: 42-46.
7. Симонова Г.И. Фактическое питание и здоровье населения Сибири: результаты двадцатилетних эпидемиологических исследований.

8. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2006; 4 (122): 22-30.
9. Терехин С.П. Проблема неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний в современном мире. *Медицина и экология* 2018; 2: 40-48.
10. Турчанинов Д.В. Эпидемиология питания и профилактика массовых алиментарно-зависимых заболеваний. Лекция для врачей. 2020.
11. Boeing H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67: 424-429.
12. Boeing H. Nutritional epidemiology: Nutritional epidemiology at a crossroad: how to link observations with interventions and why? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72 (9): 1287-1290.
13. Cade J. Measuring diet in the 21st century: use of new technology. *Proceedings of the Nutrition Society* 2017: 276-282.
14. Corella D. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutricion Hospitalaria* 2015; 31(3):177-188.
15. Freedman L.S. et al Gains in Statistical Power From Using a Dietary Biomarker in Combination With Self-reported Intake to Strengthen the Analysis of a Diet-Disease Association: An Example

From CAREDS. *American Journal of Epidemiology* 2010; 172(7): 836-842.

15. Glade M.J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997 Nutrition 1996; 6: 523-526.

16. Hernandes A.G. Current challenges of nutrition applied research: person or population? *Nutrition Hospitalaria* 2018; 35(4): 39-43.

17. Illner A-K. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology *International Journal of Epidemiology* 2012; 41(4): 1187-1203.

18. Karin B. M. A renaissance for measurement error *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 421-422.

19. Karin B. M. Nutritional epidemiology—past, present, future. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32(4): 486-488.

20. Lind J. A. *Treatise on the Scurvy*. Edinburgh University Press 1953.

21. Mitry P. Usual Dietary Intake Estimation Based on a Combination of Repeated 24-H Food Lists and a Food Frequency Questionnaire in the KORA FF4 Cross-Sectional Study. *Frontiers in Nutrition* 2019; 6: 145.

22. Moussa W.A. Two decades of nutrition assessment in the eastern Mediterranean region: scope, methodologies and dissemination *Eastern Mediterranean Health Journal* 2004; 10(6): 704-715.

23. Norheim F. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science *Nutrients*. 2012; 4(12): 1898-1944.

24. Pinart M. Joint Data Analysis in Nutritional Epidemiology: Identification of Observational Studies and Minimal Requirements *The Journal of Nutrition* 2018; 148: 285-297.

25. Satija A. Understanding Nutritional Epidemiology and Its Role in Policy Advances in Nutrition. 2015; 6(1): 5-18.

26. Sebedio J.-L. Metabolomics, Nutrition, and Potential Biomarkers of Food Quality, Intake, and Health Status *Advances in Food and Nutrition Research*. 2017; 5: 83-116.

27. Shah E. Metabolomics, nutrition and why epidemiology matters *International Journal of Epidemiology* 2016; 45(5): 1307-1310.

28. The book of Daniel 1:1–16. *The Bible* 2020.

29. Wahlqvist M. New nutrition science in practice *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17: 5-11.

30. Willet W. *Nutrition epidemiology*. 2nd Edn. / W. Willet // New York: Oxford University Press. 1998. p. 424.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СВЕТЕ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Лагуточкина В.А.¹, Лавриненко И.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лавриненко Инна Александровна, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
644050, г. Омск, пр. Мира, 11 корп.1, vosstmed@yandex.ru

Резюме

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) как одна из лидирующих по объемам потребления групп препаратов являются важной составляющей современной терапии. Однако многочисленные литературные данные и клинические исследования обращают внимание на взаимосвязь между приемом анальгетиков и репродуктивным здоровьем. Продолжительное систематическое использование НПВС негативно влияет на фертильность и функциональное состояние репродуктивных органов как женского, так и мужского пола. Употребление данной группы препаратов во время беременности также оказывает патологическое влияние на формирование репродуктивной системы плода, значит, и на репродуктивный потенциал будущих поколений. Следовательно, НПВП-терапия должна с осторожностью использоваться лицами детородного возраста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фертильность, репродуктивное здоровье, овуляция, беременность.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) являются важной составляющей современной фармакотерапии и относятся к числу наиболее востребованных лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в клинической практике [5, 10]. Это объясняется высокой эффективностью в терапии болевого синдрома воспалительного происхождения, так как данные препараты обладают жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным свойствами [3].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) часто назначаются для лечения различных заболеваний в области акушерства и гинекологии: купирования хронической и острой боли, терапии альгоменореи, abortивных болей, в качестве токолитика при родах, которые являются преждевременными [17]. Такая распространенность применения ассоциирована с определенными рисками: общедоступностью ЛП (большинство отпускаются без рецепта врача) и опасностью бесконтрольного приема данной группы без учета возможных нежелательных эффектов и рекомендаций к рациональному применению [2].

В последние годы сохранение репродуктивного здоровья становится одним из самых актуальных вопросов современной медицины, что связано с увеличением частоты бесплодных браков, а также проблем в сфере планирования семьи [14]. Это объясняет повышенный интерес в отношении исследований влияния фармакологических препаратов, в частности НПВП [10], на репродуктивный потенциал не только современного общества, но и будущих поколений. Сбор материала осуществлялся с использованием интернет-ресурса PubMed, eLibrary, Google Scholar для поиска и анализа статей, опубликованных до сентября 2020 года. Для исследования были выбраны следующие ключевые слова: NSAIDs, ovulation, emergency contraception, fetal testis. Результаты были ограничены рандомизированными контрольными испытаниями, кон-

тролируемыми клиническими испытаниями и клиническими испытаниями, в которых измеряли влияние ингибирования ЦОГ на репродуктивный потенциал женщин.

Механизм действия большинства препаратов НПВП основан на блокировании действия фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), отвечающего за выработку простагландинов (ПГ) и тромбоксана из арахидоновой кислоты, что способствует облегчению боли воспалительной этиологии [4, 9].

ПГ регулируют ряд физиологических процессов, связанных с размножением. Так, эстрогены повышают концентрацию вагинальных простагландинов (PGE₂, PGF_{2a}) в гранулезных клетках, что приводит к разрушению стенки зрелого фолликула [4]. ПГ осуществляют ключевую роль в воспалении, а так как в овуляторном процессе присутствуют все признаки острой, самоконтролируемой воспалительной реакции (включая гиперемия, отек, экстравазацию лейкоцитов, а также индукцию протеолитической и коллагенолитической активности), они признаны важными медиаторами овуляции [4, 13, 33].

В 2015 году группа ученых с кафедры Ревматологии Багдадского университета изучала возможные побочные эффекты краткосрочного (не более 10 дней) использования препаратов из группы НПВС (диклофенак, напроксен и эторикокиб) на процесс овуляции и уровень прогестерона у 39 женщин детородного возраста, страдающих болями в спине и другими умеренными мышечно-скелетными болями [31]. Пациентки были разделены на четыре группы: 1-я группа получала диклофенак (100 мг один раз в день), 2-я - напроксен (500 мг два раза в день), третья - эторикокиб (90 мг один раз в день) и последняя - плацебо. Прием лекарственных препаратов производили в течение десяти дней, начиная с 10-го дня менструального цикла. Исследование показало, что все женщины, участвовавшие в эксперименте и подвергшиеся медикаментозной терапии одним

из трех тестируемых препаратов, отличались значительным снижением уровня прогестерона и выраженным ингибированием процессов овуляции по сравнению с контрольной группой. Так, среди пациенток, принимающих диклофенак овуляция произошла только у 6,3 %. Среди пациенток напроксен-группы и эторикокиб-группы этот показатель составил 25 % и 27,3 % соответственно, тогда как в плацебо-группе овуляция была зафиксирована у 100 % пациенток.

Можно сделать вывод, что результаты данного исследования, представленные в 2015 году на ежегодном конгрессе Европейской лиги против ревматизма European League Against Rheumatism Annual Congress (EULAR 2015) обосновывают необходимость осторожного отношения к НПВС-терапии женщин детородного возраста.

Еще одно исследование влияния НПВП-терапии на фертильность у женщин репродуктивного возраста методом оценки эффективности овуляции проводилось в двух экспериментальных группах с ноября 2017 года по январь 2018 года в родильном и детском учебном госпитале Аль-Дивания в провинции Аль-Дивания, Ирак [30]. Первая группа состояла из 30 фертильных женщин, получающих диклофенак натрия (Олфен, Новартис) в виде суточной пероральной дозы 100 мг в течение двух месяцев. Вторая, контрольная, группа включала здоровых репродуктивно женщин, два месяца получающих лечение плацебо. Исследование показало, что использование диклофенака натрия в суточной дозе 100 мг привело к существенному снижению частоты овуляции в основной группе по сравнению с контрольной группой. Также можно отметить, что никаких изменений уровня сывороточного прогестерона или лютеинизирующего гормона не наблюдалось.

Anne Marie Z. Jukić и другие изучали использование лекарств в период овуляции и имплантации, а также связь их применения с вероятностью зачатия и фертиль-

ностью. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования были проанализированы данные женщин в возрасте от 30 до 44 лет, которые пытались зачать ребенка естественным путем с 2008 по 2015 годы. Производилась оценка коэффициента плодовитости после применения пациентками препаратов группы НПВ в течение различных периодов яичникового цикла (фолликулярная фаза, фаза овуляции, лютеинизирующая фаза) [18].

Полученные данные указывают, что наиболее употребляемый препарат НПВП, ибупрофен, не вызывал задержки овуляции или изменения прогестерона в лютеиновой фазе, а использование аспирина во время имплантации было связано с повышенной плодовитостью. Исходя из этого, можно предположить, что разные НПВП обладают специфическими механизмами действия и, следовательно, имеют различную связь с овуляцией и фертильностью. Данные наблюдения необходимо проверить с помощью клинических испытаний.

При использовании группы НПВП (диклофенак, напроксен и эторикокиб) нужно учитывать негативное воздействие этих препаратов на репродуктивную систему. Блокирование фермента ЦОГ и нарушение синтеза простагландинов приводит к отклонениям в овуляторном процессе, препятствуя разрушению зрелого фолликула. Особенно важно принимать во внимание данные эффекты у женщин, планирующих беременность.

С другой стороны, приведенные выше результаты открывают перспективы для поиска средств более безопасной, чем используемые в настоящее время, экстренной контрацепции. Было изучено 6 проспективных, двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиба, целекоксиба и мелоксикама) на яичниковый цикл. Каждое было небольшим по объему, включало женщин с разнообразным репродуктивным статусом, использовало

разные режимы дозирования и давало разные результаты. Так, изучение селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба показало, что рофекоксиб может задерживать овуляцию, не влияя на уровень гормонов [34].

Влияния целекоксиба на репродуктивную функцию женщин были изучены в проспективном, перекрестном, плацебо-контролируемом, рандомизированном, перпротокольном исследовании А.В. Edelman и других [13]. Целекоксиб показал умеренную задержку в развитии лютеиновой фазы, вероятно, из-за подавления или задержки повышения уровня гормонов. Использование целекоксиба перед выбросом ЛГ приводило к 30 % увеличению овуляторной дисфункции по сравнению с плацебо ($p < 0,04$), тогда как целекоксиб после выброса ЛГ привело к увеличению на 25 % ($P = 0,04$).

Плацебо-контролируемое, слепое двойное перекрестное клиническое исследование под руководством С. Jesam и других изучало обратимые эффекты мелоксикама на овуляцию [20]. Циклы лечения пациенток включали прием мелоксикама 30 мг или плацебо ежедневно в течение 5 дней после первого посещения (в середине цикла). В результате был зафиксирован больший, средний, максимальный диаметр фолликула в случае применения мелоксикама по сравнению с плацебо.

Средний день разрыва фолликула также увеличивался во время курсов лечения мелоксикамом по сравнению с плацебо. Таким образом, использование мелоксикама привело к значительному увеличению количества неразорвавшихся фолликулов, особенно на поздних стадиях развития, соответственно, к задержке или отсутствию овуляции.

Можно сделать вывод, что в ходе исследований установлено значительное увеличение овуляторной дисфункции при применении НПВС, что предполагает возможность использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 с целью экстренной контрацепции. Однако на сегодняш-

ний день не существует достаточно убедительных доказательств более предпочтительного применения данной группы препаратов в качестве формы экстренной контрацепции. Хотя все испытания привели к снижению овуляторных циклов, результаты варьировались в зависимости от стратегии дозирования и используемых агентов. Отсутствие однородности в этих исследованиях затрудняет сравнение. Для более точной оценки клинической применимости этого метода экстренной контрацепции, необходимы более масштабные испытания на людях.

Еще одной из вызывающих беспокойство тенденций современного мира является прогрессирующее снижение репродуктивного здоровья мужчин [9, 32] и одновременно растущее использование препаратов ряда «легких» анальгетиков [22] особенно интересно в контексте неизученных эффектов, влияющих на функции гипофизарно-гонадной системы у лиц мужского пола. Следует отметить, что роль ПГ значительна и в отношении мужской половой системы: они активизируют выработку секретов предстательной железы и стимулируют активность сперматозоидов [7].

По данным воздействия (Albert et al. 2013) *in vitro* на яички взрослого мужчины парацетамол, аспирин или индометацин снижали выработку тестостерона в клетках Лейдига (Albert et al. 2013), а аспирин дополнительно снижал продукцию ингибина В клетками Сертоли. [6]

По данным систематического обзора литературы, произведенного специалистами из Иордании, применение ибупрофена оказывает большое влияние на параметры сперматозоидов [24]. Выбор материала производился методом отбора научных статей на английском языке, написанных в период с 1986 по 2018 годы, с использованием ключевых слов в интернет базах - данных Scopus и Pub-Med. Большая часть исследований отмечали патологические эффекты применения ибупрофена на качество спермы: снижение общего количества сперматозоидов эякулята, а также подвижности,

жизнеспособности и целостности ДНК в них [8]. Предполагается, что снижение синтеза ПГ и тестостерона в сочетании с ингибированием синтеза азота и хелатированием ионов цинка оказывает влияние на показатели качества спермы, значит, на ее функциональную активность [7, 27].

Smarr et al. в 2016 было экспериментально доказано, что употребление парацетамола вызывает аномалии сперматозоидов, включая фрагментацию ДНК, а также снижение подвижности эякулята, что уменьшает шансы оплодотворения. При исследовании воздействия парацетамолом на грызунов было выявлено негативное влияние на гистологическую и функциональную целостность семенных канальцев [21]. Это вызывает необходимость проведения надежных, хорошо продуманных и клинически обоснованных исследований на людях. Окончательные выводы возможны только после проведения новых клинических исследований данной тематики.

Проведенное в 2018 году рандомизированное контролируемое клиническое исследование позволило предположить, что анальгетические препараты могут быть вовлечены в репродуктивные проблемы взрослых мужчин. С помощью уникальной комбинации трех взаимосвязанных подходов: клинического исследования, модели органа *ex vivo* (использованы экспланты яичка взрослого человека), а также стандартной модели *in vitro*, были получены новые данные, объясняющие антиандрогенное действие данных препаратов [23]. Авторы приходят к выводу об однозначной депрессии важных аспектов функции яичек, в том числе производства тестостерона, после бесконтрольного безрецептурного использования ибупрофена, что влияет на гормональный баланс у взрослых мужчин. Значит, предполагается, что воздействие анальгетиков может вмешиваться в функцию клеток Лейдига в яичке плода и приводить к потенциальному снижению фертильности. Дальнейшие исследования данной тематики предполагают

уточнить различия эффектов НПВС в отношении репродуктивной системы мужчин в зависимости от дозировки, частоты и продолжительности приема.

Несмотря на малое количество исследований, можно говорить о выраженном влиянии неопиоидных анальгетиков на функционирование мужской репродуктивной системы. Клинические исследования по-прежнему имеют большое значение для раскрытия эффектов приема лицами мужского пола группы НПВП в отношении способности к оплодотворению. Научное сообщество вызывает все большую озабоченность по поводу воздействия экологических и фармацевтических химических веществ на развитие плода, поэтому актуальность приобретает изучение эффектов употребления НПВС в течение беременности.

Развитие яичников в процессе внутриутробного периода определяет будущую репродуктивную способность женщины. В опытах на животных было продемонстрировано, что применение анальгетиков у самок вызывает нарушение развития яичников зародышей, что снижает фертильность у потомства и определяет будущие нарушения репродуктивных способностей женщины. В течение жизни плода популяция зародышевых клеток яичников проходит через ряд сложных процессов, начиная со спецификации половых клеток и миграции в гонаду с последующей пролиферацией и мейозом, завершающихся образованием первичных фолликулов [15]. В связи с тем, что правильное и полноценное формирование яичника плода определяет будущую репродуктивную способность женщины, нарушения данного процесса приведут к сокращению продолжительности репродуктивного периода жизни, ранней менопаузе и бесплодию.

Экспериментально доказано, что обезболивающие препараты вызывают эндокринные нарушения в яичке плода человека [25] и приводят к бесплодию и преждевременной недостаточности яичников у мышей и крыс [11, 17]. По данным исследований [26] терапия Ибупрофеном в

первый триместр беременности может оказывать отрицательное влияние на клетки яичников эмбриона. Для исследования краткосрочных эффектов ибупрофена на органогенез плода и прогноз долгосрочных побочных эффектов этого препарата использовали оригинальную модель органотипической культуры яичника плода человека, полученную от эмбрионов и плодов 7–12 недель гестации, которая подвергалась воздействию диапазона концентраций ибупрофена в различные периоды времени. Помимо исследования клеток яичников при помощи поточной цитометрии, иммуногистохимическими методами и ПЦР, исследователи определяли концентрации ибупрофена в пуповинной крови. Результаты показывают, что гонады в развивающемся яичнике чувствительны к повреждению ибупрофеном и последствиям НПВП-терапии, в течение первого триместра могут быть эндокринные нарушения половых органов плода [25].

Как правило, беременные получают рекомендацию не использовать препараты ряда неопиоидных анальгетиков, однако большинство все же применяют лекарственную НПВС-терапию. Доказано, что анальгетики способны пересекать плацентарный барьер, следовательно, могут воздействовать непосредственно на плод [28].

Произведенные эпидемиологические исследования применения обезболивающих во время беременности выявили повышение риска развития крипторхизма [18, 19]. Крипторхизм, в свою очередь, увеличивает вероятность рака яичка, являющегося наиболее распространенной злокачественной опухолью среди молодых людей, предположительно, возникающим из-за aberrантного развития гонад в процессе формирования плода. Употребление НПВС во время беременности также приводит к нарушениям сперматогенеза у плода с вероятностью 30–60% развития бесплодия во взрослом возрасте [29] за счет патологии клеток Лейдига.

Таким образом, можно говорить о преимущественно негативном влиянии анальгезирующей терапии на репродуктивный потенциал плода: наблюдалось уменьшение клеток зародышевой линии, которое влечет за собой последующую недостаточность половых гамет и потенциальные риски нарушений функционирования органов репродукции. Современные исследования подтверждают опасность употребления популярных обезболивающих в период формирования плода. Это связано с прогрессирующим снижением фертильности последующих поколений и гормональными нарушениями, ассоциированными с употреблением лекарств группы НПВП в период вынашивания ребенка.

Распространенность и широта применения нестероидных противовоспалительных препаратов в повседневной врачебной практике ассоциирована с определенными рисками. Это связано с общедоступностью ЛП (большинство отпускаются без рецепта врача), что вызывает опасность бесконтрольного приема данной группы без учета возможных нежелательных эффектов и рекомендаций к рациональному применению. Следует заключить, что серия клинических и эпидемиологических исследований влияния НПВС на репродуктивный потенциал современного общества выявила возможные риски их активного неконтролируемого применения. В связи с этим, во-первых, возникает необходимость государственного мониторинга продаж анальгетических препаратов для улучшения представления о потреблении данных средств среди различных групп населения. Во-вторых, актуальным становится просветительская деятельность о потенциальном влиянии НПВС на эндокринную и репродуктивную функцию среди врачей и фармацевтов для обеспечения квалифицированной консультативной помощи.

Нерациональная терапия препаратами группы неопиоидных анальгетиков может вызвать определенные нарушения

функционирования репродуктивной системы на различных уровнях. Так, употребление неопиоидных анальгетиков женщинами фертильного возраста может спровоцировать нерегулярность овуляционного цикла и снизить вероятность оплодотворения.

Данные исследований показывают, что даже кратковременное использование этих популярных безрецептурных препаратов может оказать значительное влияние на репродуктивные способности женщины. Следовательно, данный факт должен быть доведен до сведения пациентов с ревматическими заболеваниями, которые могут принимать эти препараты на регулярной основе, не осознавая их воздействия. Это обуславливает необходимость учета данного эффекта в терапии лиц, планирующих беременность, а также более глубокого изучения механизмов нарушения гормонального гомеостаза и нарушения репродуктивной функции при использовании легких анальгетиков.

Новейшие клинические исследования подтверждают возможность формирования патологии плода, связанной с половой системой (крипторхизм, нарушения процессов сперматогенеза, сокращение

фолликулярного резерва) при употреблении неопиоидных анальгетиков в течение беременности. Ставшее почти нормой неконтролируемое использование нестероидных противовоспалительных препаратов, без учета обоснованности приема и оценки рисков использования, объясняет актуальность дальнейшего изучения и выявления оптимального режима приема и дозирования среди беременных пациенток. Возникает необходимость регламентированного перинатального ведения в отношении фармакотерапии беременных, а также грамотного фармацевтического консультирования. Следует отметить, что изучение малоизвестных клинических эффектов применения препаратов группы неопиоидных анальгетиков продолжают и являются перспективным направлением современной фармакологии. Хотя текущие исследования не дают однозначный ответ на вопрос о безопасности применения НПВС, они рекомендуют рационализировать использование анальгетиков и разработать наиболее оптимальные и краткосрочные подходы их использования, что является одной из первоочередных задач текущего десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н. А., Кечайкина О. В. Причинные факторы развития бесплодия женщин Республики Мордовия. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20 (3):17-20.
2. Каратеев А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология* 2018; 56 (1).
3. Кутяков В.А. и соавт. Нестероидные противовоспалительные средства: ключевые механизмы действия и нейропротективный потенциал. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(2): 38-46.
4. Магомедмирзоева К.М., Саидов Э.А., Маркво Л.И. Простогландины, их открытие и роль в женской репродуктивной системе. *Синергия Наук* 2018; 20: 694-700.
5. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России. *Ремедиум* 2018; 5: 14–20.
6. Albert O. et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Human reproduct.* 2013; 28(7): 1890-1898.
7. Banihani S. A. Effect of ibuprofen on semen quality. *Andrologia* 2019; 51(4): 128-132.
8. Bonde J. P. et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2016; 23(1): 104-125.
9. Calvo-Rodríguez M., Núñez L., Villalobos C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neuroprotection in the elderly: a view from the mitochondria. *Neural regeneration research.* 2015; 10(9): 1371.
10. Davis J. S. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open heart* 2017; 4(1): 550.
11. Dean A. et al. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-

- generational reproductive consequences. *Scientific reports* 2016; 6: 19789.
12. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Pain medications and male reproduction. *Impacts of Medications on Male Fertility*. Springer, Cham, 2017: 39-57.
 13. Duffy D.M. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 pathway. *Human reproduction update* 2015; 21: 652-670.
 14. Edelman A.B. et al. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2013; 87(3): 352-357.
 15. Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2018; 1109-1125.
 16. Holm J.B. et al. Intrauterine exposure to paracetamol and aniline impairs female reproductive development by reducing follicle reserves and fertility. *Toxicological Sciences* 2016; 150: 178-189.
 17. Hurtado-Gonzalez P., Mitchell R. T. Analgesic use in pregnancy and male reproductive development. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2017; 24: 225-235.
 18. Jukic A.M.Z. et al. Analgesic use at ovulation and implantation and human fertility. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020; 22(5): 476.
 19. Jégou B. Reproductive endocrinology: Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 11: 453.
 20. Jesam C. et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. *Contraception* 2014; 90: 168-173.
 21. Kristensen D.M. et al. Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 7: 381.
 22. Kristensen D.M. et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018; 115: 715-724.
 23. Leverrier-Penna S. et al. Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Human Reproduction* 2018; 3: p.482-493.
 24. Maamar M. B. et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Scientific reports* 2017; 7: 44184.
 25. Mouyis M., Flint J. D., Giles I. P. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence. *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders 2019; 48: 911-920.
 26. Nemer L.B. et al. One dose of ibuprofen decreases levels of interleukins involved in ovulation in the follicular fluid of women undergoing minimal stimulation in-vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2017; 108(3): 258.
 27. Niedzielski J.K., Oszukowska E., Słowikowska-Hilczer J. Undescended testis—current trends and guidelines: a review of the literature. *Archives of medical science: AMS* 2016; 2(3): 667.
 28. Nitsche J.F. et al. Transplacental passage of acetaminophen in term pregnancy. *American journal of perinatology* 2017; 34: 541-543.
 29. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Non-steroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018; 218: 390-400.
 30. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. *Al-Qadisiyah Medical Journal* 2019; 15(1): 109-112.
 31. Salman S., Sherif B., Al-Zohyri A. OP0131 Effects of Some Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain. *Ann. Rheum. Dis.* 74: 117-118.
 32. Skakkebaek N.E. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiological reviews* 2015; 96: 55-97.
 33. Sugimoto Y., Inazumi T., Tsuchiya S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *The Journal of Biochemistry* 2015; 157: 73-80.
 34. Weiss E.A., Gandhi M. Preferential cyclooxygenase 2 inhibitors as a nonhormonal method of emergency contraception: a look at the evidence. *Journal of pharmacy practice* 2016; 29(2): 160-164.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД И В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ

Осит А.С.¹, Фоминых С.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Фоминых Стелла Геннадьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул.Ленина, 12, k530@omgmu.ru

Резюме

Целью данного литературного обзора является выяснение дискуссионных аспектов применения антикоагулянтов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый и реабилитационный периоды. Анализ проблемных аспектов антикоагулянтной терапии у ковидных больных по данным отечественных и зарубежных врачей–исследователей позволяет разрабатывать способы эффективного и безопасного лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянты, коронавирусная инфекция.

По патогенезу новой коронавирусной инфекции установлено, что важнейшую роль играет поражение микроциркуляторного русла [9, 11]. Одним из механизмов данного процесса является размножение вируса в клетках-мишенях (это клетки, на поверхности которых имеется ангиотензин, превращающий фермент-2, в частности - эндотелий) [6, 7, 8, 25, 29]. Размножение вируса в клетках приводит к их гибели, при этом происходит высвобождение тканевого тромбoplastина, который участвует в формировании изолирующего тромба, чаще всего растворяющегося за 1-2 часа, но если одновременно гибнет множество клеток и патоген продолжает репликацию, то тромбоз будет большим по тотальному объему вовлечения сосудистого русла. Данный механизм запускает внутрисосудистое свертывание крови, приводящее к образованию тромбов вне зоны поражения эндотелия. Маркером коагулопатии является высокий уровень D-димера (значимым является его повышение в 3-4 раза) и увеличение протромбинового времени [1, 15, 19, 17, 24]. Повышенный уровень D-димера напрямую связан с высокой смертностью от новой коронавирусной инфекции и тяжестью заболевания [3, 21, 22, 28, 30]. Таким образом, применение антикоагулянтной терапии является одним из важнейших аспектов в лечении COVID-19 [1, 12].

Современные антикоагулянты делятся на: прямые (воздействуют на факторы свертывания непосредственно в крови), гепарин природный (высокомолекулярный, нефракционированный), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, фондапаринукс, надропарин, дальтепарин), прямые пероральные (ривароксабан, дабигатран, апиксабан), не прямые, которые разрушают формирование факторов свертывания в крови (варфарин). Единой точки зрения о том, в каких дозах госпитализированные пациенты с коронавирусом должны получать гепарин, нет, но большая часть специалистов отдает предпочтение стандартным профи-

лактическим дозам, хотя некоторые считают более целесообразным применять промежуточные или лечебные дозы [11, 20]. В ходе ретроспективного исследования было обнаружено, что смертность у пациентов, которые получали лечение гепарином была ниже, чем у тех, кто не получал антикоагулянты: 40 % против 64,2 % [2, 13, 26, 30]. Увеличенные дозы гепарина могут быть использованы у больных с высоким уровнем D-димера при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ. У больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50 %. Во всех вышеперечисленных случаях - подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки.

Если функция почек серьезно нарушена (скорость клубочковой фильтрации <30 мл / мин), предпочтительна терапия НФГ. Профилактическая доза составляет подкожно 5000 ЕД 2-3 раза в сутки, промежуточная - подкожно 7500 ЕД 2-3 раза в сутки.

Всем госпитализированным пациентам с клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией рекомендована профилактика тромбоэмболических осложнений с применением препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) - например, эноксапарина натрия. Профилактическая доза для него составляет 40 мг один раз в сутки. Минимальный срок применения - 5 дней.

На сегодняшний день предпочтение отдается препаратам НМГ с целью уменьшения количества подкожных инъекций и снижения риска кровотечений [16, 21]. Если при применении НМГ возникает необходимость для определения анти-Ха активности, то кровь берется через 4-6 часов после введения препарата (оптимально после 3-4 инъекций). Существуют некоторые противопоказания для применения НМГ: продолжающееся кровотечение и уровень тромбоцитов в крови

$<25 \times 10^9$ /л, выраженная почечная недостаточность [27].

Гепарин является недостаточно изученным препаратом в отношении COVID-19, но ученые предполагают, что он обладает фармакологическими эффектами - противовоспалительным (введение гепарина снижало уровень цитокинов), прямым действием против вируса, ангиопротективным эффектом, профилактику острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Помимо этого, существует предположение, что гепарин уменьшает повреждение органов-мишеней, к которым относятся легкие.

Кроме антикоагулянтов могут назначаться антиагреганты - ацетилсалициловая кислота и клопидогрел [10, 14]. Но их применение при коагулопатиях, связанных с COVID-19 упоминается лишь в нескольких публикациях и требует дальнейших исследований.

В случае непереносимости гепарина или подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопении альтернативой может служить фондапаринукс натрия. Он является синтетическим ингибитором активированного фактора X (Ха). Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует образование тромбина и формирование тромбов. Не инактивирует тромбин и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов. В профилактической дозе применяют 2,5 мг подкожно один раз в сутки, такая дозировка не влияет на результаты коагуляционных тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, протромбиновое время, международное нормализованное отношение в плазме крови), на время кровотечения или фибринолитическую активность. Не вызывает перекрестных реакций с сывороткой больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Активность анти-Ха для НФГ может использоваться в качестве маркера эффективности НФГ. Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не

требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При подкожном введении промежуточных доз НФГ анализ берется посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

Также важно отметить, что большинство пациентов старшей возрастной группы имеют сердечно-сосудистые заболевания и принимали до госпитализации антикоагулянты или антиагреганты, а комбинированная терапия ≥ 2 антитромботических лекарственных средств увеличивает риск кровотечений за счет фармакодинамического взаимодействия [5], такие пациенты требуют особого наблюдения.

При наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов предлагается пневматическая компрессия нижних конечностей, которая является профилактикой тромбоза глубоких вен (ТГВ) [16]. ТГВ наиболее часто встречается при тяжелом течении заболевания. Имеются данные о том, что тромбоз глубоких вен у тяжелых пациентов может появиться на фоне введения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе [19]. Возможно, они должны были получать лечебную дозу, но выводы делать рано, это требует дальнейших исследований [18].

Использование антикоагулянтов для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у нехирургических пациентов рекомендуют до восстановления двигательной активности или до выписки. Если у больных сохраняются факторы риска тромбообразования, при этом низкий риск развития кровотечений, то возможно продлить антитромботическую терапию до 45 суток [16]. Эффективность данного способа доказана для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг один раз в сутки

[4]. В Европе для профилактики тромбоза также может быть использован апиксабан [23].

Претендовать на продленную профилактику ТГВ могут пациенты пожилого возраста, больные, проходившие лечение в интенсивной терапии, со злокачественными новообразованиями, концентрацией D-димера в крови в два раза выше нормы, а также все, имеющие ТГВ или тромбоэмболию легочной артерии в анамнезе [4]. У пациентов с сахарным диабетом продлевают профилактику тромбообразования до полного выздоровления.

Новая коронавирусная инфекция напрямую связана с процессами гиперкоагуляции и повышенным риском тромбообразования. Коагулопатии, связанные с COVID-19, проявляются в повышенном уровне D-димера. С высокой вероятностью эти процессы связаны с тяжестью заболевания и уровнем смертности. Поскольку специфического лечения вируса

на сегодняшний день не существует, а реакция образования тромбов возникает в ответ на инфекцию, необходимо проводить мониторинг коагуляционных тестов каждые 2-3 дня.

Все госпитализированные пациенты должны получать профилактическую дозу антикоагулянтов, а при доказанном ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии необходимо провести полный курс противотромботической терапии. В настоящее время ведутся исследования по применению более высоких доз антикоагулянтов, данных об эффективности на сегодняшний день мало, а данные об эффективности НМГ и антиагрегантов при дисфункции эндотелия пока отсутствуют, есть только предположения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление факторов, которые приводят к макро- и микрососудистому тромбозу, это поспособствует поиску способов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. Практическая пульмонология 2020; 1: 2-5.
2. Баринов В.Е., Бояринцев В.В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2020; 2: 22-57.
3. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. РМЖ 2020; 9: 2-6.
4. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
5. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Актуальные вопросы межлекарственного взаимодействия лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Практическая пульмонология 2020; 1: 96-102.
6. Иванова Г.Е. и соавт. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-1). Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация 2020; 2 (2): 140-189.
7. Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. Наука и инновации 2020; 7: 50-60.
8. Коган Е.А. и соавт. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 Судебная медицина 2020; 6(2): 8-30.
9. Зайратьянц О.В. и соавт. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. Терапия 2020; 5: 5-46.
10. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему /Михайловская Т.В., Яковлева Н.Д., Сафронов М.А., Харламова Я.И. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация 2020; 2: 133-139.
11. Резолюция Международной встречи экспертов по научному обмену опытом применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 /Авдеев С.Н., Базарова А. В., Баранова Е. И., Есаян А. М., Жусупова Г. К., Замятин М. Н., Зотова И. В., Касенова С. Л., Мацкеплишвили С. Т., Миллер О. Н., Пак А. М., Салухов В. В., Тыренко В. В., Хасанова Д. Р., Шамалов Н. А., Янишевский С. Н. Российский кардиологический журнал 2020; 25(9): 2-11.
12. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции

- COVID-19 /Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Васильев С.А., Воробьева Н.А. Терапия 2020; 25-34.
13. Хрыщанович В.Я. Принципы ведения пациентов с венозной тромбоэмболией в период пандемии COVID-19. Новости хирургии 2020; 28: 329-338.
14. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Вестник ДГМА 2020; 35 (2): 40-56.
15. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антиромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19 (3): 310-317.
16. Bikdeli B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. JACC. 2020; 75: 2950-2973.
17. Cui S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(6): 1421-1424.
18. Helms J. et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Medicine 2020; 46: 1089-1098.
19. Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 Thrombosis Research; 2020.
20. Kollias A. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action 2020; 189(5): 846-847.
21. Lippi G., Favaloro E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis Thrombosis and haemostasis 2020; 120(5): 876.
22. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry 2020; 506: 145-148.
23. Recommendations for Treatment of Critically Ill Patients with COVID-19 – version 3, S1 Guideline.
24. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(4): 844-847.
25. Tang. C.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. International Journal of Antimicrobial agents 2020; 55(5): 105951.
26. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology 2020; 95: 834-847.
27. Thachil J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(5): 1023-1026.
28. The COVID-19 SuB-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients 2020; 1: 1-26.
29. Zhang H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine 2020; 4: 586-590.
30. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet 2020; 395(10229): 1054-1062.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Савченко Е.В.¹, Лукша Е.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лукша Елена Александровна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644001, г. Омск, ул. 20 лет РККА, 15, farmchemistry@rambler.ru

Резюме

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) являются самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста. Тяжесть клинической картины и невозможность полного излечения заставляют прибегать врачей к альтернативной медицине для облегчения симптомов пациентов. На сегодняшний день наиболее доступной и известной альтернативой в лечении ДЗ является фитотерапия. Популярность препаратов на основе растительного сырья среди пациентов обуславливает необходимость поиска достоверно безопасных и эффективных препаратов, которые могут быть рекомендованы лечащим врачом и научным сообществом. Распространение знаний о фитопрепаратах среди практикующих врачей не менее важно, так как это позволит неврологам и терапевтам давать пациентам рекомендации с большей долей достоверности.

Ключевые слова: растительное сырье, демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, фитотерапия.

Предметом интереса в настоящей статье выступают возможности использования растительных средств в коррекции заболеваний нервной системы, основным морфологическим проявлением которых являются очаги демиелинизации. У лиц молодого и среднего возраста они свидетельствуют о наличии демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, обычно рассеянного склероза (РС). Несмотря на то, что РС страдают всего примерно 2,5 миллиона человек на Земле, он является самой распространенной причиной серьезных физических ограничений среди взрослых пациентов трудоспособного возраста [13]. РС отличается широкий спектр клинических проявлений, в том числе нарушение чувствительности, мышечная слабость, спастичность, атаксия. Топографическая неоднородность патологических очагов объясняет широту симптомов, следовательно, схем лечения вышеуказанных заболеваний. Однако основой лечения неизменно являются сильные иммуносупрессоры и противовоспалительные препараты, действие которых направлено на главное звено патогенеза – аутоиммунное воспаление. По данным множества исследований, интерферон- β - наиболее часто назначаемый препарат для длительной иммуномодулирующей терапии РС, и зачастую с его применением связывают большое количество побочных эффектов, которые заставляют пациентов задуматься о смене препарата и модуляции терапии [8, 20, 23, 27, 35, 38]. Неврологи не рекомендуют считать ни один из побочных эффектов лекарственной терапии причиной для отказа от нее [28]. Исследование, опубликованное в 2017 году, доказывает, что приверженность традиционному лечению (иммуносупрессоры + противовоспалительные средства) ассоциируется с уменьшением случаев госпитализации по поводу обострений на 50 % [22], а потому одной из основных задач лечащего врача является убедить пациента с РС в необходимости продолжения терапии и замене препарата в случае появления серьезных побочных эффектов.

Однако на сегодняшний день появляется все больше доказательств эффективности препаратов на основе растительного сырья, которые представляют большой интерес в связи с их малой токсичностью. По данным американских ученых, от 33 % до 80 % пациентов в развитых странах используют препараты на основе растительного сырья в качестве дополнения к лечению или альтернативной терапии [29]. Согласно проведенному в 2016 году исследованию, 18 % пациентов получили данные рекомендации от своего лечащего врача, а основной мотивацией являлась малая токсичность фитопрепаратов [32]. Коррекция симптомов РС средствами, которые не только безопасны, но и эффективны в качестве дополнения к основной терапии, – ключевая задача исследователей, разрабатывающих препараты на основе растительного сырья. Распространение знаний о фитопрепаратах среди практикующих врачей не менее важно, так как это позволит неврологам и терапевтам давать пациентам рекомендации с большей долей достоверности. РС – воспалительное заболевание центральной нервной системы, имеющее аутоиммунную природу, при котором происходит поражение сначала миелиновой оболочки, а со временем и самих клеток нервной ткани [4]. Воспаление – одно из ключевых звеньев патогенеза РС, а потому целесообразно дополнять терапию препаратами, содержащими активные вещества растительного сырья, обладающие противовоспалительными свойствами. В исследовании, проведенном в 2015 году E. Mauriz, D. Vallejo и их соавторами, была доказана эффективность экстракта *Lippia citriodora* (вербены лимонной) в отношении снижения воспаления. 30 пациентов с РС на протяжении 28 дней принимали капсулы с экстрактом *L. citriodora* в дозировке 600 мг в день перед завтраком, в то время как группе-плацебо была предложена кристаллическая микроцеллюлоза. В группе, принимавшей капсулы с экстрактом вербены лимонной, было отмечено значительное снижение показателя С-реактивного

белка (СРБ), ИФ-[gamma], ИЛ-12 в сравнении с контрольной группой ($p < 0.005$, $p < 0.05$ и $p < 0.05$ соответственно) и с показателями, зарегистрированными в начале исследования [18]. Все пациенты получали необходимое лечение, и прием препарата на основе экстракта вербены лимонной был только дополнением к основной линии терапии. Однако проведенные исследования позволяют рекомендовать фитопрепараты с экстрактом *L. citriodora* в качестве безопасного и эффективного средства, направленного на снижение воспаления.

В 2015 году М. Mohajeri в качестве противовоспалительного средства впервые был предложен препарат на основе экстракта *Curcuma longa* (куркумы длинной). В эксперименте была доказана эффективность экстракта куркумы длинной в отношении снижения лабораторных показателей провоспалительных агентов ИЛ-1 и ИЛ-17 [27]. В 2018 году иранскими учеными S. Dolati et al. было проведено крупное шестимесячное испытание препарата нанокуркумина в форме капсул среди пациентов с ремиттирующей-рецидивирующей формой РС. Ежедневный прием 80 мг препарата позволил значительно снизить экспрессию генов маркеров воспаления: микро-РНК 45 ($p < 0.001$), микро-РНК 32 ($p < 0.0039$), интерферона-[gamma] ($p < 0.0025$), транскрипционного фактора NF-kB ($p < 0.0001$) [17]. Полученные результаты фактически означают эффективность экстракта куркумы длинной в форме наночастиц в качестве противовоспалительного средства. Тенденция на изучение наночастиц растительного сырья в составе лекарственных средств сохраняется и в 2020 году. Исследование S.Z. Moradi доказывает, что наночастицы растительного сырья могут использоваться в лечении многих нейродегенеративных заболеваний, а потому создание препарата на их основе имеет все шансы стать основным вектором в вопросе фитотерапии неврологических заболеваний [25].

Наиболее изученным растением, используемым в производстве препаратов для

терапии симптомов РС, является *Cannabis sativa* (конопля посевная) [16]. В России *C. sativa* попадает под закон «О наркотических средствах и психотропных веществах», а также статьи 228-233 Уголовного кодекса РФ и относится к I списку запрещенных веществ (вещества, изъятые из гражданского оборота без исключений) [5]. Из-за юридических особенностей говорить о лекарственных средствах на основе *C. sativa* как о полноценной альтернативе действующим препаратам не представляется возможным, а потому в данном обзоре они будут рассматриваться только как теоретически возможный вариант коррекции некоторых проявлений РС. Первое упоминание *C. sativa* в качестве растительного сырья для производства препаратов для лечения РС относится к 1981 году, когда D.J. Petro и C. Jr. Ellenberger впервые представили результаты доклинического испытания 9-тетрагидроканнабинола в купировании спазмов у пациентов с РС [31]. Это исследование положило начало широкому изучению вопроса использования конопли посевной для симптоматического лечения РС, которому было посвящено впоследствии еще 417 статей. Наиболее убедительные результаты были получены при исследовании экстракта *C. sativa* в качестве средства, купирующего мышечные спазмы. Прием миорелаксантов, например, баклофена, обычно не избавляет полностью от этого симптома, что вызывает потребность в использовании другого, более безопасного и эффективного препарата [10]. Набиксимол – это пероральный препарат на основе каннабиноида, содержащий тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол в пропорции примерно 1:1. Влияние препарата на выраженность спастичности впервые было изучено в 2004 году в Германии C. Vaney, M. Heinzl-Gutenbrunner et al [19]. 57 пациентов участвовали в исследовании, в ходе которого были сформированы две группы: группа А, в которой пациенты принимали препарат на протяжении

всего исследования, и группа Б, участники которой после 14 дня эксперимента получали плацебо. По итогам у 37 пациентов, из которых лишь 6 были участниками группы Б, достоверно было отмечено снижение частоты спазмов и повышение мобильности согласно индексу Ривермид. Исследование 2020 года, проведенное в Америке J. Rice, C. Hugos et al, также подтвердило эффективность экстракта *C. sativa* в купировании болевого синдрома, что отметили 85 % участников эксперимента, и спастичности у 79 % пациентов. Обзор литературы показал, что большинство исследований *C. sativa* на данный момент посвящено перспективе использования его в качестве симптоматического лечения двух проявлений РС: нейропатической боли и мышечной спастичности. Влияние экстракта *C. sativa* на снижение других симптомов РС было, наверное, случайной находкой и не являлось основным результатом ни в одном из исследований в виду незначительного количества пациентов, отметивших улучшение [30]. Остро встает вопрос о безопасности вещества, потому как использование ТКГ per os приводит к образованию в печени 11-гидрокси-ТКГ – потенциально психоактивному метаболиту. В связи с тем, что пик концентрации активного вещества при пероральном приеме достигается с некоторым отставанием в сравнении со вдыхаемыми формами, высок риск передозировки вещества при самостоятельном приеме препарата пациентом [11]. Несмотря на широкий спектр альтернативных лекарственных форм, зарубежные врачи все же не рекомендуют их своим пациентам в виду недостаточного количества клинических исследований, подтверждающих, что преимущества альтернативных форм превышают риск их использования. Неоднозначность полученных результатов большинства исследований, недостаточная эффективность препарата в отношении купирования большинства серьезных проявлений РС, за исключением боли и спазмов, и опасения практикующих

неврологов в странах, где прием препаратов на основе конопли посевной легализован, объясняют настороженность врачей и в России. Тем не менее, заинтересованность ученых в проблеме коррекции симптомов РС с помощью *C. sativa* остается на стабильно высоком уровне, что дает основания предположить, что в будущем будет проведено достаточно клинических исследований, которые позволят поставить точку в вопросе роли *C. sativa* в симптоматической терапии РС.

По данным российских и швейцарских ученых, распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20 % до 95 % [1, 3, 13, 14, 15]. Зачастую из-за переключения внимания врача на другие проявления РС данный симптом остается вне его ведения, а потому пациент не получает должных рекомендаций для коррекции этого состояния [2, 6]. Самым изученным растительным сырьем, используемым для этого, является *Ginkgo biloba* (гинкго двулопастное). Наиболее ясное представление об эффективности препаратов на основе экстракта *G. biloba* дает серия из трех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в течение недели, 4 недель и 12 недель независимыми группами ученых [12, 25, 37] в дозировке 240 мг/день. Результаты семидневного эксперимента Brochet et al. (n=104) говорят о неэффективности ежедневного приема данной дозы препарата на основе экстракта *G. biloba* в отношении модуляции когнитивных нарушений. В 4-недельном исследовании (n=23) также не было зарегистрировано значительного улучшения когнитивной функции пациентов, однако тестирование по модифицированной Шкале оценки тяжести усталости (Modified Fatigue Impact Scale) позволило отметить достоверное снижение уровня усталости (p=0.024). Использование препарата на основе экстракта *G. biloba* курсом 12 недель (n=43) показало улучшение некоторых когнитивных функций, в том числе внимания, ретроспективной памяти и субъективной

оценки качества жизни [26]. Таким образом, становится очевидна зависимость результата приема экстракта от длительности терапии, безусловно, это нужно учитывать врачу, назначающему препарат с целью улучшения когнитивных способностей пациента. Необходимо понимать, что препарат неэффективен при краткосрочном приеме у пациентов с РС, а потому следует назначать его курсом не менее 12 недель. Однако неоспорима роль экстракта для коррекции легких когнитивных нарушений. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором на протяжении трех месяцев участвовали 52 пациента, показало, что схожий результат может быть получен при ежедневном приеме 250 мг экстракта *Panax ginseng* (женьшень настоящий) [21]. Наиболее значимые результаты были получены в отношении снижения усталости, что было определено с помощью Шкалы оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale) ($p=0.046$), а также улучшения общего качества жизни, зафиксированного опросником MS Quality-of-Life Questionnaire ($p<0.0001$). Представляет интерес одноцентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 56 пациентов с РС, в котором показатели усталости в группе приема были примерно одинаковы с таковыми в группе плацебо ($p=0.48$ и $p=0.23$ по шкалам Fatigue Severity Scale и Modified Fatigue Impact Scale соответственно) [9]. Стоит обратить внимание, что в исследованиях также использовались разные дозировки и виды женьшеня: *P. ginseng* в дозировке 250 мг у всех пациентов в первом исследовании и *P. quinquefolius* (женьшень пятилиственный) в дозировках 100, 200 и 400 мг - во втором. Женьшень настоящего корни входят в действующую фармакопею, а потому уже сейчас могут широко использоваться в клинической медицине в качестве симптоматического средства терапии РС.

Еще одним официальным растением, используемым в симптоматическом лечении РС, является *Hypericum perforatum*. Гиперицин, содержащийся в нем, действует как антидепрессант, ингибируя ферменты MAO и проявляя аффинность к [sigma]-рецепторам дофамина [7]. Помимо этого, исследование *in-vitro* на нейтрофилах пациентов с РС показало, что *H. perforatum* обладает протективным эффектом в отношении оксидативного стресса, регулируя активность кальциевых каналов в клетках [24]. На сегодняшний день не проведено клинических исследований, подтверждающих эффективность травы зверобоя продырявленного на пациентах с РС, однако реальная клиническая практика показывает, что пациенты активно используют ее в качестве дополнения к лечению, что отражено в исследовании A. Loraschi: более 21% пациентов самостоятельно или по рекомендации своего лечащего врача принимают *H. perforatum* для купирования астенического синдрома и нормализации эмоционального фона [41]. Таким образом, обзор выявил недостаточность проведенных клинических исследований, позволяющих заявить о фитотерапии как о полноценном звене в лечении РС. Однако он позволил определить ряд лекарственных средств, которые доказали свою эффективность в отношении снижения воспаления и иммунной аутоагрессии, выступая в качестве дополнения к патогенетической терапии. Так, экстракты вербены лимонной и куркумы могут быть использованы одновременно с основной линией терапии, регулируя частоту и выраженность приступов. Подобным образом в ряде испытаний проявил себя и *C. sativa*, который достоверно снижает выраженность болевого синдрома и спастичности, однако является предметом спора в отношении безопасности его использования. Экстракты гинкго двулопастного и корней женьшеня настоящего зарекомендовали себя как доступное и безопасное средство в рамках симптоматической терапии РС, уменьшая выраженность астенического

синдрома и когнитивной недостаточности. Все большее внимание уделяется наноформам экстрактов растений, о чем свидетельствует рост числа публикаций, посвященных лечению нейродегенеративных заболеваний препаратами на основе наночастиц растительного сырья. Однако ни один препарат не закреплен в действующих клинических рекомендациях, значит, может быть лишь рекомендован врачом для облегчения и регулирования основных проявлений демиелинизирующих заболеваний. Проблему представляет также то, что большая часть представленных в обзоре растений не относится к списку официальных, значит, на сегодняшний день не может отпускаться в аптеках и активно использоваться клиницистами. Природное происхождение не является гарантом безопасности растительных препаратов, а потому проблема появления побочных эффектов должна быть исследована подробнее. Недостатком представленных исследований считается и то, что в выборку попадали пациенты только в пе-

риод обострения болезни, тогда как пациенты в ремиссии остались вне ведения исследователей, значит, ни одно из средств не может использоваться для предупреждения обострения. Однако препараты на основе растительного сырья имеют очевидное преимущество перед иммуносупрессорами в плане сравнительно низкой токсичности. Внедрение фитотерапии в лечение демиелинизирующих заболеваний также может дать пациенту ощущение контроля над течением своего заболевания ввиду возможности самостоятельного приема, о чем говорит исследование А. Loraschi [41]. Снижение тревожности в отношении тяжести болезни может повлиять как на общий эмоциональный фон пациента, так и на комплаенс, пациенту будет проще принять лечение как часть его новой реальности. Растущая доказательная база, проведение новых клинических испытаний и результаты практикующих врачей дают надежды на дальнейшее активное изучение этого направления фарминдустрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Т. Г., Ениколопова Е.В. Комплексный подход к оценке когнитивной сферы у больных рассеянным склерозом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2002; 102: 20-25.
2. Алифирова В.М. и соавт. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины 2008; 3: 62-67.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Нефть и газ: 1997.
4. Клинические рекомендации: Рассеянный склероз под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт; 2018. с. 116.
5. Петров С.Ю., Вострухин С.В. Применение каннабиноидов в медицине. Национальный журнал Глаукома 2016; 15 (4): 95-100.
6. Ульянова О.В. и соавт. Психологические расстройства у пациентов с рассеянным склерозом. Научно-практический журнал 2018; 21 (2): 146-151.
7. A review of herbal therapy in multiple sclerosis. Advanced Pharmaceutical Bulletin 2018; 8(4): 575-590.
8. Albertsdottir A. Prevalence of poor sleep quality in Icelanders with Multiple Sclerosis / A. Sigurdardottir, B. Thorleifsdottir. Laeknadbladid. The Icelandic Medical Journal 2019; 9: 379-384 .
9. Kim E et al. American ginseng does not improve fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2011; 17(12): 1523-1526.
10. Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management. Expert Rev. Neurother. 2015; 13(3): 3-7.
11. G. Ingram et al. Cannabis and multiple sclerosis. Pract. Neurol. 2019; 19: 310-315.
12. Chinese herbal medicine in patients with relapse of multiple sclerosis. Complementary Therapy in Medicine 2017; 31: 71-81.
13. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. Kesselring J et al. J. Neurol. 2001; 248: 180-183.
14. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns and prediction. S.

- M. Rao *Neurology* 1991; 41: 685-691.
15. Cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a multicentre in Argentina / S. Vannotti *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 141.
 16. Daly L. Caring for people with multiple sclerosis who use cannabis *British J of Community Nurs.* 2019; 24(6): 265-271.
 17. Dolati S. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacological reports* 2018; 6: 1158-1167.
 18. Effects of supplementation with verbena on inflammatory markers of multiple sclerosis E. Mauriz *Nutrición Hospitalaria* 2015; 31 (2): 764-771.
 19. Efficacy an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 417.
 20. Erbay Ö. Factors Affecting the adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis . *American association of neuroscience nurses* 2018; 50 (5): 291 – 297.
 21. Etemadifar M. Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis 2015; 123(7): 480.
 22. Gerber B. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017; 18: 218-224.
 23. Guedes R., Peixoto de Sousa C., Curral R. et al., Depression in interferon-beta treated Multiple Sclerosis patients, - 31st ECNP Congress: pp. 638 – 2018.
 24. Modulation of oxidative stress in patients with multiple sclerosis by hypericum perforatum *Nutr Neurosci* 2015; 17(5): 214-21.
 25. Nanoformulations of herbal extracts in treatment of neurodegenerative disorders *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020; 8: 1-20.
 26. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis *Cochrane Database Syst Rev.*; 2013.
 27. Polimerizes Nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of MS *Neuropharmacology* 2015; 99: 156-167.
 28. Pozzilli C. Management of multiple sclerosis spasticity: experiences from recent studies *Expert Reviews* 2015; 13(12): 49-54.
 29. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. V. Yadav et al. *Neurology* 2015; 82: 1083–1092.
 30. The use of cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18 (2): 235-246.
 31. Petro A. Treatment of human spasticity with Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21(1): 413-416.
 32. Use of herbal remedies by multiple sclerosis patients: a nation-wide survey in Italy *Neurol Sci.* 2016; 37(4): 613-622.

ЭНДОКРИНОПАТИИ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Агапочкина Д.С.¹, Нелидова А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Нелидова Анастасия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644023, г. Омск, ул. Перелета, 7, pvbomgmu@mail.ru

Резюме

В данной статье представлен обзор основных эндокринопатий, связанных с новой коронавирусной инфекцией. Эта тема является крайне актуальной в условиях набирающей обороты пандемии COVID-19, учитывая, что огромное количество людей во всем мире страдает различными эндокринными заболеваниями. В работе представлена информация об изменениях в течении различных эндокринных заболеваний при инфицировании SARS-CoV-2, тактике ведения таких пациентов, возможных осложнениях, а также о возникновении эндокринных заболеваний *de novo* на фоне новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, эндокринопатии, сахарный диабет, щитовидная железа, надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм.

Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года. Данное заболевание вызвано вирусом SARS-CoV-2. Источниками инфекции являются больные люди, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Передача вируса осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [2]. Данной инфекции подвержены все категории населения, но пациенты, страдающие эндокринными заболеваниями, могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции и болеть в более тяжелой форме. Так как эндокринные заболевания широко распространены во всем мире и количество пациентов с ними постоянно увеличивается, влияние COVID-19 на течение эндокринопатий является часто обсуждаемым в литературе вопросом. В настоящее время проводится множество исследований с целью выявить и обосновать патогенетические связи между представленными нозологиями. Накопление данных этих исследований создает предпосылки для написания обзорных статей, для сбора и обобщения информации в целях ее переработки, выдвижения новых теорий и гипотез, а также дальнейшего их доказательства.

Согласно отчету Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72314 случаях заболевания COVID-19, общий коэффициент летальности (CFR) составил 2,3 % (1023 случая смерти из 44672 подтвержденных случаев). Однако у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом CFR был повышен и составлял 7,3 % [52].

В исследовании 1590 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в Китае было выяснено, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 диабет встречался в 34,6 % случаев против 14,3 % по сравнению с нетяжелыми случаями [15].

Исследование в двух больницах города Ухань показало, что из 1561 пациента с COVID-19 153 (9,8 %) страдали диабетом. Более высокая доля госпитализаций

в отделения интенсивной терапии (17,6 % против 7,8 %, $P=0,01$) и большее количество смертельных случаев (20,3 % против 10,5 %, $P=0,017$) были выявлены у пациентов с COVID-19 и диабетом, чем у пациентов без диабета [11]. В Бельгии у госпитализированных пациентов с тяжелыми или критическими формами коронавирусной инфекции средняя распространенность ранее существовавшего сахарного диабета достигла 21,1 %, что более чем в три раза выше распространенности диабета среди взрослого населения в целом, составляющая 6 % [16].

Анализ 5693 британских пациентов с COVID-19, находящихся в больнице, показал, что риск смерти был выше среди пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом (отношение рисков (ОР) 2,36, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,18–2,56) [27].

Крупномасштабное общенациональное (68 французских центров) исследование CORONADO проанализировало пациентов с сахарным диабетом, госпитализированных по поводу COVID-19. Была подтверждена серьезность прогноза новой коронавирусной инфекции у людей с сахарным диабетом, поскольку 20,3 % исследуемой популяции потребовалась интубация трахеи для искусственной вентиляции легких, а уровень смертности составил 10,6 % уже через 7 дней после госпитализации [47].

В отношении того, что сахарный диабет является предрасполагающим фактором к инфицированию SARS-CoV-2, существуют противоречивые данные. Имеется информация о том, что сахарный диабет не является предрасполагающим фактором к инфицированию SARS-CoV-2 [3, 17]. Так, распространенность сахарного диабета у 1590 пациентов в Китае с COVID-19 составила 8,2 %, что аналогично распространенности диабета в стране [20].

Однако есть и другая позиция. В пользу предположения о том, что у людей с сахарным диабетом повышен риск инфицирования новым коронавирусом гово-

рят следующие факты. Имеются убедительные доказательства, что ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) является клеточным рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека [2, 42]. Менделеевское рандомизированное исследование показало, что при диабете увеличивается экспрессия АПФ-2, что может оказывать влияние на восприимчивость к инфекции или риску более тяжелого течения болезни ($P < 0,05$) [41]. Также у пациентов с сахарным диабетом повышен уровень фурина, который представляет собой мембрано-связанную протеазу первого типа, принадлежащую к семейству пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин. Фурин участвует в проникновении вируса в клетку, что может способствовать его репликации [38].

Сахарный диабет предрасполагает к инфекциям в целом [17, 44] за счет нарушения хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза, но существуют также и специфические факторы, от которых зависит тяжесть течения COVID-19 [19]. Возникает нарушение функции Т-лимфоцитов и развитие лимфоцитопении, которая коррелирует с прогнозом жизни [14, 19], также описан повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), который способен усугубить течение новой коронавирусной инфекции. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, его уровень исходно повышен у больных сахарным диабетом на фоне метаболических нарушений, а при присоединении новой коронавирусной инфекции его уровень становится еще выше и оказывает отрицательное воздействие на организм человека [34]. Имеются данные, что использование моноклональных антител к ИЛ-6-рецепторам в терапии коронавирусной инфекции при сопутствующем диабете может оказаться особенно эффективным [18, 23, 28].

При сахарном диабете выше риск развития тяжелой пневмонии. Из-за нарушения регуляции метаболизма глюкозы возникают явления гиперкоагуляции,

наблюдается альвеолярная и эндотелиальная дисфункция, возникают чрезмерные неконтролируемые воспалительные реакции, повышен выброс ферментов, связанных с повреждением тканей. Помимо ИЛ-6 повышается уровень и других сывороточных биомаркеров, связанных с воспалением, а именно: С-реактивный белок, сывороточный ферритин, протромбиновый индекс, D-димер. Они были значительно выше у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без него [20, 25]. Исследование 140 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 показало, что высокие уровни данных биомаркеров коррелируют с тяжестью течения коронавирусной инфекции. ($P < 0,001$) [13].

Таким образом, пациенты с диабетом более подвержены цитокиновому шторму, который приводит к быстрому ухудшению состояния при COVID-19 [20].

Стоит отметить, что патогенетические связи между диабетом и новой коронавирусной инфекцией двунаправленны [35]. COVID-19 может не только ухудшать течение диабета у пациентов, но и может провоцировать развитие диабета *de novo*. Входными воротами для вируса является АПФ-2 [2, 42], который в значительной степени экспрессируется [beta]-клетками поджелудочной железы. Этот факт играет важную роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. Следовательно, у пациента в период разгара коронавирусной инфекции уровень глюкозы в крови будет повышен, может возникнуть диабетический кетоацидоз [17].

Итальянские исследователи предполагают, что у предрасположенных лиц в последствии может развиваться аутоиммунизация в отношении [beta]-клеток островков Лангерганса, что, вероятно, приведет к возникновению аутоиммунного сахарного диабета [34].

Необходимо учитывать, что, как правило, пациенты с сахарным диабетом второго типа – это люди пожилого возраста (половина пациентов с данным заболеванием – люди в возрасте старше 65

лет), имеющие сопутствующую патологию [1]. Так, в ретроспективном анализе пациентов с COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом чаще наблюдались гипертония (56,9 %), заболевания сердечно-сосудистой системы (20,9 %) и цереброваскулярные заболевания (7,8 %), чем у лиц без диабета (28,8 %, 11,1 % и 1,3 % соответственно) [11]. Ожирение, артериальная гипертония и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, а также провоспалительное и прокоагуляционное состояние повышают риск худших исходов COVID-19 [17].

Лечение новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом хлорохином или гидроксихлорохином может вызвать гипогликемию. Особенно это касается пациентов, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, так как они влияют на секрецию, распад и действие инсулина [51]. Противовирусные препараты - лопинавир и ритонавир, напротив, могут ухудшить гликемический контроль и привести к гипергликемии [43].

У пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом в качестве симптоматического и противовоспалительного лечения используются глюкокортикостероиды. Они снижают секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему. Также глюкокортикоиды оказывают влияние на эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), увеличивают выработку глюкагона и могут вызвать выраженную гипергликемию [17]. Таким образом, при лечении необходимо учитывать данные лекарственных взаимодействия и корректировать сахароснижающую терапию.

При легкой форме COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом необходимо оценивать уровень кетонов в моче и добавить в лечение инсулин при уровне глюкозы крови выше 13-15 ммоль/л. При среднетяжелом течении новой коронавирусной инфекции и появлении респираторных симптомов, необходимо контролировать уровень глюкозы крови каждые 3-4 часа, кетоновых тел в моче – один или

два раза в день, а также оценивать содержание лактата в крови. Отменить метформин, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа и препараты сульфонилмочевины. При гликемии выше 15,0 ммоль/л назначить инсулинотерапию. Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной и полиорганной недостаточности. В таком случае рекомендуется отмена всех сахароснижающих препаратов (кроме инсулина), непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью инфузомата под постоянным мониторингом уровня глюкозы крови. Содержание кетонов в моче и лактата в крови контролируется два раза в день [2].

В клетках щитовидной железы экспрессируется АПФ-2, следовательно, вирус может непосредственно инфицировать клетки щитовидной железы [26]. Поэтому может возникать подострый тиреоидит, характеризующийся тиреотоксикозом различной продолжительности с последующим гипотиреозом и окончательным восстановлением нормальной функции щитовидной железы [45].

Пациенты с заболеваниями щитовидной железы при правильно подобранной терапии имеют риск инфицирования новой коронавирусной инфекцией такой же, как в общей популяции. Им следует продолжать прием препаратов для лечения патологии щитовидной железы при присоединении COVID-19.

Следует отметить, что пациенты с гипотиреозом, соблюдающие правила заместительной терапии тироксином, обладают повышенной сопротивляемостью к любым инфекциям. В то же время при декомпенсированном гипотиреозе может искусственно снижаться температура тела, что затрудняет оценку тяжести инфекционного заболевания в условиях пандемии [3, 33].

Исследование 287 пациентов показало, что COVID-19 может вызвать тиреотоксикоз в результате появления воспалитель-

ного тиреоидита в связи с активацией системного иммунного ответа. В многофакторном анализе заболеваемость тиреотоксикозом оказалась значительно связанной с более высоким уровнем ИЛ-6 (отношение шансов 3,25, 95 % ДИ: 1,97-5,36; $P < 0,001$) [50].

При гистологическом исследовании щитовидной железы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было обнаружено разрушение фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы, обширный апоптоз, свидетельствующий о деструктивном тиреоидите, который может быть причинным фактором тиреотоксикоза [8, 29]. Было проведено исследование с целью оценить распространенность тиреотоксикоза, предполагающего подострый тиреоидит, у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии (high intensity of care units (HICU)), в связи с наличием или отсутствием у них новой коронавирусной инфекции. Для этого сравнили пациентов, поступивших в HICU в 2020 году из-за COVID-19 (группа HICU-20), с пациентами, поступившими в HICU в 2019 году (группа HICU-19). Также были обследованы 52 пациента с COVID-19, которые были госпитализированы в палаты терапии (low intensity of care units (LICU-20)). Пациенты с ранее существовавшими заболеваниями щитовидной железы были исключены из исследования. В результате 13 (15 %) из 85 пациентов в группе HICU-20 имели тиреотоксикоз, по сравнению с 1 (1 %) из 78 пациентов в группе HICU-19 ($P = 0,002$) и 1 (2%) из 41 пациента в группе LICU-20 ($P = 0,025$) [45].

Описана серия из четырех случаев возникновения подострого тиреоидита после перенесенной коронавирусной инфекции. У всех пациентов через несколько дней после начала лечения симптомы аутоиммунного тиреоидита исчезли. Через шесть недель после появления первых симптомов аутоиммунного тиреоидита маркеры воспаления вернулись к норме у всех пациентов. У двух пациентов была восстановлена нормальная

функция щитовидной железы, у двух других был диагностирован субклинический гипотиреоз [32].

Ретроспективное исследование функции щитовидной железы у 50 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, не имеющих ранее заболеваний щитовидной железы, показало, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был ниже нормы у 56 % (28/50) пациентов. Уровни ТТГ и общего трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 были значительно ниже, чем у здоровой контрольной группы и пациентов с пневмонией без COVID-19, и коррелировали с тяжестью заболевания. Чем тяжелее протекала коронавирусная инфекция, тем ниже были уровни ТТГ и Т3 со статистической значимостью ($P < 0,001$). После выздоровления не было обнаружено значительных различий в уровнях данных гормонов между COVID-19 и контрольной группой [9].

Концентрации тиреотропного гормона и свободного трийодтиронина у умерших пациентов были значительно ниже (0,7 мМЕ/мл и 2,8 пмоль/л), чем у выздоровевших пациентов (1,4 мМЕ/мл и 4,3 пмоль/л) [12].

Стоит отметить, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, могут возникать функциональные изменения щитовидной железы, известные как синдром нетиреоидных заболеваний [49]. Аутоиммунный тиреоидит может возникнуть в результате «цитокинового шторма» и привести к первичному гипотиреозу [8]. При лечении новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином, необходимо учитывать, что он может нарушать метаболизм тироксина, следовательно, требуется контроль уровня ТТГ [8].

Доказательства того, что пациенты с надпочечниковой недостаточностью имеют повышенный риск заражения новой коронавирусной инфекцией, в настоящий момент отсутствуют. Однако известно, что пациенты с болезнью Аддисона (первичная недостаточность надпочечников) и врожденной гиперплазией

надпочечников имеют повышенный общий риск заражения инфекциями с поражением дыхательных путей. У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью наблюдается нарушение функции естественного иммунитета, нейтрофилов и натуральных киллеров [39, 48]. Поскольку обнаружено, что инфекции дыхательных путей являются наиболее частым провоцирующим событием надпочечникового гипoadреналового криза, который может привести к летальному исходу [5], рекомендуются строгие меры профилактики новой коронавирусной инфекции [48].

Люди с надпочечниковой недостаточностью имеют повышенный уровень смертности, связанной с респираторными инфекциями. Это можно объяснить нарушением иммунной функции и недостаточным увеличением дозы гидрокортизона в момент начала эпизода инфекции [40].

В случае подозрения на COVID-19 необходимо строго соблюдать правило «дней болезни». Это означает, что нужно удвоить дневную дозу гидрокортизона и продолжать этот режим приема на весь период лихорадки, чтобы избежать надпочечникового гипoadреналового криза [3, 21, 24, 37, 40, 46]. При COVID-19, наблюдается длительный и очень выраженный воспалительный процесс, и есть предположения, что такой режим приема препаратов может привести к периодам дефицита глюкокортикоидов у пациентов [48]. При угрозе надпочечникового гипoadреналового криза необходимо ввести инъекционные препараты (гидрокортизон, дексаметазон) [3].

Перед лицом пандемии COVID-19 пациенты, проходящие терапию глюкокортикоидными препаратами, являются очень уязвимой группой. У них могут возникнуть серьезные осложнения из-за инфекции SARS-CoV-2. Основным риском для пациентов с надпочечниковой недостаточностью является отсутствие нормальной реакции кортизола на стресс. А в случае первичной надпочечниковой недостаточности наблюдается дефицит альдостерона,

что создает дополнительный риск надпочечникового гипoadреналового криза [6].

Пациенты с синдромом Кушинга (гиперкортицизм) в целом подвержены более высокому риску заражения инфекциями [4]. Также они могут быть предрасположены к тяжелой пневмонии с вторичными бактериальными инфекциями из-за изменений количества и функции лейкоцитов, уменьшения количества лимфоцитов с пониженным соотношением CD4 к CD8 и снижения активности натуральных киллеров [10]. Кроме того, у пациентов с синдромом Кушинга наблюдается коагулопатия. В связи с перечисленными факторами, такие пациенты могут иметь худший прогноз при COVID-19 [48].

В когортном исследовании, описывающем концентрацию кортизола, наблюдаемую у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, анализ данных показал, что удвоение концентрации кортизола было связано с повышением риска смертности на 42 %. Пациенты с COVID-19, у которых исходная концентрация кортизола была равна или меньше 744 нмоль/л (268 пациентов [67 %]), имели медианную выживаемость 36 дней, тогда как пациенты с COVID-19, у которых уровень кортизола был более 744 нмоль/л (135 пациентов [33 %]), имели медианную выживаемость 15 дней [7]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдается выраженная и неадекватная реакция на острый стресс кортизолом. Данная реакция значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у лиц без него. Очевидных проявлений надпочечниковой недостаточности в острой стадии COVID-19 выявлено не было [7]. Однако не исключено, что пациенты могут проявлять относительную надпочечниковую недостаточность позже, в ходе болезни, как это наблюдалось при инфекции SARS-CoV в 2005 году [37].

АПФ-2 в значительной степени экспрессируется в яичках и семенниках, включая сперматогонию, клетки Лейдига и Сер-

толи, это означает, что SARS-CoV-2 может проникнуть в них и привести к функциональным изменениям [26, 30, 36, 53]. Связывание вируса с рецептором АПФ-2 может вызвать избыток данного фермента и привести к воспалительной реакции. В дальнейшем из-за этого может быть нарушена функция клеток Сертоли и Лейдига и, следовательно, выработка тестостерона [30].

Было проведено исследование, в котором сравнили половые гормоны у 81 мужчины репродуктивного возраста с инфекцией SARS-CoV-2 и 100 здоровыми мужчинами того же возраста. Было обнаружено, что лютеинизирующий гормон в сыворотке крови был значительно повышен, а соотношение тестостерона к лютеинизирующему гормону и соотношение фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему резко снизились у мужчин с COVID-19. Кроме того, многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень С-реактивного белка был значительно связан с соотношением

тестостерона к лютеинизирующему гормону в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 [22].

Необходимы дополнительные исследования для определения влияния SARS-CoV-2 на эндокринную функцию яичек и мужскую фертильность [31].

COVID-19 может ухудшать течение уже имеющихся эндокринных заболеваний. Пациенты с эндокринопатиями при инфицировании SARS-CoV-2 требуют коррекции терапии эндокринных заболеваний и подбора индивидуальной схемы лечения новой коронавирусной инфекции с учетом лекарственного взаимодействия препаратов. COVID-19 может способствовать развитию сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы *de novo*, а также нарушать выработку половых гормонов. При появлении симптомов эндокринных заболеваний после перенесенной новой коронавирусной инфекции пациентам необходимо дообследование и динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте. Рус. Мед. Журнал 2017; 25: 1855-1859.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М.; 2020. с.227.
3. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. 2020.
4. AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Adrenal Insufficiency and Cushing's Syndrome. 2020.
5. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century / T. Puar et al.] American Journal of Medicine 2016; 129(3): 339-339.
6. Almeida M. Q., Mendonca B.B. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic. Clinics. 2020; 75(6): 1-3.
7. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 T. Tan The Lancet Diabetes and Endocrinology 2020; 8(8): 659-660.
8. Caron P. THYROID DISORDERS AND SARS-CoV-2 INFECTION: from pathophysiological mechanism to patient management. Ann. Endocrinol. (Paris) 2020; 81(5): 507-510.
9. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. Thyroid. 2020;9-12.
10. Circulatory Immune Cells in Cushing Syndrome: Bystanders or Active Contributors to Atherometabolic Injury? A Study of Adhesion and Activation of Cell Surface Markers G. Aranda et al. Int. J. Endocrinol. 2017.
11. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study Q. Shi et al. Diabetes Care 2020; 43(7): 1382-1391.
12. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. T. Chen et al. BMJ 2020; 368: 1-14.
13. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. J. Zhang et al. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 75: 1730-1741.
14. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. W. Guan et al. N. Engl. J. Med. 2020; 382(18): 1708-1720.

15. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis W. Guan et al. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5): 201-256.
16. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. L. Orioli et al. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2020; 81(2-3): 101-109.
17. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8(9): 782-792.
18. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies Y. Tang et al. *Frontiers in Immunology* 2020; 11(7): 1-13.
19. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations A. K. Singh et al. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 14(4): 303-310.
20. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19; 2020.
21. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline / S. Bornstein [et al.] *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2016; 101(2): 364-389.
22. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study Preprint from MedRxiv; 2020.
23. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab .X. Xu et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(20): 10970-10975.
24. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of adrenal insufficiency / W. Arlt et al. *European Journal of Endocrinology* 2020; 183(1): 25-32.
25. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19 S. Erener *Molecular Metabolism* 2020; 39: 1010-1044.
26. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues M. Li et al. *Infect. Dis. Poverty* 2020; 9(1): 1-7.
27. Factors associated with COVID-19-related hospital death using OpenSAFELY E. Williamson et al. *Nature* 2020; 584: 430-436.
28. Fu B. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Journal of Translational Medicine* 2020; 18(1): 164.
29. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study B. Hanley et al. *The Lancet Microbe* 2020; 1(6): 245-253.
30. Illiano E. Could COVID-19 have in impact on male fertility? *Andrologia* 2020; 52(6): 1-3.
31. Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) F. G. Jose et al. *Rev. Int. Androl.* 2020; 18(3): 117-123.
32. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series / A. Brancatella et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(10): 1-5.
33. Letter to the Editor: "Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists" / K. Kobaly et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; 105(7): 2659-2660.
34. Maddaloni E. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics; 2020.
35. New-Onset Diabetes in Covid-19. F. Rubino et al.] *New England Journal of Medicine* 2020; 83(8): 789-791.
36. Pal R. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020; 43(7): 1027-1031.
37. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020; 68(2): 251-252.
38. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. C. Fernandez et al. *J. Intern. Med.* 2018; 284(4): 377-387.
39. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: A potential link to increased mortality I. Bancos et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176(4): 471-480.
40. Puig-Domingo M. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020; 68(1): 2-5.
41. Rao S. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1416-1426.
42. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus Y. Wan et al. *J. Virol.* 2020; 94(7): 127-147.
43. Recommended First-Line Antiretroviral Therapy Regimens and Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Infected Adults in Resource-Limited Settings N. Paengsai et al. *Open Forum Infect. Dis.* 2019; 6(10): 1-7.
44. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: A matched cohort study. I. Carey et al. *Diabetes Care* 2018; 41(3): 513-521.
45. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis I. Muller et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8: 739-741.
46. Scaroni C. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *Journal of Endocrinological Investigation* 2020; 43(7): 1035-1036.
47. Scheen A. J. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports *Diabetes and Metabolism* 2020; 46: 265-271.
48. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. N. Somasundaram et al. *Journal of the Endocrine Society* 2020; 4(8): 1-22.

49. Thyroid function in critically ill patients. E. Filers et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2015; 3(10): 816–825.
50. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. A. Lania et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(4): 381–387.
51. Ünübol M. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 2011; 17(1): 46–47.
52. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association* 2020; 323(13): 1239–1242.
53. Younis J. S. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 318(6): 878-880.

БЛОКАДА TMPRSS-2 КЛЕТОК-ХОЗЯИНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Подкопаева Д.С.¹, Лунева О.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лунева Ольга Ивановна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3, kurskmed@mail.ru

Резюме

Ухудшение эпидемиологической обстановки и все большее распространение новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, требует скорейшего поиска и разработки этиологического и патогенетического лекарственного средства для возможного использования не только в лечении клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, но и как профилактическое средство. С апреля 2020 года возрос интерес к препарату Бромгексин гидрохлорид как ингибитора TMPRSS-2. Внедрение гидрохлорида бромгексина в медицинскую практику для лечения и профилактики COVID-19 может помочь затормозить рост заболеваемости. Всемирное признание ингибирующего влияние бромгексина на TMPRSS-2 позволит его перепрофилировать и рекомендовать не только в качестве профилактического средства для предотвращения инфицирования, но и для лечения пациентов с COVID-19. Недостаточно изученным остается вопрос о режиме дозирования препарата и длительности курсового приема, а также возможные положительные эффекты в сочетании с другими группами препаратов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, протеаза и TMPRSS-2, Бромгексин гидрохлорид.

На сегодняшний день по всему миру численность заболевших COVID-19 составляет более 39 миллионов, а средняя летальность – 2,79 %. В Российской Федерации - более 1 миллиона 370 тысяч заболевших со средней летальностью 1,73 %. Накопленные знания по организации медицинской помощи, лечению и мерам профилактики новой коронавирусной инфекции позволили снизить летальность. Так, в начале марта летальность от COVID-19 в мире составила 6,7 %, в апреле до 7,8 %, а с мая началось снижение до 4,7 %, в июне уже до 3,7 % а в июле – 2,4 % (по данным Johns Hopkins Coronavirus Resource Center). Первые случаи инфицирования новым коронавирусом были зафиксированы в начале декабря 2019 года в Китайской Народной Республике в городе Ухань, провинция Хубэй. Официальное название инфекции Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила 11 февраля 2020 года – инфекция, вызванная новым коронавирусом (COVID-19 - «Coronavirus disease 2019»). А официальное название идентифицированному возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) было присвоено Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV). Расширение распространенности коронавируса, вызывающего COVID-19, и развитие пандемии поставило все сферы жизнедеятельности общества в кризисное состояние, а главенствующей задачей всемирного здравоохранения стал поиск профилактических средств и адекватного лечения [3,4,10, 15,21].

С начала января идут поиски эффективного этиотропного и патогенетического лечения [4, 5]. Изначально в качестве противовирусной терапии стали использовать препараты, снижающие скорость репликации вирусной частицы. Были задействованы самые разнообразные препараты – антиретровирусные (Атазанавир, Ритонавир, Ламивудин), препараты, применяющиеся при flavivirusной ин-

фекции, гепатите С (Рибавирин), при лихорадке Эбола (Ремдесивир), вирусе гриппа. Активно ведутся исследовательские работы по применению в клинике Российского препарата, ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы – Авифавир (Фавипиравир), первого официально зарегистрированного в России препарата, который обладает прямым противовирусным действием [1, 21, 23, 27]. Однако 20 октября 2020 года на платформе COVID-19 PREPRINTS было опубликовано российское клиническое исследование, которое подтверждает, что наряду с эффективностью, нежелательные явления при применении Фавипиравира встречаются у 74,1 % пациентов с COVID-19 [2]. Многоцентровой доказательной базы ни один противовирусный препарат не имеет, результаты крупных рандомизированных исследований зачастую оспариваются. Одновременно с изучением противовирусной терапии мировое медицинское сообщество стало внедрять лекарственные средства, блокирующие вход вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина. В начале развития пандемии для этой цели стали использовать противомаларийные средства (хлорохин или гидроксихлорохин) в комбинации с азитромицином [3, 13, 16, 20,26].

Знания о механизмах проникновения и репликации SARS-CoV-2 в клетках-хозяина являются ключевыми в решении эффективного медикаментозного лечения. Используя шиповый белок S-1, вирус связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2/ ACE2), активизируется, после чего происходит заполнение белка S энзимом – протеазой с клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2) клетки-хозяина. И только после этого SARS-CoV-2 проходит через мембрану и внедряется в клетку. Сходный механизм связывания с фурин-подобной протеазой TMPRSS2 и проникновение в клетку имеют и другие вирусы семейства Coronavirinae: коронавирус SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, и MERS-CoV (Middle

East respiratory syndrome-related coronavirus) - возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [4, 5, 7, 10, 12, 13, 19, 22, 29].

Исследование уровня экспрессии TMPRSS2 различных клеток-хозяина показало, что наибольшая концентрация энзима сосредоточена в альвеолах легких, в то время как рецепторы ACE2 экспрессируется, преимущественно, в переходных типах секреторных клеток или дифференцирующихся клетках [15,17]. Поступление SARS-CoV-2 в клетки-хозяина зависит от связывания шипов вирусного белка (S) с рецептором клеточного ангиотензинпревращающего фермента 2 и протеолитической активности клеточного фермента-протеазы TMPRSS2. Стоит отметить, что активация TMPRSS2 играет ключевую роль и в других респираторных вирусных заболеваниях - грипп А, В, MERS, SARS [9]. Новые данные свидетельствуют о том, что TMPRSS2 принимает участие в процессинге белков MERS и SARS-CoV-2. При изучении механизмов инфицирования человека вирусами гриппа и другими видами коронавируса TMPRSS2 обеспечивает регуляцию сборки вириона в аппарате Гольджи и высвобождение вирусной частицы из плазматической мембраны [15, 16]. В одном из первых исследований, которое проводилось на мышинных моделях, инфицированных SARS-CoV и MERS-CoV, после ингибирования TMPRSS2 был продемонстрирован более низкий уровень вирусного распространения в легких и снижение тяжести иммунопатологии, исключая развитие «циткинового шторма» [5, 23, 25, 27, 28]. Механизм протеолитической активации коронавируса с помощью TMPRSS2 очень сложен и требует дальнейшего изучения на молекулярном уровне [1, 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30].

Впервые применение ингибиторов TMPRSS-2 для лечения пациентов с SARS-CoV-2 предложил Markus Hoffmann в апреле 2020 года. В качестве ингибитора сериновой протеазы им был

внедрен в клиническую практику Камостат мезилат – ингибитор протеолитических ферментов. Этот препарат был также одобрен японским здравоохранением в качестве средства лечения атипичной вирусной пневмонии. Камостат мезилат предотвращает расщепление ферментом TMPRSS-2 вирусного белка шипа S в аргининовом многоосновном (ОН-) участке S1/S2, тем самым ингибируя прохождение коронавируса в эпителиальную ткань дыхательных путей человека. На другую же чашу весов стал Бромгексин – муколитическое средство с отхаркивающим эффектом, мощный и селективный ингибитор протеазы TMPRSS2. Такое свойство было выявлено в исследовании Li Wen Shen, который доказал эффективность применения Бромгексина гидрохлорида как ингибитора TMPRSS2 при инфицировании вирусом гриппа и коронавирусом. Известно, что Бромгексин также используется при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС); так, в одном из исследований было показано, что у пациентов с ОРДС после терапии бромгексином дыхательная функция была значительно улучшена и восстановлена. Кроме того, сочетание бромгексина с антибиотиками облегчает проникновение последних в слизистую оболочку бронхов и бронхиальный секрет, пролонгирует и увеличивает эффективность их действия [31]. Бромгексин – широко применяемое, распространенное, с большой доказательной базой, доступное, экономичное и безопасное средство, чего нельзя сказать про Камостат мезилат. Одно из важных фармакокинетических свойств Бромгексина – достижение в легочных и бронхиальных эпителиальных клетках концентрации в 4-6 раз выше, чем в плазме, достаточно высоких для ингибирования TMPRSS2 [19, 24, 28]. 22 апреля 2020 года Roberto Maggio и Giovanni U Corsini показали, что Бромгексин играет главную роль в профилактике COVID-19. В данном исследовании не сообщалось об абсолютных противопоказаниях для

Бромгексина, за исключением редких аллергических реакций на Бромгексин, а побочные эффекты для Бромгексина редки [19]. По этим причинам Бромгексин является безопасным лекарством [1, 5, 9, 14, 20, 21, 22, 24, 27]. Было выявлено, что предотвращая прогрессирование COVID-19 с применением Бромгексина, косвенно можно предотвратить или облегчить поражение почек, так как острое повреждение почек часто наблюдается при тяжелых случаях COVID-19 [29]. Кроме того, на основе исследования различных свойств Бромгексина, D. Markus и L. Gottfried предложили использовать его в качестве профилактического средства для предупреждения инфицирования SARS-CoV-2 и в комбинированной терапии (с хлорохином) как эффективный ингибитор эндосомальной протеазы для лечения умеренных и тяжелых случаев COVID-19 [20]. Ингибирование легочного TMPRSS2 с помощью гидрохлорида бромгексина может представлять собой профилактическую стратегию против воздушно-капельной передачи SARS-CoV-2 [12, 13, 29, 30, 32].

Клинические проявления COVID-19 варьируются от отсутствия симптомов до острой респираторной и полиорганной недостаточности. Однако из-за очень высокой контагиозности заболевания COVID-19 стал бременем для здоровья населения всего мира. Усугубление эпидемиологической обстановки требует скорейшего поиска безопасного, этиологически или патогенетически обусловленного лекарственного средства для возможного использования не только в лечении клинических проявлений новой

коронавирусной инфекции, но и как средство для профилактики. Начиная с апреля 2020 года, медицинское сообщество заинтересовал широко известный муколитический препарат Бромгексин гидрохлорид как ингибитор TMPRSS-2. Клетки нижних дыхательных путей, экспрессирующие ACE2, TMPRSS2, являются потенциальными хозяевами для вируса. Таким образом, ингибирование TMPRSS2 с помощью клинически подтвержденных ингибиторов протеаз Бромгексина, Камостата мезилат позволяет их рассматривать в качестве потенциальных средств лечения COVID-19. На сегодняшний день во многих странах, в том числе и в КНР, Бромгексин гидрохлорид размещен в реестре рекомендованных препаратов при лечении коронавирусной инфекции. Действие Бромгексина на TMPRSS-2 позволяет его рекомендовать как профилактическое средство. Различные фармакологические действия Бромгексина и новые возможности его применения подтверждают необходимость изучения взаимодействия препарата с другими противовирусными средствами для поиска или создания нового лекарственного средства. Однако остается пробел в вопросе о режиме дозирования препарата и длительности курсового приема. Вышеперечисленные данные требуют проведения рандомизированных крупномасштабных исследований, а также изучения фармакологических эффектов Бромгексина при комбинированном лечении в сочетании с лекарственными средствами разных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю. и соавт. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения

КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология 2020; 60 (8): 4-15.

2. Руженцова Т.А. и соавт. Эффективность и безопасность применения фавипиравира при COVID-19 легкого и среднетяжелого течения: результаты рандомизированного исследования.

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020; 4: 26-38.

3. Böttcher E. et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J. Virol.* 2006; 80: 9896–9898.

4. Chang C., Cheng A., Chang A. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: 60-88.

5. Chen A. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; 2020.

6. Chinese Clinical Trial Registry Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets in Treating Pediatric novel coronavirus pneumonia (COVID-19); 2020.

7. Depfenhart M. et al. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med.* 2020; 1: 10-12.

8. European Medicines Agency. Ambroxol and bromhexine; 2020

9. Farooqi F.I. et al. Airway Hygiene in COVID-19 Pneumonia: Treatment Responses of 3 Critically Ill Cruise Ship Employees. *Am J Case Rep.* 2020; 18: 21.

10. Fu Q. et al. Re-recognizing bromhexine hydrochloride: pharmaceutical properties and its possible role in treating pediatric COVID-19 *Eur J. Clin Pharmacol.* 2020; 1: 1–3.

11. Gabarre P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1339-1348.

12. Gao C. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal* 2020; 41(22): 2058-2066.

13. Y-R. Guo et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020; 7(1): 1-11.

14. Habtemariam M. et al. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104-108.

15. Henrickson S. E. Learning from our immunological history: What can SARS-CoV teach us about SARS-CoV-2? *Sci Immunol.* 2020; 5(46): 8618.

16. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor; 2020.

17. Istituto Superiore Di Sanita. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available; 2020.

18. Iwata-Yoshikawa M. et al. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J. Virol.* 2019; 93(6): 1815–1818.

19. Kawase T. et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J. Virol.* 2012; 86: 6537-6545.

20. Lucas T. et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis / *J. M. Cancer Discov.* 2014; 4: 1310–1325.

21. Maggio R. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 834-837.

22. Markus O. et al. SARS-CoV-2 Prophylactic and Treatment; a Counter Argument Against The Sole Use of Chloroquine. *Am J Biomed Sci & Res.* 2020; 8(4): 248- 251.

23. Matsumura K. et al. Comparison of the Clinical Course of COVID-19 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome in 2 Passengers from the Cruise Ship Diamond Princess in February 2020. *Am J Case Rep.* 2020; 21: 926-935.

24. Navas-Blanco J. R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 177.

25. Rimsza M. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications *Pediatrics.* 2008; 122: 318–e322.

26. W. Sheet al. TMPRSS2: a potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections *Biochimie* 2017; 142: 1–10.

27. Ushun Wan et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology* 2020; 10: 1128-1130.

28. Wang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 2020; 63(10): 2102-2111.

29. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1230-1239.

30. Yang Y. Potential mechanistic investigation of Bromhexine for the treatment of COVID-19 *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2020; 55: 679–684.

31. Yang L., Yuan X. Tu Determination of Bromhexine in plasma by gas chromatography-electron capture detection and pharmacokinetic studies 2000; 18: 543–545.

32. Zhang W.F., Feng Y. Wang HPLC-MS assay for the determination of bromhexine in human plasma and application to bioequivalence studies. *Yao Xue Yu Lin Chuang Yan Jiu* 2008; 16: 114–117.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РОССИИ И В МИРЕ

Святогорова Е.Д.¹, Мусин М.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мусин Махмуд Асядуллоевич, ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644010, г. Омск, ул. Лазо, 2, infectology_omsk@mail.ru

Резюме

Острые кишечные инфекции (ОКИ) играют большую роль в заболеваемости и смертности населения, особенно среди детей. В терапии бактериальных кишечных инфекций большое значение имеет антибиотикотерапия, однако в настоящее время увеличивается перечень антибиотиков, к которым развивается антибиотикорезистентность возбудителей. В обзоре литературы представлены данные о чувствительности основных бактерий, возбудителей кишечных инфекций к наиболее часто применяемым во врачебной практике антибактериальным препаратам. Выявлено снижение чувствительности наиболее распространенных в России и в мире возбудителей ОКИ к фторхинолонам, ко-тримоксазолу, нитрофуранам и рифампицину.

Ключевые слова: шигеллёз, сальмонеллёз, кампилобактериоз, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия.

По данным исследования глобального бремени болезней за 2017 год, острые кишечные инфекции (ОКИ), или диарейные болезни, занимают пятое место в перечне ведущих причин ранней смерти [34]. Заболеваемость ОКИ в России в 2019 году составила более 780 тысяч человек, причем заболевания с установленной этиологией составили 37,1 % от общего числа. По данным того же года, наиболее распространенными на территории России ОКИ являются норовирусная инфекция (37,91 случаев на 100 тыс. населения), ротавирусная инфекция (70,26 случаев на 100 тыс. населения), сальмонеллёз (24,22 случаев на 100 тыс. населения), шигеллёз (4,59 случаев на 100 тыс. населения) и кампилобактериоз (2,50 случаев на 100 тыс. населения) [12]. В 2017 году летальность в результате ОКИ составляла более 1,57 миллиона человек в мире, ведущими причинами являлись ротавирусная инфекция, шигеллёз и холера [31]. По данным за 2015 год, ОКИ являются второй ведущей причиной смерти у детей в возрасте до 5 лет (после пневмонии): ежегодно в мире 800 тыс. случаев кишечных инфекций у детей приводят к летальному исходу из-за дегидратации, развивающейся как результат диареи и рвоты [13, 15, 32]. Помимо регидратации (патогенетической терапии, направленной на ликвидацию дегидратации), важную роль в терапии ОКИ играет этиотропная терапия, в частности антибиотикотерапия при бактериальных инфекциях, так как она снижает длительность и выраженность диареи, продолжительность бактериовыделения и риск формирования бактерионосительства. В последнее время в результате бесконтрольного приема антибиотиков возросла устойчивость бактерий ко многим из них, что обуславливает необходимость определения чувствительности возбудителей ОКИ к наиболее распространенным антибактериальным препаратам, а также выбор иных средств для этиотропной терапии в случае выявления резистентности этих возбудителей [3, 5, 13].

Применение антибиотиков в случае бактериальных кишечных инфекций оказывает большое влияние на снижение длительности клинических проявлений, уменьшение воспаления и ускорение регенерации слизистой оболочки кишечника. Однако повсеместное беспорядочное назначение антибактериальных препаратов, в том числе в случае кишечных инфекций, опасно, так как способствует появлению и прогрессированию лекарственной устойчивости возбудителей [5, 23, 37]. Она может возникать за счет снижения поступления антибактериального препарата в бактериальную клетку, «отток» препарата из клетки через клеточные «откачивающие насосы», гидролиза антибиотиков и мутации тех структур клетки, на которые направлено действие антибиотика [28]. Кроме того, назначение эмпирической стартовой антибактериальной терапии абсолютно всем пациентам с признаками кишечной инфекции не оправданно, в том числе из-за большой доли вирусов в качестве возбудителей кишечных инфекций [37]. Поэтому согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО), антибактериальная терапия при ОКИ назначается в следующих случаях:

- тяжелые и среднетяжелые формы инвазивных ОКИ (шигеллёз, амёбиаз),
- детям в возрасте до года при инвазивных ОКИ вне зависимости от степени тяжести,
- дизентерия, холера, иерсиниоз, брюшной тиф,
- генерализованные формы ОКИ,
- развитие вторичных бактериальных осложнений,
- гемоколиты,
- ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии,
- иммунодефицитные состояния пациентов.

Помимо этого, назначение антибиотиков показано при отсутствии положительной

динамики в условиях адекватно проводимой регидратационной терапии в сочетании с приемом энтеросорбентов на протяжении 2-3 дней [9, 11, 22].

При ОКИ широко назначаются следующие антибактериальные препараты: макролиды (азитромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), тетрациклины (доксциклин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефиксим), ко-тримоксазол, аминогликозиды, нитрофураны и рифампицин [5, 9, 22].

В настоящее время чувствительность возбудителей кишечных инфекций к антибактериальным препаратам варьирует в различных регионах, что влияет на схемы лечения. Так, исследования, проведенные в США, выявили, что в настоящий момент препаратом первой линии при диарейных болезнях должен быть азитромицин в связи с возрастанием устойчивости бактерий к фторхинолонам и ко-тримоксазолу [41]. В частности, использование фторхинолонов не рекомендовано в регионах с широким распространением кампилобактерий, так как они выработали к ним наибольшую устойчивость среди всех возбудителей ОКИ. В Европе кампилобактерии выработали устойчивость (до 60 % случаев) к фторхинолонам, а также к рифампицину и ко-тримоксазолу [39, 40]. Это привело к тому, что в качестве препарата первой линии стал использоваться азитромицин; помимо него, кампилобактерии сохраняют свою чувствительность к нитрофуранам, аминогликозидам и хлорамфениколу [30, 41].

Помимо кампилобактерий, резистентность к фторхинолонам и ко-тримоксазолу выработали также сальмонеллы на территории Азии, Африки и Океании. Также широко распространена устойчивость сальмонелл к нитрофуранам, поэтому таким пациентам в качестве этиотропной терапии назначаются цефтриаксон или азитромицин [29, 35, 38]. Об устойчивости сальмонелл к рифампицину, особенно в странах Африки, опубликованы противоречивые данные: не-

которые выделенные штаммы сальмонелл обладали стопроцентной устойчивостью к нему, некоторые же сохраняли свою высокую чувствительность [25, 35]. На территории Азии, а также в некоторых штатах Америки, выявлена резистентность шигелл, в частности *S. sonnei* и *S. flexneri*, к фторхинолонам, ко-тримоксазолу. Таким пациентам назначают цефтриаксон и азитромицин, однако появляются сведения о выделении в Азии и на Среднем Востоке штаммов, устойчивых к перечисленным антибактериальным препаратам, что вызывает озабоченность в вопросах подбора этиотропной терапии шигеллёза [24, 27, 28, 33]. В лабораторных исследованиях шигеллы сохраняют чувствительность к нитрофуранам, однако на практике нитрофураны плохо проникают в слизистую оболочку кишечника, поэтому эффективность их применения при шигеллёзах низкая [36, 43].

Повсеместно, в том числе и на территории Российской Федерации, выявляется высокая устойчивость возбудителей ОКИ (например, шигелл и сальмонелл) к ампициллину, что привело к исключению его из схем лечения кишечных инфекций [8, 10, 20, 21, 29, 43].

На территории РФ также отмечена высокая частотность встречаемости резистентных штаммов кампилобактерий, устойчивых, например, к тетрациклинам, реже – к макролидам (эритромицин) и аминогликозидам. Помимо этого, для нашей страны также являются применимыми сведения о распространении штаммов кампилобактерий, устойчивых к фторхинолонам. Несмотря на это, на данный момент макролиды (азитромицин) в клинической практике имеют наибольшую эффективность в терапии кампилобактериоза. Кроме них возможно применение нитрофуранов и хлорамфеникола, к которым кампилобактерии сохраняют свою чувствительность [4, 16, 17].

Публикуются данные о появлении на территории России штаммов сальмо-

нелл, устойчивых к действию фторхинолонов, а также со сниженной чувствительностью к ко-тримоксазолу [1, 2, 10, 19]. Помимо этого, большинство выделенных штаммов сальмонелл резистентны к нитрофуранам и рифампицину [1, 6, 9, 14, 19, 20]. При этом у них сохраняется чувствительность к цефалоспорином 3-го и 4-го поколения, карбапенемам и аминогликозидам [2, 19].

По данным литературы, в России в настоящее время распространены штаммы шигелл, устойчивые к ко-тримоксазолу; отмечена и низкая эффективность нитрофуранов в терапии шигеллёзов. Также шигеллы обладают природной устойчивостью к рифампицину и макролидам (кроме азитромицина) [3, 5, 7, 8]. Препаратом выбора для лечения шигеллёза являются фторхинолоны, а также цефалоспорины 3-го поколения и аминогликозиды, так как отсутствуют данные о широком распространении резистентности шигелл к данным группам антибиотиков на территории РФ. Детям младше 18 лет показано использование азитромицина в качестве препарата первой линии при шигеллёзе [5, 7, 18].

В 2017 году ВОЗ опубликовала список бактерий, для борьбы с которыми необходимо создание новых антибиотиков в связи со способностью этих бактерий развивать новые способы сопротивления действию ныне существующих антибиотиков. В категорию бактерий с высоким уровнем приоритетности вошли *Camrylobacter* spp. и *Salmonellae* spp., устойчивые к фторхинолонам [26, 42].

По данным изученной литературы, на зарубежных территориях основные возбудители острых кишечных инфекций (сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии) выработали устойчивость к фторхинолонам и ко-тримоксазолу, а также появляются данные о штаммах шигелл, устойчивых к цефтриаксону и азитромицину (хотя эти антибактериальные препараты в настоящее время являются препаратами выбора при лечении ОКИ за рубежом). Устойчивость к нитрофуранам и рифампицину варьирует среди различных возбудителей. В России шигеллы сохраняют высокую чувствительность к фторхинолонам, однако их чувствительность к ко-тримоксазолу снижена, также при лечении шигеллёзов неэффективны нитрофураны, рифампицин и макролиды (кроме азитромицина). В то же время выявлены штаммы сальмонелл, резистентных к фторхинолонам, нитрофуранам и рифампицину и со сниженной чувствительностью к ко-тримоксазолу, а также штаммы кампилобактерий, устойчивых к фторхинолонам и тетрациклинам.

В связи с ростом устойчивости возбудителей ОКИ к основным группам антибактериальных препаратов, применяющихся для их терапии, необходимо обязательно определять их чувствительность к антибиотикам не только для назначения адекватной этиотропной терапии, но и для мониторинга резистентности основных возбудителей кишечных инфекций в каждом регионе [3, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев П. В. и соавт. Антибиотикорезистентность бактерий, выделенных из воды открытых водоемов. Здоровье населения и среда обитания 2015; 5 (266): 24-26.
2. Решетнева И.Т. и соавт. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края. Гигиена и санитария 2015; 2: 35-38.
3. Халиуллина С.В. и соавт. Антибиотикорезистентность современных возбудителей внебольничных бактериальных инфекций у детей. Практическая медицина 2010; 1 (40): 85-88.
4. Бехтерева М.К., Ныркова О.И., Сиземов А.Н. Кампилобактериоз. Педиатр 2012; 3(3): 102-109.
5. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового

- аналитического исследования). Педиатрическая фармакология 2007; 4(3): 16-19.
6. Горбачева Е.В. Анализ эффективности применения антимикробных препаратов при лечении сальмонеллезов у детей в дальневосточном регионе. Детские инфекции 2012; 2: 48-50.
 7. Горбачева Е.В. Региональные аспекты эффективности применения антимикробных препаратов для лечения шигеллёзов у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 1: 28-30.
 8. Кулжанова Ш.А., Туребаева Г.О. Антибиотикорезистентность шигелл на современном этапе. Наука и здравоохранение 2019; 21(1): 74-79.
 9. Лобзин Ю.В. Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2014; 3: 40-47.
 10. Егорова С.А. и соавт. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. Инфекция и иммунитет 2011; 1(4): 303-310.
 11. Руженцова Т.А. и соавт. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский совет 2016; 1: 98-101.
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. с. 299. ISBN 978-5-7508-1742-9
 13. Бехтерева М.К. и соавт. Регидратационная терапия – основа лечения острых кишечных инфекций у детей. Медицинский совет 2017; 4: 11-15.
 14. Халиуллина С.В. и соавт. Результаты многолетнего наблюдения за антибиотикочувствительностью основных возбудителей внебольничных кишечных инфекций у детей. Практическая медицина 2014; 7 (83): 80-84.
 15. Кригер Е.А. и соавт. Способы оценки типа дегидратации у детей, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 11: 20-24.
 16. Стаценко В.В. Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий рода *Campylobacter*. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(9): 61-68.
 17. Тазалова Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 3: 20-123.
 18. Никифоров В.В. Эволюция этиотропного лечения шигеллезов. Медицинский совет 2017; 4: 79-80.
 19. Ramatla T. et al. Confirmation of Antimicrobial Resistance by Using Resistance Genes of Isolated *Salmonella* spp. in Chicken Houses of North West, South Africa. *World's Veterinary Journal* 2019; 9(3):158-165.
 20. Tacconelli E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* 2017; 18: 318-327.
 21. Chung T. et al. Dissecting the molecular evolution of fluoroquinolone-resistant *Shigella sonnei*. *Nature Communications* 2019; 10.
 22. Puzari M., Sharma M., P. Chetia Emergence of antibiotic resistant *Shigella* species: A matter of concern. *Journal of Infection and Public Health* 2018; 11(4): 451-454.
 23. Cuypers P. et al. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microbial Genomics* 2018; 4(7).
 24. Ammar A.M. et al. Genotyping and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter Jejuni*: A Review. *Advances in Animal and Veterinary Sciences* 2019; 7(2): 129-136.
 25. Gregory A. Roth et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2018; 392(10159): 1736-1788.
 26. Li Liu et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 2016; 388(10063): 3027-3035.
 27. Karimi-Yazdi M. et al. High Rates of Antimicrobial Resistance and Virulence Gene Distribution Among *Shigella* spp. Isolated from Pediatric Patients in Tehran, Iran. *Infection and Drug Resistance* 2020; 13: 485-492.
 28. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME, 2018.
 29. Okorie-Kanu O. et al. Occurrence and antimicrobial resistance of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. in retail raw table eggs sold for human consumption in Enugu state, Nigeria. *Veterinary World* 2016.; 9 (11): 1312-1319.
 30. Alemu A. et al. Prevalence, associated risk factors and antimicrobial susceptibility patterns of *Shigella* infections among diarrheic pediatric population attending at Gondar town healthcare institutions, Northwest Ethiopia. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 2019; 5 (1).
 31. Black R.E., Laxminarayan R., Temmerman M., Walker N. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities /– 3rd ed.* Washington, DC: World Bank 2016; 2: 98. ISBN 978-1-4648-0368-0.
 32. Capalonga R. et al. *Salmonella* serotypes, resistance patterns, and food vehicles of salmonellosis in southern Brazil between 2007 and 2012. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2014; 8(7): 811-817.
 33. Sproston E.L. Trends in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. *Genomics* 2018; 4 (8).
 34. Zollner-Schwetz O., Krause P. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21: 744-749.

35. Tribble D.R. Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. *Military Medicine* 2017; 182: 17-25.

36. Asokan M. et al. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Medical Journal* 2019; 34(3): 184-193.

37. Williams P.C.M. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatrics and International Child Health* 2018; 38: 50-65

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Студенцова А.В.¹, Семенова Н.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Семенова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
644050, г. Омск, пр. Мира, 9, omon.omgma@gmail.com

Резюме

В данном обзоре литературы анализируется клиническая картина течения новой коронавирусной инфекции у детей от начала и на всем протяжении периода пандемии. Также описываются довольно важные аспекты в диагностике COVID-19, охватываются методы лечения детей с коронавирусной инфекцией. Освещены профилактические меры борьбы с новой инфекцией у детей с целью снижения роста заболеваемости и прекращения распространения инфекции во всем мире.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети, мультисистемный воспалительный синдром.

Пандемия COVID -19 (COronaVirus Disease 2019) началась впервые в декабре 2019 года в Китае в городе Ухань. На территории Российской Федерации коронавирусная инфекция впервые была обнаружена 31 января 2020 года сразу у двух пациентов, заболевшие – граждане Китая. Пандемия продолжается по сегодняшний день, во всем мире.

Инфицирование происходит зоонозным путем и передается от человека к человеку. После окончания симптомов коронавируса человека (HCoV) выделяются еще около одной-двух недель во внешнюю среду и могут сохраняться до 7-10 дней на таких поверхностях, как стекло, пластик и металл [12,14,24]. Тем самым наблюдается рост эпидемии еще с большей силой, но вирус можно инактивировать в течение нескольких минут с помощью этанола, перекиси водорода или же гипохлоритом натрия. На сегодняшний день профилактика распространения имеет ключевой момент в борьбе с новой инфекцией [12].

С первых дней фиксирования случаев инфицирования во всем мире исследователи отмечают, что заболеваемость у детей гораздо ниже, чем у взрослых, также ученые заметили, что заболевание имеет более легкое течение и исходы более благоприятные [6, 15, 26].

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений коронавирусной инфекции у детей для создания персонализированной системы профилактики в период пандемии и ЧС. На основании полученных данных планируется провести анализ эпидемической ситуации коронавирусной инфекции среди детского населения, выделить наиболее частые клинических проявлений у детей, сформировать профилактические мероприятия, направленные на улучшение эпидемической ситуации в мире.

Коронавирусная инфекция – это заболевание, вызванное новым РНК – коронавирусом (SARS-CoV-2 - международное научное название вируса). Michael Letko и Vincent Munster, проведя исследование,

выявили, что вирус имеет рецептор-связывающий домен (RBD), который может проникать в клетки, имеющие на своей поверхности рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (ACE2). Рецептор к ACE2 располагается на клетках тканей не только легких и кишечника, но и на тканях почек, сосудов и слизистой полости рта, поэтому SARS-CoV-2 оказывает свое воздействие на разные органы-мишени [13]. Ряд ученых считают, что высокие концентрации рецепторов ACE2 в пневмоцитах легких у детей могут оказывать защитное действие на тяжелые клинические проявления, обусловленные инфекцией SARS-CoV-2 [8]. По эпидемиологическим данным, инкубационный период у детей в среднем составляет от 4 до 7 дней. На протяжении всего периода коронавирусной инфекции отмечается ряд особенностей клинических проявлений у детей. Первые статьи ученых были о детях КНР, которые подверглись инфекции в семейных очагах. Чаще всего у них было асимптомное течение заболевания, но у некоторых детей были признаки общей интоксикации, а также встречались случаи заложенности носа, ринореи и диспепсических расстройств, единичные случаи бронхитов, но стоит заметить, что не было ни одного случая пневмонии вирусной этиологии [1].

Коронавирусная инфекция прогрессировала, изменялась и клиника течения заболевания, лихорадка у детей встречалась в 40-56% случаев [4, 7, 20, 23], кашель у каждого второго [4, 16, 20], в 40% случаях отмечалась боль в горле/фарингит [16], легкая диарея [4, 5, 10], коинфекции (грипп А и В, M. pneumoniae, RSV, RV и т.д.) [22,27], но асимптомное течение заболевания встречается довольно-таки часто. К редко встречающимся симптомам у детей относят свистящее дыхание [11, 23], ринорею [7, 16], а также головную боль, недомогания и миалгии [7, 10]. Патогномоничный симптом аносмии у детей не встречается (в отличие от взрослых). В Испании и США у детей был об-

наружен симптом, который не встречался у взрослых: «ковидные» пальцы, внешний вид которых напоминает отмороженные пальцы, для них характерна болезненность, но любопытен тот факт, что иные часто встречаемые симптомы при этом не обнаруживаются. В свою очередь, в Италии у пациентов всех возрастов описывают папуловезикулезную сыпь, которая характерна для ветряной оспы [18]. Таким образом, врачи заметили, что у детей имеются часто встречаемые симптомы, но проявляются они реже, чем у взрослых, однако у детей выделяют и редкие признаки, также подчеркивают отдельные симптомы у взрослых, которые не были описаны у детей, и наоборот.

На данный момент в мире различают четыре степени тяжести, к которым относится легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая степень. Распределение больных детей происходит также по тяжести течения: на легкую степень приходится 69 % заболевших детей, на среднюю и тяжелую – 26 %, критическая форма (мультисистемный воспалительный синдром, «цитокиновый шторм», Кавасаки-подобный синдром) составляет 4,9 %. По последней 8.1 версии временных методических рекомендаций, легкой форме соответствует наличие температуры тела менее 38,5 °С, при этом должна отсутствовать одышка в покое, но допустимо ее появление при физической нагрузке, сатурация должна составлять $SpO_2 > 95\%$. В то же время повышение температуры выше 38,5 °С относится уже к средней форме, при которой также должна отсутствовать одышка в покое, но присутствовать во время крика, плача, а также физической нагрузке, сатурация при данной форме равна 95% или меньше данного значения. Появление чувства нехватки воздуха, а также стеснения в груди, одышки, тахипноэ, цианоза или акроцианоза, фигурирует и $SpO_2 \leq 93\%$, то такая клиническая картина приравнивается к тяжелой форме COVID-19 у ребенка [29]. О критической форме бо-

лезни как о мультисистемном воспалительном синдроме или же Кавасаки подобном синдроме впервые заявили в Великобритании в конце апреля, был разослан позиционный документ [19], в его содержании Общество педиатров-интенсивистов информирует врачей педиатров, а также родителей о небольшом росте числа случаев критического заболевания детей с необычной клинической картиной. Многие из этих детей дали положительный результат на COVID-19, а некоторые - нет. В извещении говорилось: «Эти случаи имеют общие пересекающиеся признаки синдрома токсического шока и атипичной болезни Кавасаки с параметрами крови, соответствующей тяжелой форме заболевания COVID-19 у детей. Боль в животе и желудочно-кишечные симптомы были общей чертой, как и сердечное воспаление». У данных пациентов были выявлены высокий уровень СРБ, прокальцитонина, СОЭ и ферритина, а также тропонина и proBNP, которые свидетельствуют о воспалительном процессе в миокарде, также были обнаружены изменения в коронарных артериях в соответствии с болезнью Кавасаки. Одним из главных клинических симптомов «цитокинового шторма» является фебрильная лихорадка, которая в некоторых ситуациях сохранялась до двух недель с начала заболевания или имела тенденцию возвращения после «светлого» промежутка. Также для детского мультисистемного воспалительного синдрома характерна отечность дистальных отделов верхних и нижних конечностей, лимфаденопатия, пятнисто-папулезная сыпь, поражение органа зрения, которое может быть в виде конъюнктивита или же склерита. [3]

Главной причиной смерти при мультисистемном воспалительном синдроме является дыхательная недостаточность, которая развивается у половины пациентов и проявляется одышкой, цианозом и втяжением межреберных мышц.

Диагноз коронавирусной инфекции у ребенка выставляется на основании не только эпидемиологического анамнеза и

жалоб пациента, но и должен быть подтвержден на основании лабораторно-инструментальных исследований. Так как ВОЗ определены четыре степени тяжести COVID-19, каждая из них имеет свою лабораторную картину. Если в ОАК все показатели в пределах нормы или же есть умеренная лейкопения/лимфопения (очень редко), то данный анализ свидетельствует о бессимптомном течении или легкой форме COVID-19 у ребенка, при средней форме умеренная лейкопения/лимфопения встречается гораздо чаще. Обнаружение лейкоцитоза/лейкопении и лимфопении доказывает тяжелую форму, а вот увеличение показателя СОЭ, тромбоцитоз/тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, заставляет задуматься о критической форме коронавируса у ребенка. Биохимический анализ крови тоже несет большую информативность в диагностике, обращают внимание на уровень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина – в пределах нормы при бессимптомной и легкой форме, могут быть умеренно повышены при средней и повышены при тяжелой. Для тяжелой формы также характерно повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений (могут быть в пределах двух норм). Синдром мультисистемного воспаления ярко отражается в биохимическом анализе: повышен уровень СРБ более 100 мг/л, ферритина ≥ 500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови > 2 норм, уровня ИЛ6 крови; гипоальбуминемия; повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МВ фракции > 2 норм указывают на повреждение миокарда. Возможно повышение ПКТ крови > 2 нг/мл. По результатам коагулограммы высокий уровень D-димера крови и фибриногена говорят о тяжелой форме, а вот повышение их больше двух норм о критической [3].

Кроме общей лабораторной диагностики, есть этиологическая, которая включает в себя несколько методов исследования: 1) МАНК для выявления РНК SARS-CoV-2, 2) иммунохроматографический метод выявляет антиген SARS-CoV-2, 3) иммунохимический для

определения иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S) [29].

Инструментальная диагностика играет важную роль в постановке диагноза коронавирусной инфекции, например, для определения той или иной формы используют данные пульсоксиметрии, которые были описаны ранее. При подозрении на коронавирусную инфекцию необходимо провести рентгенографию или же компьютерную томографию органов грудной клетки. Рентгенография является менее чувствительным методом по сравнению с КТ и используется только при отсутствии возможности проведения КТ [2, 9].

Отсутствие изменений на КТ не исключает коронавирусную инфекцию, были случаи, когда лабораторным методом инфекция подтверждалась, а инструментальным нет, и наоборот, так как на начальных стадиях (1-5 день) результаты КТ могут быть негативны. Рентгенологи выделяют следующие признаки при COVID-19: множественные, чаще двухсторонние субплевральные/в глубине легочной ткани участки уплотнения легочной ткани, называемые «матовое стекло», симптом «булыжная мостовая», который может переходить при положительной динамике в картину по типу «Атолл», сочетание участка уплотнения по типу «матового стекла» с участком уплотнения, на фоне которого видны только просветы бронхов и невозможно увидеть сосуды и стенки бронхов – этот признак называют консолидацией [28]. Также в качестве дополнительных методов инструментальной диагностики используют УЗИ легких, ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ. На протяжении всей пандемии менялось мнение о лечении новой коронавирусной инфекции, свою доказательную базу имели только несколько препаратов ремдесивир [17, 21], комбинация лопинавира/ритонавира [17] и гидроксихлорохин [25]. Но и эти препараты из рекомендаций ВОЗ описывают препараты

ИФН-а, которые можно использовать в качестве противовирусной терапии у детей с легкой и среднетяжелой степенью тяжести, при тяжелой рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулинов. С 6 лет возможно применение препарата умифеновир, но доказательной базы применения этого препарат нет. Если у ребенка наблюдается присоединение бактериальной инфекции. В среднем дети выздоравливают в течение 1-2 недель. В качестве симптоматической терапии при лихорадке использую парацетамол в дозировке, соответствующей возрасту.

В связи с увеличением подтвержденных случаев коронавирусной инфекции у детей и тяжелой эпидемиологической обстановкой на территории Российской Федерации были разработан ряд профилактических мероприятий среди населения:

1. специфическая профилактика (вакцинация) – не проводится лицам до 18 лет и старше 60 лет (так как отсутствуют данные об эффективности и безопасности),
2. неспецифическая профилактика направлена на предотвращение распро-

странения инфекции (были введены карантин, благодаря которому вышли на плато с июня по сентябрь 2020 года, социальное дистанцирование, разработаны группы мероприятий по дезинфекции и личной гигиене, также ведется активное гигиеническое образование населения и обучение их навыкам здоровьесбережения в условиях пандемии). Также для предотвращения микст-инфекции необходимо продолжить ставить прививки детям с учетом национального календаря. [30].

Проанализировав данную информацию, можно с уверенностью сказать, что медицинское сообщество научилось за такой короткий промежуток времени диагностировать данное заболевание. Проводится большая работа в отношении новых способов лечения и вакцинопрофилактики. Необходимо помнить, что не всё зависит от медицинских сотрудников. Каждый человек является хранителем своего здоровья, поэтому необходимо полное соблюдение всех специфических и неспецифических мер профилактики среди как взрослого, так и детского населения нашей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция у детей (состояние на февраль 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 7–11.
2. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85–94.
3. Александрович Ю.С. и соавт. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология 2020; 17(3): 187–212.
4. Cai J., J. Xu, D. Lin A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features 2020.
5. Cao Q, Chen Y., I.Chen SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc 2020; 119(3): 670–673.
6. Chan J., Yuan S., Kok K. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet-2020; 395: 514–523.
7. Chen Z., Fu J., Shu Q. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. 2020: 1–7.
8. Cristiani L., Mancino E., Matera L. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Manci Eur Respir J. 2020; 55 (4).
9. Davies N.G., Klepac P., Liu Y. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med.; 2020.
10. Dong Y., Mo X., Hu Y. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients with 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics; 2020.
11. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708–1720.

12. Kampf G., Todt D., Pfaender S. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.*
13. Letko M., Marzi A. Munster Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 562–569.
14. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
15. Liu W., Zhang Q., Chen J. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020.
16. Lu X., Zhang Z, Du H. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665.
17. Martinez M.A. Genovese G., Fabbrocini G. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64 (5).
18. Marzano A.V. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020.
19. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease [updated April 27, 2020; cited June 29, 2020].
20. Qiu H., Wu J., Hong L. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
21. Sheahan T.P. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 222.
22. Tagarro A., Epalza C., Santos. M. Screening and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020.
23. Wei M. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323(13): 1313–1314.
24. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance; 2020.
25. Yao X. In Vitro Antiviral activity and projection of optimized dosing design of Hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9.
26. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020; 41:145–151.
27. Zheng F. Clinical characteristics of children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020; 40 (2): 275–280.
28. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 7; 2020.
29. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 8.1; 2020.
30. Национальный календарь профилактических прививок; 2017.

ВЛИЯНИЕ АРТ-ТЕРАПИИ (ПЕСОЧНОЙ АНИМАЦИИ) НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Федорова М.Д.¹, Семенова Н.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Семенова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
644050, г. Омск, пр. Мира, 9, omn.omgma@gmail.com

Резюме

Арт-терапия используется в педагогике и медицине достаточно давно. Одним из видов такой терапии является песочная анимация. Данный вид терапии положительно влияет на психическое состояние ребенка, на его образование и культурное развитие. Песочная анимация помогает в реабилитации после чрезвычайных ситуаций, где оказывает не только психологическую помощь, но и помогает в диагностике состояния.

Ключевые слова: песочная анимация, арт-терапия, песочная терапия.

Арт-терапия в последнее время стала достаточно популярным компонентом в комплексном лечении. Стоит отметить, что здоровые дети все чаще проявляют тревожность и агрессию к окружающему миру, поэтому необходимо создавать новые эффективные методы и технологии, которые бы способствовали стабилизации нервно-психического, психоэмоционального состояния детей [20].

В последнее время популярным стало рисование песком. Сейчас в большинстве случаев его используют как развлечение. Однако такой метод арт-терапии был бы эффективен в коррекционных учреждениях как терапия и как профилактика, а также как развивающая методика в детских дошкольных учреждениях, как лечение эмоционального напряжения, стресса во время и после чрезвычайных ситуаций. В отличие от взрослых, дети не проинформированы, как действовать в той или иной экстренной ситуации, поэтому у ребенка во время и после чрезвычайных ситуаций возникают острые реакции, которые хоть и схожи со взрослыми переживаниями, но переживаются сильнее. Поэтому арт-терапию можно использовать при различных заболеваниях, сложностях - ведь было доказано, что при использовании арт-терапии наблюдается положительная динамика у детей с нарушениями психического здоровья.

Цель - используя отечественную и зарубежную литературу, оценить влияние арт-терапии на сохранение психического здоровья, на коррекцию нарушений здоровья, на реабилитацию после чрезвычайных ситуаций у детей дошкольного и раннего школьного возраста (на примере использования песочной анимации).

Слово «терапия» в переводе с греческого означает «уход», «лечение» [26]. Арт-терапия – это направление в психотерапии и психологической коррекции, основанное на искусстве и творчестве; лечение приобщением к искусству [25]. Научным основанием арт-терапии являются психологические концепции и теории: 1) фрейдовская теория бессознательного, 2)

мысли Юнга о персональных и универсальных символах [3].

Положительные результаты арт-терапии отмечаются в работе с социальными группами, находящимися в зоне риска, - инвалидами, неблагополучными семьями, людьми, страдающими алкоголизмом и/или наркоманией [5].

Успешно провел в этом направлении эксперимент В. Борисов в учреждениях для несовершеннолетних правонарушителей. Целью эксперимента было достичь социального развития личности и социализации данного контингента через художественную и творческую деятельность [22].

Также доказательством эффективности арт-терапии могут послужить зарубежные исследования. Так, внедрение рисунка или других форм искусства в уход за детьми с онкологическими заболеваниями, показало, что подобные мероприятия могут помочь в повышении качества жизни пациентов. У детей, которые занимались арт-терапией, получалось лучше выражать свои эмоции [30]. Кафедра медицинской онкологии Университета Акдениз провела исследование на взрослых онкологических больных, получавших химиотерапию. Результаты исследования показали, что арт-терапия в виде живописи улучшает качество жизни и снижает депрессию у таких онкологических больных [28].

Результаты исследования, где в рандомизированной контролируемой группе с расстройством личности была назначена еженедельная арт-терапия, - она уменьшила патологию и дезадаптивные режимы, но и помогла пациентам развивать позитивные мысли, которые указывают на улучшение психического здоровья и повышение самоконтроля [29]. Было проведено шесть контролируемых исследований арт-терапии при психологических травмах. У половины участвующих групп были значительные улучшения психологического состояния, а в одной группе даже наблюдалось снижение депрессии [31].

Инсульт остается частой причиной инвалидизации взрослых. Реабилитация больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, должна начинаться уже в остром периоде [30]. Исследования показали, что использование арт-терапии при реабилитации больного в остром периоде эффективно. Арт-терапия стимулирует процессы нейропластичности головного мозга [26].

Плюсы применения арт-терапии: а) терапия может использоваться в лечении любого человека, б) творческое самовыражение – положительные эмоции, проявление активности, в) арт-терапия помогает взаимодействовать на невербальном уровне [18], г) проведенные исследования не выявили преимуществ эффективности тех или иных приемов арт-терапии [27].

Согласно Жану Пиаже, игра – это основной способ развития детей в дошкольном возрасте [23]. У детей игра и жизнь имеют почти одинаковое значение, соответственно, в процессе песочной терапии происходит перенос опыта с игры в реальность [6]. Польза игры в песок: развивает мелкую моторику, дает место для проявления воображения, помогает контролировать механизмы мышления, учит правильно выражать свои мысли, отвечать за свои поступки и действия [18]. У песочной терапии можно выделить два главных эффекта - это положительное влияние на психоэмоциональное состояние и улучшение процесса развития ребенка [4]. В период адаптации ребенка к жизни в детском саду игра-обучение в песке способствует решению следующих задач: а) доверие между воспитателем и ребенком, б) снижение психологического напряжения как у ребенка, так и у воспитателя, в) освоение ребенком норм и правил поведения в коллективе [2].

Песочная анимация – это объединение песочной терапии с рисованием. В данном методе акцент ставится на рисовании с помощью песка на специальном световом столе [14].

В настоящее время песочная анимация может быть использована для следующих общеоздоровительных целей: привести в норму эмоциональный фон, укрепить психическое здоровье ребенка путем создания безопасного, удобного рабочего места для творчества, помочь ощутить чувство расслабленности и комфорта, [19] развить речь через повышение тактильной чувствительности, работать над избавлением от страхов [11].

По результатам исследования были сделаны выводы, что дети, занимающиеся рисованием, эмоционально более уравновешены. Песок помогает ребенку расслабиться, снимает нервное напряжение, снижается агрессивность [24]. Рисование на песке рекомендовано гиперактивным детям, так как ребенок успокаивается, часть своей «лишней» энергии оставляет на рисунке [8].

В воспитательных целях песочная анимация позволяет объединить обучение и воспитательный процесс - прививаются навыки социального общения, умения работать в коллективе и доброжелательно относиться друг к другу, вырабатывается позитивное отношение к себе и к окружающим, у детей появляется возможность стать самостоятельными [10]. Песочная анимация может не только профилактировать некоторые психические нарушения, но и помогать в восстановлении после чрезвычайных ситуаций. Дети зачастую свои эмоции, страхи передать не могут, но поделиться этим хотят. Рисование песком дает возможность детям, не способным вербально описать свое состояние, посредством образов выразить неосознаваемые потребности, влечение, внутренние конфликты, страхи, защитные реакции ребенка [27]. Научно-педагогические цели арт-терапии - привить аккуратность, умение работать над ошибками, научить основам художественной грамотности, практическим навыкам, приемам создания песочной картины и песочной анимации, творчески использовать полученные умения и навыки [10]. Работа с песком показана детям с задержками развития, так как

идет стимуляция развития мышления и речи ребенка [17]. Развитие пространственных представлений происходит за счет ориентации на рабочем месте (световом столе). Речевое развитие происходит за счет сюжета, на котором строится занятие, дети активно привлекаются к его сочинению и повествованию [1].

Арт-терапия используется с целью развить фантазию, воображение, любознательность, выполнение точных мелких движений, ловкость, длительное концентрирование внимания [7].

Использование песочной анимации в педагогической практике для развития мелкой моторики представляет собой учебно-воспитательный процесс, который построен на следующих принципах: а) доступности, б) систематичности, в) индивидуальности, г) последовательности, д) обогащении предметно-пространственной развивающей среды [13].

Арт-терапевтические занятия можно рассматривать как одну из инновационных форм работ с людьми, имеющими отклонения в поведении. Занятия арт-терапией помогают таким людям повысить

личностную ценность, обрести уверенность в себе, создать благоприятные условия для развития способности к саморегуляции своего поведения, предпосылки для регуляции эмоциональных состояний и реакций, оказывают влияние на осознание человеком своих чувств, переживаний, помогают дисциплинировать и дают выход агрессивным эмоциям. При развитии мелкой моторики, за счет большого количества рецепторов, будет происходить интенсивное развитие обоих полушарий головного мозга. Песочная анимация, как и любая другая арт-терапия, является одним из лучших методов в реабилитации психического состояния ребенка после чрезвычайных ситуаций и ситуаций, которые вызвали у ребенка сильный стресс.

В целях профилактики эмоциональной неустойчивости и агрессии, развития мелкой моторики, речевых и письменных навыков, реабилитации после стрессовых чрезвычайных ситуаций рекомендуют введение в дошкольное образовательные учреждения песочной анимации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко С.С. Творческо-исследовательский проект «Волшебный мир в песочнице» для детей среднего и старшего дошкольного возраста г. Выборга; 2015.
2. Бачурихина А.С. Песочная терапия как средство успешной социализации и адаптации ребенка к условиям детского сада; 2016. с. 308-313.
3. Бойко О.А. Философско-антропологические концепции З. Фрейда и К.Г. Юнга: взаимовлияние и сравнительный анализ. Журнал Булгарские чтения 2010. с. 354-360.
4. Грабенко Т.Н., Зинкевич-Евстигнеева Т.Д. Коррекционные, развивающие и адаптирующие игры. СПб: Детство-Пресс; 2002.
5. Ерюкова В.А. Применение арт-терапевтических технологий в работе социального педагога с детьми и подростками, оказавшимися в сложной жизненной ситуации, находящимся в государственных учреждениях. Педагогическое мастерство и педагогические технологии. Чебоксары: Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс»; 2017. с. 228-234.
6. Захарова Т.Н. Механизмы и условия формирования социальной компетентности дошкольников. Ярославский педагогический вестник 2011; 2: 113-117.
7. Зейц М. Пишем и рисуем на песке. Настольная песочница. М.: ИНТ; 2010. с. 94.
8. Зинкевич-Евстигнеева Т.Д., Грабенко Т.Н. Чудеса на песке. Практикум по песочной терапии. СПб.: Речь; 2010. с. 340.
9. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии. Нервные болезни 2014; 1: 22-25.
10. Капич Н.И. Создание условий для развития тактильной чувствительности и исследовательских навыков у детей дошкольного возраста средствами песочной терапии.
11. Киселева М.В. Арт-терапия в работе с детьми: руководство для детских психологов, педагогов, врачей и специалистов, работающих с детьми. СПб: Речь; 2006. с. 160.
12. Завалий Л.Б., Линьков В.В., Точенов М.Ю., Завалий Я.П. Клиническая характеристика

- инсультов при сахарном диабете II типа. Врач-аспирант 2014.; 1 (62):16–168.
13. Котлованова О.В. Развитие мелкой моторики детей дошкольного возраста средствами песочной анимации. Вестник челябинского государственного педагогического университета 2018: 102-109.
 14. Котлованова О.В., Малинина Е.В. Опыт применения песочной арт-терапии у детей с аутизмом. Аутизм и нарушения развития 2015; 2 (47): 53–59.
 15. Кулыгина Е.В., Челышева И.А. Арт-терапия в восстановлении больных перенесенного ишемического инсульта. Сборник трудов конференции «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» 2016: 120-121.
 16. Линьков В.В., Завалий Л.Б., Гагарина Е.С. Инсульт при сахарном диабете II типа 2015. с. 16.
 17. Лямина Л.В. «Песочное рисование» как средство развитие тактильно – кинестетического восприятия у дошкольников с ОВЗ. СПб.; 2004.
 18. Мошкова Е.В. Дополнительная общеобразовательная программа «Веселый Любознайка» социально-педагогической направленности. Дмитровград; 2018. с.10.
 19. Пахальян В.Э. Психопрофилактика в образовании. Вопросы психологии 2002; 1: 38–44.
 20. Пермякова М.Е. Психологические аспекты трудностей учения в школе. Екатеринбург; 2015. с.24-25
 21. Письмо Минобразования РФ от 17.02.2004 № 14-51-36/13 Об использовании программ индивидуального адаптивного развития при подготовке детей к школе.
 22. Попов Т. Применение Арт-терапии в социальной сфере. Вестник Восточно-Сибирской открытой академии 2013; 7: 11.
 23. Сакович Н.А. Технология игры в песок. Игры на мосту. СПб.: Речь; 2006. с.176.
 24. Сапова Е.С. Песочная анимация. Программа внеурочной деятельности 1-4 классы. Рязань; 2017. с. 3-5.
 25. Смоленко Е.Д., Дударев А.Н. Эрготерапия и физическая реабилитация в психиатрии: курс лекций. Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова»; 2009. с. 159.
 26. Толковый словарь русского языка / под ред. Д. Н. Ушакова. М.: ТЕРРА,;Книжный клуб, 2007.
 27. Шленков А.В. Возможности метода арт-терапии при оказании психологической помощи детям, пережившим чрезвычайные ситуации. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. СПб.: Санкт-Петербургский университет Государственной противопожарной службы МЧС России; 2016. с. 98.
 28. Bozcuk H.A. comparative study of art therapy in cancer patients receiving chemotherapy and improvement in quality of life by watercolor painting Antalya, Turkey.
 29. DePaul University (Rosalind Franklin University of Medicine and Science Campus), North Chicago, IL, United States. The Efficacy of Art Therapy in Pediatric Oncology Patients: An Integrative Literature Review. Aguilar BA1. J. Pediatr Nurs. 2017 Sep - Oct; 36: 173-178. doi: 10.1016/j.pedn.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30.
 30. Foundation Centre 45, Arq Research Program, Diemen and Phoenix, ProPersona, Wolfheze, the Netherlands k. schouten. The effectiveness of art therapy in the treatment of traumatized adults: a systematic review on art therapy and trauma. Foundation Centre '45, Arq Research Program, the Netherlands.Trauma Violence Abuse. 2015 Apr; 16 (2): 220-8. doi: 10.1177/1524838014555032. Epub 2014 Nov 16.
 31. GGNet, Centre for Mental Health, Scelta, Expert Centre for Personality Disorders, Apeldoorn, Warnsveld, The Netherlands. Efficacy of Art Therapy in Individuals with Personality Disorders Cluster B/C: A Randomized Controlled Trial. J. Pers Disord. 2018; 32 (4): 527-542.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Жаркова Ю.В.¹, Гудинова Ж.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Гудинова Жанна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644050, г. Омск, пр. Мира, 9, gigiena@omsk-osma.ru

Резюме

На сегодняшний момент до конца не систематизированы данные по референтным интервалам температуры человека, для анализа как паталогических процессов, так и нормального отклонения. Для рассмотрения данного вопроса обобщена терминология из различных источников. Представлена разница между температурой тела и кожи. В ходе литературного поиска среди отечественных и зарубежных научных публикаций выделены и подробно рассмотрены зависимости температуры кожи и/или тела от пола, возраста, расы, циркадных ритмов, физической активности, телосложения. Сделаны выводы о более широком диапазоне нормальной температуры тела человека с учетом рассмотренных зависимостей. Это говорит о том, что до сих пор диапазоны нормальной температуры тела человека в разных ее точках остаются неопределенными и имеется возможность для дальнейшего исследования и создания единой методики измерения температуры тела.

Ключевые слова: температура тела, температура кожи, термопортрет, средняя температура, диапазоны температуры, референтная температура.

Мониторинг температуры тела является наиболее простым и доступным методом контроля состояния и диагностики инфекционных и воспалительных процессов в организме человека. Однако для дифференциальной диагностики необходимо достаточно точно знать температурные диапазоны тела человека.

Кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков Омского государственного медицинского университета с 2018 года ведутся исследования в области закаливания человека [4], где в ходе изучения закаленности детей дошкольного возраста выявилась, в частности, проблема отсутствия современных референтных значений температуры тела человека и затруднения подготовки данных для анализа. Поэтому была поставлена задача проведения обзора литературы с поиском ответов на вопросы: «Каков референтный интервал температуры тела человека и какие значения указывают на начало патологического процесса?»

Этот вопрос сейчас имеет не только научную, но и практическую значимость – с началом текущей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 и повсеместного использования термометрии как способов контроля здоровья людей. На сегодняшний момент нет ни одного человека, который бы при измерении температуры тела не волновался даже при небольшом отклонении, превышении температуры тела значения 36,6°C. В рамках профилактических мер по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) во всех организациях, работающих в обычном режиме, проводится «входной фильтр» с проведением контроля температуры тела. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендует не допускать лиц с повышенной температурой тела и/или с признаками респираторного заболевания до рабочих мест [8]. Работодателям необходимо соблюдать полноту этих рекомендаций, учитывая широкий диапазон нормальной температуры тела человека, а также состояние здоровья сотрудника. То есть уже при 37°C могут быть при-

няты меры ограничительного и/или медицинского характера. Но верно ли это с теоретической точки зрения? Есть ли точно установленные диапазоны нормальной температуры тела? Какие факторы влияют на температуру тела? С целью выяснения этих вопросов был проведен анализ литературы.

Терминология. В научной литературе используется множество терминов, не всегда корректных, их необходимо систематизировать. Выделяют два основных типа температур: 1) температура тела и 2) температура кожи. У каждого типа есть свои термины-синонимы, которые часто неверно употребляют, рассмотрим каждые из них. Так, например, «температура тела», «температура ядра», «внутренняя температура», «центральная температура» – они означают температуру внутренних органов человека. В то же время «температура кожи» и «температура оболочки» включают в себя температуру кожи, подкожной жировой клетчатки и поверхностных мышц. Также дополнительно выделяют «локальную температуру» – величина измерений на конкретных точках тела (в подмышечной впадине, на ладонных поверхностях рук и так далее). Используется также термин «средняя температура кожи» – это величина, получаемая при расчете по формуле Вите (1) с учетом удельного веса соответствующей поверхности. Измерения средней температуры кожи проводят в 7 стандартных участках: в области лба, стопы, голени и бедра, груди, плеча, спины и кисти [1].

$$T = 0,07 T_{\text{стопы}} + 0,32 T_{\text{ноги}} + 0,18 T_{\text{груди}} + 0,17 T_{\text{спины}} + 0,14 T_{\text{плеча}} + 0,05 T_{\text{кисти}} + 0,71 T_{\text{лба}} \cdot (1)$$

Следующее понятие – «температурная схема человека» (синоним «термопортрет человека») – это индивидуальное распределение показателей температуры по поверхности кожи и разным органам. У каждого человека она индивидуальна, при нормальных условиях относительно постоянна [14]. Возможные варианты термопортрета человека приведены на рис. 1-2.

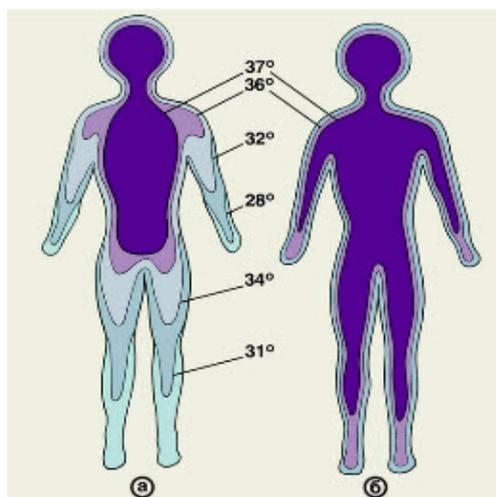


Рисунок 1. Температурная схема тела человека в условиях а) холода и б) тепла



Рис. 2. Температура ядра и оболочки.

При изучении температуры кожи человека на разных участках тела важно понятие «кожно-температурный коэффициент» – это градиент температуры, отражающий разность температуры кожи, измеренной над подвздошной (или подмышечной) артерией и 1-м пальцем стопы или 4-м пальцем кисти. В норме его величина составляет 3,8–4,0°C для верхних конечностей и 4,9–5,02°C для нижних конечностей. В случае патологии, например, при ухудшении кровотока конечности, градиент возрастает [1]. Значения температуры тела человека. Во всех изученных материалах из учебной медицинской литературы по нормальной физиологии авторы сходятся на мнении стабильной температуры тела, которая равна 37,0°C и поддерживается на постоянном уровне [1, 3, 6, 10, 14, 15], изменяясь на $\pm 0,6^\circ\text{C}$ на протяжении суток [6, 15], изменяясь на $\pm 1,0^\circ\text{C}$ [1, 10, 14, 16] в зависимости от циркадного ритма. Отмечено, что разбег $\pm 1,0^\circ\text{C}$ встречался в отечественной литературе (до 2010 года), зарубежные авторы (позже 2010 года) приводят разбег $\pm 0,6^\circ\text{C}$.

Температура в подмышечной впадине равна 36,0–36,9°C [1,5], 36,0–37,0°C [10].

При термометрии в подмышечной впадине, при плотно прижатой руке к грудной клетке, показатели приближены к внутренней температуре тела [16]. Средняя температура кожи в комфортных температурных условиях составляет 33,0–34,0°C [1, 10, 16], 33,0–35,0°C [13]. В ходе литературного поиска среди научных электронных публикаций за последнее десятилетие по тематике можно выделить следующие направления исследований зависимости температуры кожи и/или тела от:

- возраста [2, 7, 11, 18];
- пола [2, 7, 12, 18, 20, 24, 25, 30];
- расы [9, 25];
- циркадных ритмов [12, 17, 23, 28, 29];
- физической активности [24, 30];
- телосложения [2, 19, 20, 22, 31].

В обзорах раннего периода эти зависимости также прослеживаются [21, 26, 27]. Из-за отсутствия единых точек измерения температуры тела и/или кожи усложняется подготовка данных к выборке и анализу значений различных направлений. Все исследования проводились при разной температуре помеще-

ния от 20–30°C разными приборами измерения (с учетом и без учета погрешности).

Возраст и температура тела. Однако в результате анализа можно выявить следующие закономерности, связанные с возрастом человека: температура кожи ребенка несколько выше температуры взрослого человека. С возрастом температура кожи снижается, индивидуальный разброс у детей 8–10 лет составляет 26,0–35,0°C, у взрослых 22–32 года 29,5–33,0°C (измерения проводились на груди и спине) [2].

Многолетние исследования Т.С. Прониной также свидетельствуют о высокой температуре детей, где индивидуальный разброс температуры кожи плеча составляет у детей 8–9 лет 29,1–37,2°C, у взрослых людей 20–23 лет 30,1–36,7°C [11].

В кандидатской диссертации Е.А. Майоровой установлена среднесуточная температура для возраста 18–31 год на уровне третьего межреберья по средней подмышечной линии - 35,91±0,58°C, максимальная суточная - 37,04±0,38°C, наименьшая на уровне голени - 33,44±0,98°C [7].

В исследовании F. Oguz температура тела здоровых детей от 0 до 18 лет в зависимости от возраста не менялась, измерения проводились в подмышечной впадине и барабанной перепонке. Установлены следующие диапазоны температуры тела в подмышечной впадине в возрасте 0–3 лет (35,0–37,3°C), 4–9 лет (35,0–37,6°C), 10–18 лет (35,0–37,6°C). На барабанной перепонке в возрасте 0–3 лет (35,6–37,8°C), 4–9 лет (35,15–37,85°C), 10–18 лет (35,4–37,9°C) [18]. Таким образом, даже температура 37,8 °C в подмышечной впадине ребенка в возрасте до 3 лет не является признаком болезни. Это важно, на наш взгляд, с практической точки зрения: 37 градусов не является поводом обращения за медпомощью, недопуска в детское учреждения или просто причиной для беспокойства.

Пол и температура тела. Закономерность, связанная с полом человека,

наблюдаются в многолетнем исследовании по физиологии Т.С. Прониной: у девочек от 8 до 17 лет средняя температура (мезор) кожи плеча выше, чем у мальчиков данной возрастной группы; у взрослых людей 20–22 лет мезор выше у юношей [12].

В ряде исследований достоверных различий связанных с полом нет, так в одномоментном исследовании Р.С. Андреева при измерении температуры кожи спины и груди у детей 8–10 лет достоверных различий по полу не установлено [2]. В исследовании Е.А. Майоровой для возраста 18–31 лет среднесуточная температура кожи мужчин и женщин достоверно не отличается [7]. В работе F. Oguz статистических различий у мальчиков и девочек тимпанальных и аксиллярных температур нет [18]. Гендерные различия также не установлены в работе P. Shilco, Y. Roitblat [24,30]. У женщин средняя внутренняя температура тела выше, чем у мужчин ($p < 0,0001$) [20,25].

Раса и температура тела. Одномоментное исследование в зависимости от расовой принадлежности и температуры кожи Н.В. Пац проводилось в трех точках (на лбу — на 3–4 см от средней линии, на груди — на уровне четвертого межреберья, на плече — на середине средней линии по наружной поверхности), установлено, что у представителей негроидной расы температура выше, чем у представителей европеоидной расы [9]. Статистическая достоверность в статье не указывается. В когортном исследовании Z. Obermeyer температура тела выше у афроамериканских женщин, чем у представителей мужского пола европеоидной расы ($p < 0,001$) [25].

Биологические часы и температура тела. Достоверно доказано влияние хронотипа человека на показатели температуры тела человека в исследовании А. В. Янцева, в котором приняли участие 200 человек в возрасте 25–46 лет (100 человек с хронотипом «сова», 100 человек с хронотипом «жаворонок»), точка измерения

не уточнена. Утренняя температура «жаворонков» составляет $36,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$, у «сов» - $36,4 \pm 0,21^\circ\text{C}$ [17].

C. Harding установил, что в течение дня средняя температура тела имела устойчивый цикл, достигая минимума в 6:00-8:00 и максимума в 18:00-20:00. В разные дни недели этот суточный цикл практически не менялся [29]. Температура тела имеет приблизительно 24-часовой ритм, циркадный ритм температуры кожи обладает индивидуальными, возрастными и половыми особенностями [23, 28, 29]. Возрастная динамика мезора в период полового созревания отражает процесс становления терморегуляции организма и имеет волновой характер. Первый максимум температур наблюдается в возрасте 10–11 лет, второй в 14–15 лет. Амплитуда циркадного ритма температур достоверно больше у мальчиков, чем у девочек и не отличается у взрослых [12].

В проспективном исследовании P. Shilco, Y. Roitblat на здоровых добровольцах 15–18 лет установлена следующая закономерность - температура поверхности кожи может варьировать в пределах $4,5 \pm 1,1^\circ\text{C}$ при нормальной комнатной температуре только из-за перераспределения крови в организме, связанного с изменением положения тела. Измерения проводились на кончиках средних пальцев рук и кончиках первых пальцев ног [24, 30].

Избыток массы и температура тела. Многие исследования подтверждают гипотезу о влиянии избыточной массы тела на изменения температуры кожи и отсутствии влияния на внутреннюю температуру. Так, в исследовании M. Chudecka установлено, что температура тела не различалась у обследуемых женщин с ожирением и нормальной массой тела, в то же время температура кожи большинства поверхностей тела была ниже у субъектов с ожирением [19]. Аналогичные результаты получены в работе E.V. Neves, где температура кожи ниже у обеих полов группы с высоким содержанием жира в организме в области туловища,

верхних и нижних конечностях [22]. Клинические испытания M. J. Heikens и M.E. Hoffmann подтверждают, что ожирение не влияет на изменение внутренней температуры тела человека [20, 31].

В результате проведенного обзора литературы установлено, что нормальная температура тела имеет более широкий диапазон, чем $36,0-37,0^\circ\text{C}$, о которых сообщается в медицинской литературе. Можно сделать вывод, что температура тела и/или кожи не является постоянной величиной и варьируется в течение суток в зависимости от циркадного ритма и хронотипа человека, который имеет свои индивидуальные черты.

Обобщив выводы исследователей, можно с уверенностью сказать, что температура тела и/или кожи детей выше, чем у взрослых – примерные референтные интервалы здорового человека до 18 лет: в подмышечной впадине ($35,0-37,6^\circ\text{C}$), температура плеча ($29,1-37,2^\circ\text{C}$), температура груди и спины ($26,0-35,0^\circ\text{C}$). Люди старше 18 лет: в подмышечной впадине ($35,4-37,4^\circ\text{C}$), температура плеча ($30,1-36,7^\circ\text{C}$), температура груди и спины ($29,5-33,0^\circ\text{C}$).

Индивидуальность термопортрета также определяется и расой: у представителей негроидной расы температура тела выше, чем у европеоидной. Температура кожи не зависит от пола - это подтверждает большинство исследований. Вероятно, полученная зависимость в некоторых исследованиях может быть связана с другими факторами - избыточная масса тела, которая свидетельствует о снижении показателей температуры кожи, в то же время внутренняя температура остается не изменой.

В контексте текущих мероприятий по ограничению распространения новой коронавирусной инфекции из проведенного нами исследования становится ясным, что для человека без видимых симптомов инфекционного заболевания температура тела выше $37,0^\circ\text{C}$ может вполне быть физиологической нормой. На результаты измерений температуры

тела влияют многие внешние и внутренние факторы - погрешности прибора, температура помещения, избыточная масса тела, специфика циркадного ритма и даже возраст человека.

На основании вышеизложенного можно, на наш взгляд, утверждать, что исследо-

вания температуры тела человека с разработкой единой методики измерения и референтных интервалов показателя для разных когорт населения являются актуальными с точки зрения и научной новизны, и практической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.Л., Тель Л.З., Чеснокова С.А. Физиология человека. М.: НГМА; 2003. с. 528.
2. Андреев Р.С., Каленов Ю.Н., Якушкин А.В. Возможности инфракрасной термографии по выявлению морфофункциональных характеристик человека (детей и взрослых). Вестник Московского университета. Сер. 23, Антропология 2016; 3: 49-58.
3. Брин В.Б. Физиология человека в схемах и таблицах: Учебное пособие, 4-е изд. СПб.: Лань; 2017. с.608.
4. Гудинова Ж.В., Каюмова К.Р. Влияние погоднo-климатических и других факторов на оценки закаленности студентов. Научный форум. Сибирь 2019; 1: 69-75.
5. Завьялова А.В., Смирнова В.М. Нормальная физиология: Учебник. М.: МЕДпресс-информ; 2009. с. 816.
6. Зильбернагель С., Деспопулос А. Наглядная физиология. М.: БИНОМ; 2013. с. 408.
7. Майорова Е.А. Особенности суточных и годовых ритмов температуры различных участков кожного покрова тела здорового человека: автореф. дис. канд. биол. наук: спец. 03.03.01, Ульянов. гос. ун-т. Ульяновск; 2015. с. 22.
8. Методические рекомендации по организации работы предприятий общественного питания в условиях сохранения рисков распространения COVID-19: МР 3.1/2.3.6.0190-20. М.; 2020. с. 5.
9. Пац Н.В., Костяхина Г.А., Костяхин Е.А. Сравнительная характеристика кожной температуры в зависимости от расовой принадлежности. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины 2014; 4: 193-198.
10. Покровский В.М., Коротько Г.Ф. Физиология человека: Учебник, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2003. с. 656.
11. Пронина Т.С., Рыбаков В.П. Особенности циркадианного ритма температуры кожи у детей 8-9 лет и молодых людей. Физиология человека 2011; 4: 98-104.
12. Пронина Т.С., Орлова Н.И., Рыбаков В.П. Циркадианный ритм температуры кожи у детей в период полового созревания. Физиология человека 2015; 2: 74-84.
13. Кардашенко В.Н. и соавт. Руководство к лабораторным занятиям по гигиене детей и подростков. М.: Медицина; 1983. с. 79-85.
14. Судаков К.В. и соавт. Физиология человека. Атлас динамических схем: учебное пособие, 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. с. 416.
15. Холл Дж. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с англ.; под ред. Кобрин В.И., Галагудзы М.М., Умрюхина А.Е., 2-е изд., испр. и доп. Москва: Логосфера; 2018. с. 1328.
16. Шмидт Р. Физиология человека: В 3-х томах Т. 3. М.: Мир; 2005. с. 228.
17. Янцев А.В., Кириллова А.В., Чехун В.Ф. Физиолого-биохимические особенности людей различного хронотипа. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского Биология. Химия 2017; 1: 73-82.
18. Oguz F. et al. Axillary and Tympanic Temperature Measurement in Children and Normal Values for Ages. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34: 169-173.
19. Chudecka M., Lubkowska M., Kempínska-Podhorodecka A. Body surface temperature distribution in relation to body composition in obese women. *J. Therm. Biol.* 2014;43: 1-6.
20. Heikens M.J. Core body temperature in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93 (5).
21. Dakappa P.H., Mahabala C. Analysis of Long-Term Temperature Variations in the Human Body. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2015; 43: 5-6.
22. Neves E.B. et al. Effect of body fat and gender on body temperature distribution. *J. Therm. Biol.* 2017; 70: 1-8.
23. Honma K. Circadian rhythms in body temperature and sleep. *Nihon Rinsho* 2013; 71 (12).
24. Shilco P. et al. Normative surface skin temperature changes due to blood redistribution: A prospective study. *J. Therm. Biol.* 2019; 80: 82-88.
25. Obermeyer Z., Samra J.K., Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *B.M.J.* 2017; 13.
26. Székely M., Garai J. Thermoregulation and age. *Handb Clin Neurol.* 2018; 156: 377-395.
27. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body tem-

perature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand. J. Caring. Sci.* 2002; 16(2): 122-128.

28. Gubin D.G. et al. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiol. Int.* 2006; 23 (3).

29. Harding C. et al. The daily, weekly, and seasonal cycles of body temperature analyzed at large scale. *Chronobiol. Int.* 2019; 36 (12): 1646-1657.

30. Roitblat Y. et al. The range of normative surface skin temperature changes in adolescents: prospective multicenter study. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2019; 9.

31. Hoffmann M.E. et al. 24-h core temperature in obese and lean men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (8).

**АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОМЕНА К ДЕТЕКЦИИ
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА В АСПЕКТЕ ПРЕДИКЦИИ РАКА
ЖЕЛУДКА**

Парыгина М.Н.¹, Мозговой С.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, ogmapath@mail.ru

Резюме

Хронический атрофический гастрит предшествует развитию рака желудка кишечного типа (аденокарциномы). Современная парадигма канцерпревенции сосредоточена на оценке интегрального показателя атрофии слизистой оболочки желудка, позволяющего определить персонифицированный риск развития рака. Однако оценка выраженности атрофических изменений представляет трудности в связи с их гетерогенностью. Остается актуальным вопрос о возможных путях повышения качества диагностики атрофии слизистой оболочки желудка. В рамках данного обзора литературы будут рассмотрены современные представления об атрофии как морфологическом феномене, а также возможные пути повышения межисследовательского диагностического согласия при модификации преаналитического этапа обработки гистологического материала.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка, метаплазия, метапластическая атрофия, CDX2.

Рак желудка является одним из наиболее распространенных злокачественных образований в Российской Федерации и в мире; из года в год он занимает ведущие места в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований и влечет за собой значительные социальные и экономические потери [17, 40]. Развитие рака желудка на фоне неизменной слизистой оболочки является исключением из общего правила, связанным с наследственными синдромами и раком желудка диффузного типа. В подавляющем большинстве случаев предшественником рака желудка является хронический гастрит – персистирующее хроническое воспаление слизистой оболочки; воспаление является фактором, запускающим мутагенез и приводящим к превращению клеток-предшественников и стволовых клеток в раковые стволовые клетки [16, 23, 32]. Представления о каскаде канцерогенеза в желудке в его современном виде сформировал Пелайо Корреа в 1988 году. В соответствии с каскадом Корреа поэтапное формирование хронического неатрофического гастрита, атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия ведет к аденокарциноме желудка – раку желудка кишечного типа. Таким образом, хронический гастрит и атрофия желез в его исходе служат «стартовой площадкой», облигатно приводящей к опухолевому росту. Понимание каскада канцерогенеза и тот факт, что между начальной точкой каскада – хроническим неатрофическим гастритом – и формированием в финале аденокарциномы проходят десятилетия, создают возможность осуществления вторичной профилактики рака желудка, основанной на выявлении предраковых состояний и изменений слизистой оболочки – ее атрофии [11, 27]. Современные представления о хроническом гастрите. Классификации хронического гастрита.

Хронический гастрит является морфологическим диагнозом и представляет собой персистирующее воспаление слизистой оболочки желудка. Представления о сущности этой нозологической единицы значительно менялись с течением времени, и сегодняшнее понимание хронического гастрита отражено в классификациях, используемых в повседневной практике врача-патологоанатома – Сиднейской системе, системах OLGА (Operative Link for Gastritis Assessment – оперативная система оценки гастрита) и OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia – оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии).

Новейшая история классификации хронического гастрита берет начало с Сиднейской системы, которая была принята в 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее [12]. Согласно этой классификации, решающее значение в диагностике гастритов придается этиологии, характеру морфологических изменений слизистой и преимущественной локализации этих изменений. В 1994 году в городе Хьюстоне эта классификация была пересмотрена и опубликована как модифицированная Сиднейская система (1996 г.); необходимость модификации возникла в связи с тем, что, указывая на основные характеристики хронического гастрита, требующие описания, исходная классификация не регламентировала, как их ранжировать, что приводило к неодинаковой оценке разными специалистами. Кроме того, первая Сиднейская классификация не содержала указаний на то, сколько точек взятия оцениваемого материала достаточно для изучения и постановки диагноза конкретному пациенту, что также приводило к некорректным диагностическим заключениям. В соответствии же с модифицированной Сиднейской системой для проведения морфологического исследования рекомендовано изучение 5 гастробиоптатов (1 – из угла желудка, 2

— из тела и 2 — из антрума) с описанием пяти основных патоморфологических изменений: воспаления, активности, кишечной метаплазии, атрофии и наличия *H. pylori*. Оценку этих изменений предлагается осуществлять при помощи визуально-аналоговой шкалы, где каждой градации (0 баллов — отсутствие признака, 1 — незначительное проявление признака, 2 — умеренное, 3 балла — выраженное) каждого из указанных признаков соответствует пиктограмма, на которую можно ориентироваться при принятии решения [12].

Важно также и то, что в рамках Сиднейской системы акцентировано внимание на топографии изменений слизистой оболочки желудка и предложено выделять два фенотипа хеликобактерного гастрита — классический антральный и фундальный (мультифокальный), поскольку «антральный» фенотип гастрита ассоциирован с формированием язвенных дефектов, но практически никогда — с раком желудка, тогда как мультифокальный гастрит считается «раковым» фенотипом, при котором у 1 % пациентов ежегодно развивается аденокарцинома желудка и практически не встречаются язвы.

Сиднейская система и ее модификация и сегодня применяются в практической деятельности врача-патологоанатома, однако имеют недостатки, важнейшим из которых является отсутствие предиктивного компонента: полноценное описание гастробиоптатов в соответствии с этими системами дает лечащему врачу лишь представление о том, что риск развития рака желудка у конкретного пациента существует, но не дает понять, насколько он высок. Это обстоятельство привело к появлению в 2008 году новой классификации — системы OLGA. В этой системе применяется оценка гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени и стадии хронического гастрита. Под степенью подразумевается

выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии [34, 35]. При этом в каждом из 5 биоптатов оценивают по 10 правильно ориентированных желез, отмечают, сколько из них атрофировано, после умножения на 10 определяют процент атрофии. Проценты, полученные для каждого биоптата, складывают, а потом делят на два — для тела и на три — для антрального отдела. Получают средний процент атрофии. Переводят проценты в баллы: нет атрофии (0 %) — 0 баллов, слабая атрофия (1–30 %) — 1 балл, умеренная атрофия (31–60 %) — 2 балла, тяжелая атрофия (больше 60 %) — 3 балла. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития рака желудка.

Такая классификация, являясь трудоемкой и времязатратной для врача-патологоанатома, тем не менее, обладает очевидными преимуществами: определение стадии атрофии позволяет стратифицировать риск развития рака желудка у пациента и подобный интегральный подход дает возможность сравнительно эффективно определить наличие и выраженность регресса степени воспаления в результате лечения.

Модификацией системы OLGA, используемой наряду с ней, является система OLGIM. Эта система фактически повторяет систему OLGA, однако предлагает оценивать риск развития рака желудка не на основе показателя атрофии, а на основе показателя кишечной метаплазии; связано это с лучшей идентификацией врачами феномена метаплазии как имеющего характерный фенотип [38].

Таким образом, используемые в практической деятельности современного врача-патологоанатома классификации (Сиднейская система, модифицированная Сиднейская система, OLGA, OLGIM) дают возможность полного и последовательного описания гастробиоптатов и осуществления предикции риска разви-

тия рака желудка у конкретного пациента; приоритетной характеристикой, значимой для возможности осуществления предикции, выступает атрофия слизистой оболочки желудка.

Атрофия слизистой оболочки желудка как характеристика хронического гастрита.

Атрофия рассматривается как уменьшение объема морфологических структур органа и ткани, сопровождающееся снижением или полной утратой их функций [2, 10]. Являясь в ряде случаев физиологическим механизмом, приспособительным по своей сути, также атрофия выступает компонентом патологических процессов, например, служит этапом морфогенеза хронического гастрита любой этиологии.

Вклад различных этиологических факторов в развитие хронического гастрита неодинаков; наиболее часто развитие хронического воспаления слизистой оболочки желудка ассоциировано с микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Формирование атрофии при этом этиологическом варианте гастрита обусловлено свойствами самого микроорганизма: благодаря гену «островка патогенности» *vacA* и его продукту – токсину *VacA* – *H. pylori* способен индуцировать апоптоз в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и тормозить их пролиферацию [13, 28]. Механизм реализации подобного эффекта выяснен не до конца и, предположительно, реализуется за счет формирования селективных анионных мембранных каналов в присутствии белков ВАК и ВАХ либо за счет активации цитохрома *c* [26, 28]. Сам по себе не провоцируя канцерогенез, *H. pylori* вызывает персистирующее хроническое воспаление, приводящее к дисрегенераторным изменениям клеток эпителия желудка и накоплению в них мутаций.

Формирование атрофии слизистой оболочки желудка характерно и для других этиологических вариантов хронического гастрита, однако в этих случаях опосредовано иными механизмами. Так, при аутоиммунном хроническом гастрите

атрофию желез связывают с появлением антител к водород-калиевой аденозинтрифосфатазе (H^+ / K^+ АТФ-аза), расположенной на париетальных клетках, и внутреннему фактору Касла [6, 7]. Решающую роль в развитии аутоиммунных реакций играют $CD4^+$ клетки, в частности, Th_1 , а гибель клеток и, следовательно, уменьшение числа желез опосредуется путями *Fas*–*Fas* лиганд (*FasL*) и перфорин / гранзим В [33]. Аутоиммунные поражения также могут иметь вторичный характер и активироваться за счет молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и структурными белками париетальных клеток желудка. Длительно текущая геликобактерная инфекция может спровоцировать появление желудочных $CD4^+$ Т-клеток, которые способны перекрестно реагировать с эпитопами, общими для желудочной H^+ / K^+ -АТФазы и белков *H. pylori* [39]. При рефлюксном гастрите атрофия, вероятно, является следствием многократного повторного эрозирования слизистой оболочки из-за ее повреждения желчными кислотами или лизолецитином в сочетании с соляной кислотой.

С этиологическими вариантами хронического гастрита также связывают и преимущественную локализацию атрофических изменений слизистой оболочки. Так, воспаление, ассоциированное с *H. pylori*, затрагивает главным образом антральный отдел желудка, приводя к развитию атрофического антрум-гастрита [11]. Преимущественная локализация атрофических изменений в области тела желудка, как правило, связана с первичным аутоиммунным воспалением [6, 7]. Однако существуют варианты, когда атрофические изменения слизистой оболочки регистрируются и в антральном отделе, и в теле желудка («мультифокальный атрофический гастрит»): как правило, это связано с длительно существующей геликобактерной инфекцией и прогрессирующим проксимальным распространением изменений или с возникновением вторичного аутоиммунного поражения [18].

Приоритетным методом диагностики атрофии слизистой оболочки желудка является морфологический метод. Применительно к слизистой оболочке желудка атрофия традиционно рассматривалась как утрата желез собственной пластинки [11, 12]. Однако такое определение, несмотря на кажущуюся простоту, показало себя недостаточно точным. Оно не предполагало указания на морфологический субстрат, замещающий нормальные железы, присущие каждому из отделов желудка. В качестве такового, как правило, рассматривались структуры экстрацеллюлярного матрикса, в частности, соединительнотканые волокна.

В 1989 году P. Sipponen предложил под атрофией понимать не только абсолютный дефицит желез, но и их замещение метаплазированным эпителием. Такой диагностический подход к выявлению атрофии высказывался также R. Genta [21]. В соответствии с этой точкой зрения субстратом, замещающим специализированные железы, присущие каждому из отделов желудка, являются железы с кишечным фенотипом и желудочные железы, фенотипически не соответствующие отделу, в котором они расположены. Согласуется с этой точкой зрения и современное определение атрофии слизистой оболочки желудка: по предложению Международной группы Atrophy Club, организованной патологоанатомами M. Rugge (Италия) и R.M. Genta (США), сегодня под атрофией принято понимать уменьшение числа желез, характерных для данной области слизистой оболочки [19].

Изменение представлений о природе атрофии нашло отражение в выделении двух ее вариантов: истинной, неметапластической, атрофии и метапластической атрофии. Истинная атрофия подразумевает уменьшение массы желез, но без изменений естественного состава железистого эпителия, то есть исчезновение желез с замещением их склерозированной собственной пластинкой слизистой оболочки. В условиях хронического атрофи-

ческого гастрита постоянно повреждающийся эпителий не способен к полноценной регенерации, в связи с чем утраченные железы замещаются экстрацеллюлярным матриксом. При этом отмечается гиперплазия ретикулярных эластических волокон и разрастание гладкомышечных элементов слизистой оболочки желудка [25]. Метапластическая атрофия выражается заменой железистого эпителия, присущего в норме определенному отделу желудка, железами из метаплазированных эпителиальных клеток; ее вариантами являются кишечная метаплазия, пилорическая метаплазия (в теле желудка), панкреатическая метаплазия и SPEM (метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид).

Факторы, затрудняющие диагностику атрофии слизистой оболочки желудка.

Качество оценки изменений слизистой оболочки желудка определяется, в первую очередь, насколько согласованно и схоже оценивают одни и те же изменения разные врачи-патологоанатомы. Разночтения в критериях патологоанатомической диагностики феномена атрофии и различное понимание сути этого предракового изменения не позволили стандартизовать подход к диагностике и породили низкий уровень согласованности в оценке атрофии слизистой оболочки желудка среди патологоанатомов. Для оценки степени согласованности диагностического заключения применяются методы каппа-статистики (расчет каппы Коэна): значение коэффициента менее 0,2 указывает на плохой уровень согласия; от 0,21 до 0,4 – удовлетворительный (сносный); от 0,41 до 0,6 – умеренный (средний); от 0,61 до 0,8 – хороший; более 0,81 – превосходный (очень хороший) [30]. Таким образом, эталонным является коэффициент согласия экспертов, приближенный к единице.

Однако в исследованиях, оценивающих воспроизводимость патологоанатомического диагноза атрофии слизистой оболочки желудка методом каппа-статистики, как правило, отмечается плохой или умеренный уровень согласия. Также

отмечается меньшая согласованность в диагностике стадии атрофии I в сравнении с диагностикой выраженных атрофических изменений (стадии III-IV).

В более ранних исследованиях отмечено, что трудности стандартизации подхода к диагностике атрофических изменений слизистой оболочки желудка, главным образом, были связаны с недостаточно точным определением и пониманием атрофии как утраты желез без дополнительного уточнения [15, 22, 31]. Так, по данным одного из исследований, показатель [карра] при оценке уровня атрофии в антральном отделе желудка был равен 0,18 [15]. Похожие показатели отражены в другом исследовании, где коэффициент согласия в оценке атрофии варьировался от 0,04 до 0,34 для низких (0-I) и высоких (III-IV) стадий хронического гастрита, соответственно [22].

Более глубокое понимание феномена атрофии (атрофия как утрата желез, соответствующих изучаемому отделу желудка) и деление ее на метапластическую и неметапластическую позволило увеличить степень диагностической согласованности. Например, в исследовании M. Rugge и соавторов достигнутый уровень согласия был равен 0.73; следует отметить, что в данном исследовании шла речь о взвешенном [карра]-коэффициенте [19]. Кроме того, этот результат воспроизводился не во всех работах, и даже в более поздних исследованиях атрофия желез оставалась наиболее «спорным» в распознавании феноменом [15, 29].

Существуют и некоторые противоречия между общепринятыми современными классификациями. Так, в ряде исследований отмечается, что оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка с помощью шкалы OLGA и ее модифицированного варианта – OLGIM – различается довольно существенно. В одном из исследований продемонстрировано, что при оценке одних и тех же гастробиоптатов с помощью этих систем само наличие хронического гастрита диагностировалось в разном проценте случаев (33,4 % и 19,9 %, соответственно);

также низким был уровень согласия в оценке атрофии (варьировался от 0,30 до 0,57). Однако степень диагностического согласия при оценке кишечной метаплазии была высокой для патологоанатомов, специализирующихся на диагностике патологии желудочно-кишечного тракта и умеренной – для «общих» патологоанатомов [20].

Таким образом, несмотря на значительные перемены в понимании природы хронического гастрита и атрофии слизистой оболочки желудка, все еще существуют проблемы, требующие обсуждения и решения; общепринятые на сегодняшний день диагностические подходы во многом все еще не позволяют достичь высокой степени согласия относительно диагноза одного и того же пациента.

Возможные пути повышения межисследовательского согласия и качества диагностики атрофии.

Повышение уровня межисследовательского согласия возможно за счет модификации преаналитического (до момента изготовления гистологического препарата) этапа обработки диагностического материала. Возможным способом повышения коэффициента согласия между исследователями является дополнительная ориентировка оцениваемого материала, позволяющая улучшить подготовку диагностических проб и обеспечить получение срезов, перпендикулярных поверхности мышечной пластинки слизистой оболочки. В исследовании V. Cotruta и соавторов было проведено сравнение значений коэффициента согласия [карра] при оценке ориентированных и неориентированных гастробиоптатов по системам OLGA и OLGIM; показатели каппы Коэна дополнительно ранжировались в соответствии со стадиями хронического гастрита. Были получены следующие результаты: значения [карра] для стадий OLGA 0/I/II/III и IV были равны 0.62/0.13, 0.70/0.20, 0.61/0.06, 0.62/0.46 и 0.77/0.50 для ориентированных и неориентированных биоптатов, соответственно. При оценке по системе OLGIM значения [карра] для стадий

0/I/II/III составили 0.83/0.83, 0.88/0.89, 0.70/0.88 и 0.83/1 для ориентированных и неориентированных биоптатов, соответственно; в рамках исследования не было случаев со стадией IV по системе OLGIM [37].

Литературные данные подтверждаются также и результатами собственных исследований: использование специализированных ориентационных подложек способствует повышению качества диагностического заключения за счет надежной фиксации материала [3, 4].

Важным направлением совершенствования диагностических подходов является применение дополнительных высокоинформативных методов исследования – в частности, иммуногистохимического метода.

Наиболее перспективным маркером хронического атрофического гастрита выступает белок CDX2. Продукция белка CDX2 регулируется геном *cdx2*, расположенным на коротком плече 13 хромосомы, локус 12-13 (13q12-13). Белок CDX2, состоящий из 313 аминокислот, весом в 33250 Da, является интестинально-специфическим транскрипционным фактором и экспрессируется на ранних стадиях развития кишки [36]. По завершении этапа эмбрионального развития CDX2 в основном присутствует в ворсинках или дифференцированном клеточном компартменте тонкой кишки [9]. Такое распределение объясняется способностью гена *cdx2* и его белка CDX2 к регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Повышение экспрессии *Cdx2* стимулирует два типичных маркера энтероцитарной дифференциации – сульфатид-лактазу и лактазу – и модифицирует экспрессию молекул, участвующих в межклеточном взаимодействии, взаимодействии клеток и субстрата и в процессе трансдукции: E-кадгерина, субъединицы интегрина- $\beta 4$, цепи ламинина- $\gamma 2$, гемидсомосомального белка, APC и α -актинина. Большинство этих молекул преимущественно экспрессируется *in vivo* в дифференцированных энтероцитах ворсинок, а не в клетках крипт. Белок

CDX2, как фактор транскрипции, может связываться с богатыми тимином и аденином участками ДНК, таким образом, индуцируя ген *gut enriched Krupel-like factor* (супрессор клеточной пролиферации). Связываясь с промотором гена *p21*, он ингибирует киназу *p21cdk*. Данная ситуация неблагоприятна для клеточной пролиферации благодаря двум моментам: происходит ингибирование киназ *D1-cdk4*, *E-cdk2*, в результате чего клеточный цикл замирает в фазе G1, тем самым осуществляется супрессия роста клеток. Второй момент заключается в том, что *p21cdk* может связываться с PCNA, селективно ингибируя его функции, необходимые для репликативного синтеза ДНК, что и является причиной остановки ДНК репликации [8].

В норме в слизистой оболочке желудка экспрессия гена *cdx2* отсутствует; в условиях хронического персистирующего воспаления его экспрессия индуцируется BMPs / SMAD4-опосредованным путем, а также путем подавления *sox2*, ингибитора *cdx2*, и отмечается преимущественно в очагах кишечной метаплазии. Однако мРНК *cdx2* может быть обнаружена при хроническом атрофическом гастрите и в отсутствие признаков кишечной метаплазии [14]. В исследовании M. Vauhkonen и соавторов была продемонстрирована экспрессия CDX2 в единичных клетках фенотипически неизменного желудочного эпителия; она встречалась в 57% исследованных случаев [24]. Сходные данные были получены в работе K. Satoh и соавторов: CDX2-позитивное окрашивание отмечалось в желудочном эпителии у половины включенных в исследование пациентов с хроническим атрофическим гастритом [5].

Данные этих исследований позволяют предположить, что иммуногистохимическая детекция белка CDX2 может предшествовать формированию кишечного фенотипа и указывать на скорое формирование метапластической атрофии. Такая теория подтверждается данными работы А. В. Кононова и соавторов, в кото-

рой было продемонстрировано, что обнаружение положительного ИГХ-окрашивания в клетках эпителия желудка сопровождалось выявлением очагов кишечной метаплазии при формировании серии гистологических срезов [1].

Полученные в проведенных исследованиях данные позволяют рассматривать CDX2 как потенциальный маркер хронического атрофического гастрита. С этих позиций его встраивание в существующую диагностическую схему может быть целесообразно и полезно для совершенствования качества выявления атрофии слизистой оболочки желудка.

Хронический гастрит выступает состоянием, ведущим к развитию рака желудка кишечного типа – аденокарциномы. В своем развитии он проходит ряд этапов, среди которых одним из значимых является формирование хронического атрофического гастрита. Атрофия слизистой оболочки желудка выступает феноменом, само обнаружение и оценка выраженности которого ориентирует врача относительно тактики ведения пациента и риска развития у него рака.

Представления о хроническом гастрите и атрофии как его характеристике менялись с течением времени. Развитие тех-

нической базы, множество научных трудов, а также работа международных исследовательских групп привела к тому, что сегодня изучены многие процессы, приводящие к атрофии желез и лежащие в основе канцерогенеза, разработаны классификации, направленные на предикцию риска развития рака желудка. Однако даже на современном этапе изучения проблемы степень согласованности и воспроизводимости диагностического заключения остается невысокой. Возможным перспективным способом решения этой проблемы является использование дополнительных диагностических методик – в частности, иммуногистохимического исследования биопсийного материала, позволяющего достоверно маркировать зону делящихся стволовых клеток, при уменьшении объема которой отмечается истинная атрофия желез, и идентифицировать клетки, имеющие «метапластический» генотип, и, следовательно, отражающие наличие метапластической атрофии. Разработка панели иммуногистохимических маркеров, направленных на диагностику атрофии, может встроиться в существующую схему канцерпредикции и повысить ценность диагностического заключения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кононов А.В. и соавт. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах. Архив патологии 2014; 6: 44-50.
2. Клиническая патология: руководство для врачей под ред. В. С. Паукова. М.: Литтерра; 2018. с. 768.
3. Кононов А.В. и соавт. Пат. 188389 Российская Федерация, МПК А 61 В 10/00. Полезная модель: №2018140444/18: заявл. 15.11.18: опубл. 09.04.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. с. 3.
4. Парыгина М.Н. и соавт. Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. Вестник новых медицинских технологий. 2020; 1: 3-10.
5. Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002; 7(3): 192-198.
6. Neumann W.L. et al. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 458 (10): 529-541.
7. Rugge M. et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (455): 1460–466.
8. Samadani A.A. et al. CDX1/2 and KLF5 expression and epigenetic modulation of Sonic hedgehog signaling in gastric adenocarcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2019; 25 (3): 1215-1222.
9. Chawengsaksophak K. Cdx2 animal models reveal developmental origins of cancers. *Genes (Basel)* 2019; 10 (11): 928-936.
10. Li Y. et al. Chronic atrophic gastritis: a review. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2018; 37 (3): 241-259.
11. Rugge M. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016; 65 (5): 721–725.

12. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161-1181.
13. Calore F. et al. Endosome-mitochondria juxtaposition during apoptosis induced by *H. pylori* VacA. *Cell. Death. Differ.* 2010; 17: 1707-1716.
14. Tsutomu M. et al. Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa — with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer* 2001; 4: 185-191.
15. Kim S.S. et al. Factors to improve the interobserver agreement for gastric atrophy and intestinal metaplasia: consensus of definition and criteria. *Histopathology* 2018; 72 (5): 838-845.
16. Molina-Castro S. et al. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2017; 22 (1).
17. Hoed C.M. et al. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016; 18 (7): 34-39.
18. Rugge M. et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter* 2019; e12571.
19. Rugge M. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (7): 1249-1259.
20. Isajevs S. et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch.* 2014; 464 (4): 403-407.
21. Genta R.M., Turner K.O., Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46 (3): 322-330.
22. Genta R.M. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 23-30.
23. Hata M., Hayakawa Y., Koike K. Gastric stem cell and cellular origin of cancer. *Biomedicines* 2018; 6 (4): 100.
24. Vauhkonen M. et al. *Helicobacter pylori* infection induces a reversible expression of the CDX2 transcription factor protein in human gastric epithelium. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008; 43: 915-921.
25. Ferrand J. et al. *Helicobacter pylori* infection of gastrointestinal epithelial cells in vitro induces mesenchymal stem cell migration through an NF- κ B-dependent pathway. *PLoS One* 2011; 6: e29007.
26. Kim J.M. et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress in dendritic cells. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015; 30: 99-108.
27. Wang Z. et al. Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47 (3): 966-975.
28. Nejati S. et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 43-48.
29. Leja M. et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25(6): 694-699.
30. Talebkhan Y. et al. Interobserver variations in histopathological assessment of gastric pathology. *Pathology* 2009; 41 (5): 428-432.
31. Chen X.Y. et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J. Clin. Pathol.* 1999; 52: 612-615.
32. Oue N. et al. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019; 24 (7): 771-778.
33. Sabatino A. et al. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (12): 1161-1169.
34. Rugge M. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *The American Journal of Gastroenterology* 2018; 7: 1-8.
35. Rugge M. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial (Review). *Dig. Liv. Dis.* 2008; 109 (1): 650-658.
36. Sandhya S., Mathew C.F., Jisha Sandhya S. K.T. Expression of CDX2 protein in gastric mucosa with intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Oncology* 2015; 2 (3): 150-157
37. Cotruta B. et al. The orientation of gastric biopsy samples improves the inter-observer agreement of the OLGA staging system. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2017; 26 (4): 351-356.
38. Capelle L.G. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71: 1150-1158.
39. Toh B.-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (4-5): 459-462.
40. World Cancer Report 2014. eds. B. W. Stewart, C. P. Wild. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2014. pp. 630.

ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОДОЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Шаталов А.С.¹, Хомутова Е.Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Хомутова Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644111, г. Омск, ул. Березовая, 3, ogma.ray@rambler.ru

Резюме

В данной работе рассматривается актуальность применения однократного облучения легких в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Представлены клинические наблюдения, демонстрирующие перспективу в лечении данного заболевания. Пациенты с тяжелой пневмонией, которым была назначена LD-RT (низкодозная лучевая терапия) в дозе 0.5-1.5 Гр, показали более короткие сроки выздоровления и отсутствие осложнений. Данный метод лечения показал свою эффективность в ряде исследований разных стран, предвещая успех и экономическую выгоду при его дальнейшем использовании и изучении. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar по ключевым словам: SARS-CoV-2, COVID-19, пандемия, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром.

Коронавирусы представляют самую большую группу из всех известных РНК-положительных вирусов. За прошедшие два десятилетия коронавирусы стали причиной эпидемических вспышек двух вирусных заболеваний: ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [3].

31 декабря 2019 года в Китае Всемирной организацией здравоохранения (WHO China Country Office) было объявлено о вспышке пневмонии в городе Ухань (Wuhan City), этиология которой неизвестна [34]. 3 января 2020 года у 44 пациентов были выявлены случаи нового заболевания [34]. Сообщалось, что первоначально все больные были связаны с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань, находящегося в городе Ухань [32]. Однако со временем стало увеличиваться число зараженных, не имевших контакта с животными, вирус стал распространяться за пределы Китая, что указало на способность вируса распространяться от человека к человеку [14]. Проявления заболевания у данных пациентов возникли в период с 12 и по 29 декабря 2019 года. Инкубационный период длился от двух до четырнадцати суток, лихорадочный период — от десяти до четырнадцати суток [11]. 7 января 2020 года научные сотрудники Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения (Китай) смогли расшифровать геномную последовательность возбудителя данной пневмонии, коим является новый штамм коронавируса, получивший временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV) [37]. 11 февраля 2020 года группа исследователей из Международного комитета по изучению коронавирусов решила назвать новый штамм коронавируса SARS-CoV-2 [12]. Геном этого вируса на 96,2 % соответствует коронавирусу RaTG13, полученному из организма летучей мыши, и на 79,5 % идентичен с коронавирусом, который в 2003 году вызвал эпидемию атипичной пневмонии.

По данным секвенирования генома вируса и эволюционного анализа можно предположить, что естественным хозяином является летучая мышь, которая через промежуточных хозяев передает вирус человеку [19]. Ученые выяснили, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует такой же специфический рецептор, что и SARS-CoV — АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), который сначала поражает преимущественно нижние дыхательные пути и связывается с АПФ2 на эпителиальных клетках альвеол [16, 18]. Пандемия бросила вызов различным специалистам здравоохранения и научному сообществу во всем мире, поскольку ранее коронавирусные инфекции у людей не вызывали такого глобального биологического риска. Способность к мутации у данных вирусов говорит о том, что их трансформация может вызвать катастрофические последствия [11, 22]. До настоящего времени используется патогенетическая и симптоматическая терапия новой коронавирусной инфекции с разной степенью эффективности, пока специфического лечения новой инфекции COVID-19 не найдено [5, 6]. Наличие множества схем различной лекарственной терапии с высокой степенью осложнений и недоказанной эффективностью побудило искать новые методы лечения, в том числе не только традиционные медикаментозные, но и с использованием дистанционного физического (лучевого) воздействия.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [2]. У человека коронавирусная инфекция способна вызвать множество болезней — от легких форм ОРЗ (острое респираторное заболевание) до тяжелого острого респираторного синдрома, к тому же могут поражаться желудочно-кишечный тракт, печень и центральная нервная система, возможно развитие сепсиса и инфекционно-токсического шока [1, 9, 10]. Однако наиболее

частым клиническим проявлением нового заболевания являются внутрилегочные изменения по типу пневмонии [6, 38]. В процессе борьбы с вирусными инфекциями специфические и неспецифические иммунные реакции влияют и тесно взаимодействуют друг с другом [20, 31, 33]. Если по какой-либо причине организм не смог развить специфический иммунный ответ для элиминации вируса, организм будет непрерывно усиливать неспецифический воспалительный ответ, который может усугубить инфекцию и привести к увеличению площади повреждения тканей. Ишемическая гипоксия и некроз в конечном итоге вызовут неконтролируемую воспалительную реакцию, которая в свою очередь вызовет «цитокиновый шторм» [13, 15]. Синдром «цитокинового шторма» является потенциально смертельной системной воспалительной реакцией иммунной системы, при которой происходит неконтролируемая активация цитокинов и повреждение собственных тканей организма [20]. При COVID-19 цитокиновый шторм тесно связан с развитием и прогрессированием ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром). Уровень цитокинов в сыворотке крови значительно увеличиваются у пациентов с ОРДС. Иммунитет при этом полностью теряет способность делить белки на свои и чужие, атакует все подряд. В первую очередь под разрушение попадают белые клетки крови – нейтрофилы, они при распаде выделяют ферменты, повреждающие эритроциты и тромбоциты. Так возникают кровотечения и закупорки сосудов тромбами. Выделяющиеся активные вещества провоцируют падение давления и пропотевание жидкой части крови в ткани. Поэтому при коронавирусной инфекции развивается обширный легочной отек, лишаящий способности поглощать кислород из воздуха. На фоне кислородного голодания падает сократительная функция сердца. Идет нарушение работы легких, сердца, почек и печени, возникает полиорганная недостаточность, ее результат зачастую – смертельный исход

[20, 39]. Таким образом, коронавирусная инфекция нового типа вызывает у пациентов цитокиновый шторм, он в свою очередь приводит к ОРДС с возможным присоединением полиорганной недостаточности [39].

О позитивном действии радиации в малых дозах и радиационном гормезисе стали говорить на заре развития радиобиологии (в 1900–1940 гг.) [17, 36]. Детальный обзор таких работ, относящихся к этому и последующему периодам, в своих статьях приводит убежденный последователь идей радиационного гормезиса в России, радиобиолог и биофизик, академик А.М. Кузин [7, 8]. Он сформулировал и развил концепцию природного, естественного радиационного фона как перманентно воздействующего, постоянного физического фактора окружающей среды, необходимого для возникновения жизни человека, эволюции его жизнедеятельности [7, 8]. Под радиационным гормезисом принято понимать стимуляцию компенсаторно-приспособительных механизмов организма и адаптацию его функций к новым условиям при воздействии малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты, в первую очередь, на человека [4]. Результатом такого воздействия является более успешная борьба со многими болезнями, усиление витальных функций организма, вплоть до увеличения продолжительности жизни [7, 8, 17, 36].

В начале XX века лечение пневмонии с помощью X-лучей (впоследствии рентгеновских лучей) было обычной медицинской практикой [21]. В пятнадцати исследованиях того времени (1905–1943гг.) сообщается, что примерно 700 случаев бактериальной (крупозной и бронхопневмонии), невосприимчивой к сульфаниламидам, интерстициальной и атипичной пневмонии эффективно лечились низкими дозами рентгеновского излучения [21].

В 2020 году ученые из отделения медицинской физики Онкологического Цен-

тра Джека Ади (Летбридж, Канада), проанализировав научную литературу, пришли к выводу, что низкие дозы лучевой терапии способны снижать смертность от пневмонии в среднем на 20% [25]. Подобно им в своих работах высказались ученые из США, сообщив о потенциальной пользе лучевой терапии в борьбе с острым респираторным дистресс-синдромом [24, 27]. Проводимые ранее в 1946 году испытания на животных показали, что острая фаза пневмонии может быть сокращена вдвое [23]. Ученые считают, что низкодозная лучевая терапия способна ослабить гиперактивацию цитокинов и избежать тяжелых последствий цитокинового шторма [24, 25, 27]. Почти одновременно группа ученых из Института рака Университета Эмори (США) решили опробовать данное лечение в действии [30]. Однократное облучение в дозе 1.5 Гр получили 10 пациентов, еще 10 пациентов участвовали в отдельных исследованиях и составляли контрольную группу. Шесть пациентов из контрольной группы получали направленную терапию против коронавирусной инфекции, другие четыре человека получали поддерживающую терапию. В терапию входили противовирусные препараты, гидроксихлорохин, азитромицин, системные глюкокортикостероиды. Средний возраст пациентов составлял 78 лет (от 43 до 104 лет) и 75 лет (от 44 до 99 лет). У пациентов, получивших однократное облучение в дозе 1.5 Гр, среднее время до клинического выздоровления составило 3 дня против 12 дней в контрольной группе. Среднее время госпитализации до выписки из больницы составило 12 дней и 20 дней для контрольной группы соответственно. Частота интубации на ИВЛ составила 10 % и 40 % и была короче для когорты пациентов, получивших экспериментальную лучевую терапию. Также у этих пациентов наблюдалось более быстрое улучшение рентгенологической картины [30]. Доктор Клэйтон Б. Хесс со своими коллегами из Института рака Университета Эмори

(США) были впечатлены обнадеживающими первыми результатами и не намерены останавливаться на достигнутом. В ближайшее время будет запущена третья фаза клинических исследований [35]. Подобное исследование провели ученые из отделения клинической онкологии, Больницы Имама Хоссейна, Университета медицинских наук Шахида Бехешти (Тегеран, Иран) [29]. Протокол лечения представлял собой дистанционное низкодозное облучение легких в дозе 0.5 Гр в сочетании со стандартными национальными рекомендациями по лечению COVID-19. Пятеро из сорока пациентов подписали форму согласия и вошли в исследование в период с мая 2020 года по июнь 2020 года. Почти все (33 из 35) пациенты, которые отказались получить низкую дозу облучения легких, были обеспокоены развитием радиационно-индуцированных злокачественных новообразований. Остальные два пациента пессимистично оценили потенциальную эффективность данной терапии. Возраст пациентов в группе исследования составлял от 60 до 84 лет (средний возраст 71,8 года). Все пациенты имели сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию у трех пациентов, ишемическую болезнь сердца в анамнезе у двух пациентов и хроническую сердечную недостаточность у одного пациента. На момент госпитализации средний балл по шкале Карновского и шкале комы Глазго составляли 60 (диапазон 50-80) и 15 (диапазон 10-15) соответственно. По результатам проводимой радиотерапии у четырех пациентов наблюдалось улучшение насыщения кислородом крови в течение одних суток после облучения, у пятого пациента состояние начало ухудшаться, и он умер на третий день. Один пациент на фоне улучшения самочувствия, добровольно, без объяснения причины, выбыл из исследования на третий день после облучения. Среднее время выписки для остальных трех пациентов составило шесть дней. Острая радиационно-индуцированная токсичность не регистрировалась. Следует отметить, что

ни один из пациентов в данном исследовании не получал дексаметазон, противовирусные препараты, гидроксихлорохин или макролиды. Группа исследователей из Ирана уверены, что, несмотря на небольшое количество испытуемых, результаты исследования демонстрируют успешность в применении низкодозной лучевой терапии в лечении пациентов с тяжелыми формами пневмонии при COVID-19 [29].

Еще один случай низкодозной лучевой терапии был описан в Clinica Delgado-AUNA (Лима, Перу) [28]. В научной публикации было сообщено о пациенте 64 лет мужского пола, который за 10 дней до госпитализации отметил недомогание, нарастающую головную боль, впоследствии повышение температуры тела и сухой кашель за 5 дней до госпитализации. После быстрого ухудшения состояния и появления выраженной одышки в покое пациент обратился в отделение неотложной помощи клиники, где с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердили наличие в организме инфекции COVID-19. Частота сердечных сокращений при обращении составляла 93 удара в минуту, частота дыхания 22 удара в минуту, температура тела 37,7 °С, артериальное давление 133/93 мм рт. ст., сатурация (SpO₂) 89 %. Кислородная поддерживающая терапия была начата с маски без ребризера 10 л/мин с немедленным улучшением SpO₂ до 99%. На мультиспиральной компьютерной томограмме (МСКТ) грудной клетки выявлены диффузно расположенные очаги по типу матового стекла (с площадью поражения более 75 процентов) и двусторонняя пневмония. Была диагностирована дыхательная недостаточность I степени. Проводилось лечение несколькими лекарственными препаратами, включая цефтриаксон 2 г внутривенно, гидроксихлорохин 400 мг перорально два раза в день в первый день, затем 200 мг перорально два раза в день в течение 10 дней, азитромицин 500 мг однократно, затем 250 мг перорально в течение 10 дней и

эноксапарин натрия 60 мг подкожно. Лихорадка сохранялась, максимальная температура - 39,3 °С. На второй день госпитализации одышка усилилась и продолжалась в покое. Кислородная терапия с маской без ребризера была увеличена до 15 л/мин, достигнув 85% SpO₂. Было начато эмпирическое лечение тоцилизумабом 600 мг внутривенно, а антибиотик был заменен на цефтазидим 2 г внутривенно два раза в день. В связи с дальнейшим ухудшением состояния и высокой вероятностью летального исхода была предложена лучевая терапия в качестве «compassionate treatment» (протокол, по которому проводят паллиативное лечение онкобольным с T4N2M2). Доза облучения составляла 1 Гр. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Использовалась высокопоточная оксигенотерапия с использованием назальной канюли со скоростью 50 л/мин. Медикаментозная терапия была усилена гидроксихлорохином 400 мг два раза в день и азитромицином 500 мг два раза в день, кроме того, была увеличена доза эноксапарина натрия (60 мг подкожно два раза в день). Через три дня после лучевой терапии (шестой день госпитализации) у пациента отмечалось улучшение респираторного паттерна и постоянный, хотя и уменьшающийся в интенсивности, кашель. Высокопоточная оксигенотерапия заменена на низкопоточную. Через семь дней после лечения пациент был выписан из отделения интенсивной терапии. Во время процесса не было обнаружено проявлений токсичности, связанной с лучевой терапией. Это первый зарегистрированный случай лечения коронавирусной инфекции с помощью лучевой терапии в Перу. Врачи и ученые, наблюдавшие этого пациента, уверены, что дозы ниже 1 Гр не должны вызывать особого беспокойства при краткосрочном или долгосрочном наблюдении [28].

Несмотря на кратковременный период научных исследований, у низкодозовой лучевой терапии больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 уже появились

оппоненты. Группа ведущих американских специалистов-радиологов опубликовала статью, в которой выразила опасение о потенциально возможном негативном воздействии лучевой терапии [26]. По их мнению, такой вид лечения в низких дозах, несомненно, уменьшит объем легочного воспаления при COVID-19, но также способен губительно воздействовать на В- и Т-клетки иммунной системы, необходимые для борьбы с инфекцией COVID-19. В статье высказано предупреждение о риске возникновения радиационных последствий после лечения в отдаленном периоде в виде онкологических заболеваний, которые могут возникнуть, несмотря на малую дозу облучения [26]. Но не представлены факты и объективно не подтверждены факторы предполагаемого негативного биологического влияния радиотерапии в малых дозах на больных с инфекцией COVID-19. По полученным данным очевидно, что низкодозная лучевая терапия показала высокую эффективность в борьбе с внутрилегочными поражениями (особенно с острым респираторным дистресс-синдромом), вызванными COVID-19. Не-

смотря на голоса оппонентов, высказывающихся о возникновении радиобиологических эффектов и небольшую количественную историю наблюдений, однократное облучение может быть использовано как вид монотерапии в период пандемии или в комбинации с лекарствами в последующем времени. При ознакомлении с результатами научных исследований возникла уверенность, что однократное облучение в дозе 0.5-1.5 Гр имеет большой потенциал также и в лечении пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. Этот метод лечения экономически выгодный и доступен в большинстве медицинских учреждений. Несомненно, требуются дополнительные мультицентровые исследования и более продолжительное наблюдение. Следует продолжать изучать благотворное влияние лучевой терапии на больных с тяжелым течением болезни, стремиться понять механизм биологического радиационного воздействия на вирусную природу, объективно оценить риск вероятных негативных последствий, в динамике отслеживая этих пациентов в течение более длительного периода времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2020; 1: 7-21.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2020.
3. Горенков Д.В. и соавт. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2020; 1: 6-20.
4. Ивановский Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук 2006; 6: 86-90.
5. Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. Врач 2020; 2: 72-74.
6. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные метод. рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. М.; 2020. с. 226.
7. Кузин А.М. Ведущие механизмы радиационного гормезиса. Известия РАН. Серия биология 1993; 34: 824-832.
8. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука; 1995. с.156.
9. Никифоров В.В. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины 2020; 2 (52): 87-93.
10. Никифоров В.В. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: ФГБУ ФНКЦ ФМБА; 2020. с. 48.
11. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии 2020; 1: 3-8.
12. Костинов М.П. и соавт. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2020; 2: 33-42.

13. Тюляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: Особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор. Устойчивое развитие науки и образования 2019; 1: 256-260.
14. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 08.00 (мск) от 28.02.2020 г.
15. Шипилов М.В. "Цитокиновый шторм" при гриппе: перспективы диагностики. Уральский медицинский журнал 2011; 7: 67-71.
16. Kuba K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature medicine 2005; 8: 875-879.
17. Sequeira J.H. et al. A Discussion On Radiography," X"-Ray Treatment, The High-Frequency Method, And Light Treatment. The British Medical Journal 1902; 2182: 1316-1319.
18. Li W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003; 6965: 450-454.
19. Zhou et al. P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 7798: 270-273.
20. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. Nature Reviews Immunology 2012; 4: 295-305.
21. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? The Yale journal of biology and medicine 2013; 4: 555-570.
22. Callaway E. The coronavirus is mutating—does it matter? Nature 2020; 7824: 174-177.
23. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza virus. The American journal of roentgenology and radium therapy 1946; 55: 478-481.
24. G.D. Wilson et al. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. Radiation Research 2020; 1: 1-8.
25. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 221.
26. Kirsch D.G. et al. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 217-220.
27. Dhawan G. et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). Radiotherapy and Oncology 2020; 147: 212-216.
28. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review. Strahlentherapie und Onkologie 2020; Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z.
29. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2020; Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026.
30. Hess C.B. et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020; Available at: doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793.
31. Hamada H. et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. The Journal of Immunology 2013; 1: 296-306.
32. Novel coronavirus – China. WHO 2020; Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en.
33. Zhou Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. National Science Review 2020; 7: 998-1002.
34. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO 2020; Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en.
35. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Emory Winship Cancer Institute 2020; Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf.
36. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. Nature 1915; 2397: 147-148.
37. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 2020; Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3.
38. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. Journal of the Chinese Medical Association 2020; 3: 217.
39. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. Journal of Infection 2020; 80: 607-613.

ПРОБЛЕМА ДУШИ В ЗЕРКАЛЕ ФИЛОСОФСКОЙ РЕФЛЕКСИИ

Андреев К.А.¹, Сидоров Г.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Андреев Кирилл Андреевич - ординатор 1 года по кардиологии кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Ленина 12, каб 232, andreyev.md@gmail.com

Резюме

В статье освещается проблема души в пространстве философской рефлексии. Делается попытка выявить эвристический потенциал этого понятия. Рассматривается тенденция к исключению понятия души из современного научного пространства. В то же время контуры души прочитываются в современной экзистенциальной философии К. Ясперса, исследования которого могут в определенном смысле быть полезны в современной медицине.

Ключевые слова: душа, дух, экзистенция, тело, феноменология, медицина.

Разговор о душе сразу же увлекает исследователя либо в религиозную, либо в художественную, либо в эзотерическую сферу мысли. Оставаясь поэтической метафорой, душа вдохновляет поэтов, писателей, художников. Наука же давно списала ее со своих счетов. Философия, будучи не совсем наукой, представляет собой нечто большее, имеющее отношение и к искусству, и даже к религии. Она допускает, что понятие души имеет свое незаменимое место. Многие скептики скажут: «Конечно, как без души в истории философии?» О ней писали и Платон, и Аристотель, не говоря уже о философах Средних веков (Августин, Аквинат); даже Р. Декарт еще не мог отказаться от присутствия души, но с появлением научной философии возник еще и «кошмар психофизиологий, тщетно бьющихся над проблемой души и тела, которые в силу закона исключенного третьего оказались на редкость неуживчивы. В XX веке научным вердиктом упразднена и душа» [3]. Теперь душа может претендовать лишь на то, чтобы оставаться метафорой.

Уже Г. Гегель предпочел душе Мировой Дух. Это один из наиболее разработанных отделов его философской системы. Философия духа разделяется на учение о субъективном, объективном и абсолютном духе. На определенной ступени развития природы появляется разумный человеческий индивид. Живя вначале как дитя, пребывая в естественном состоянии, в подчинении инстинктам, в конечном итоге он оказывается вершиной природного развития, обретает свободу и разумное существование. Разум становится ведущей силой его развития. Эмансипация разума порождает такие сферы, как религия, искусство, наука, философия. Мировой дух воплощается в образе государства, политики, права. В этой панораме феноменов Духа вовсе не остается места душе, разве что в единой случайной субъективной жизни индивида, проявляясь в экзистенциальных моментах жизни. «В экзистенции человек превос-

ходит свое физическое, физиологическое, конечное, оказавшись наедине со своей душой» [2].

С возвышением науки позиции разума упрочились. Даже появившаяся в XIX веке психология как «учение о душе» в итоге превратилась в науку об ее отсутствии.

Разум и интеллект окончательно вытеснили душу как отживший «наивный орган» человека. Но именно разум в XX столетии обернулся для человечества чудовищным обретением. Он открыл человеку возможность к созданию смертоносного оружия, способного уничтожить все человечество. С помощью разума были открыты новейшие технологии, которые позволили не только проникнуть в тайны природы, но и разрушить равновесие между человеком и природой, что привело к экологическим катастрофам. Не случайно философы-экзистенциалисты вновь обращаются к душе как к спасительной соломинке, в надежде пробудить в человеке его душевную составляющую. «Отсчета времени, каким мы ведем счет и с каким считаемся, не могло бы быть без ψυχή, могло бы быть без animus, не могло бы быть без сознания» [5].

Духовные итоги XX века оказались парадоксальны для человека: с одной стороны, его обостренное чувство собственной индивидуальности и свободы, с другой, все большее отсутствие этой индивидуальности, самоотрицание собственной свободы, бегство от самого себя, распыление. Мультикультурализм оказался бесильным перед криминалом и национализмом. «Современная эпоха очень часто характеризуется в предикатах танатальности. Ее содержание составляют всевозможные потери и освобождения, ее основные характеристики выражаются через отрицательные морфемы «без» и «пост». Современная эпоха – это «эпоха бездомности», безбожности, без- и постчеловечности, всевозможных смертей и кризисов, переходных состояний, «падения в материю» [4]. Человек нынешний больше чем одинок, он оставлен, заброшен в бытии. Единственная возможность

обрести себя – это вспомнить о взывающей к нам собственной душе.

Контуры души неустанно проступают самым невероятным образом в нашем бездушно-рациональном жизненном пространстве. Одной из таких областей является наука, в частности медицина. Медикам понятно, что никакой души нет. Исследования человека, его организма дали очевидные результаты. Тело, хоть и является сложным образованием, однако в нем нет места душе. И все же медики вынуждены признать, что душа дает о себе знать, хотя бы в виде психосоматических феноменов.

Современная медицина, которая базируется на научной картине мира, где человек представлен в виде сложного материального объекта – организма, сегодня все чаще обращает внимание на психологическую сторону тех или иных заболеваний. Например, такие распространенные заболевания, как язвенная болезнь желудка, сердечная недостаточность, расстройства эндокринной системы зачастую развиваются на фоне душевных переживаний. В последнее время даже появились такие направления в медицине, как психоэндокринология, психоонкология, психоиммунология, медицина духовного тела (*mind-body medicine*). Все это свидетельствует о том, что медицина настойчиво проявляет интерес к духовным феноменам, в ее исследованиях все чаще проступают контуры души человека.

В этой связи нам показались интересными работы Карла Ясперса по психопатологии. Казалось бы, он говорит о психологии человека, но на самом деле он исследует проблему психосоматического воздействия, когда душа оказывает влияние на тело, а тело, в свою очередь, на душу. Основой экзистенциальной философии Ясперса является метод феноменологии. В ссылке к «Общей психопатологии» он определяет феноменологию следующим образом: «Термин “феноменология” использовался Гегелем для обозначения проявлений духа в сознании, истории и мышлении. Мы используем

его только в применении к значительно ограниченной области душевных переживаний личности» [6]. Ясперс разрабатывает понимающую психологию. Он пишет: «Если мы хотим представить себе то, что испытывают больные, то непроизвольно, а также по необходимости исходим из того, что испытывали сами» [1]. Такой психологический (и даже психиатрический) подход существенно отличается от дилетантских рассуждений. К. Ясперс был одним из немногих мыслителей, которых равно признают классиком и представители философии, и представители психологии, а также психиатрии. Возможность органического соединения психологии и психиатрии, с одной стороны, и историко-философских исследований, с другой, доказывается у Ясперса не только теорией, но и всей его жизнью, единством его личности.

Жизненный путь Карла Ясперса наталкивал его на осмысление проблемы несовершенства человеческого тела. Страдая заболеванием легких, он как никто другой знал, что болезнь выдает себя двумя путями. Существуют объективные симптомы недуга. Это симптомы, которые могут зафиксировать медицинские приборы и глаза врача. К примеру, бледный цвет лица, снижение веса, затрудненное дыхание. Это все, что можно измерить и увидеть. Медицина говорит преимущественно об объективных симптомах, ведь постановка диагноза должна ориентироваться на объективные данные.

Но существует и еще один пласт – симптомы субъективные. Эти симптомы нельзя увидеть, даже если надеть очки, нельзя услышать, даже если постараться прислушаться. Эти симптомы можно увидеть, только если заглянуть в душу больного. Ясперс отчаянно тяжело переживал свою болезнь, и нет ничего удивительного, что он заговорил о субъективных симптомах. Предмет субъективной психологии – душевная жизнь. Субъективные симптомы можно постичь через понимание, через сопереживание. Они выражаются в поведении, речи, эмоциях

человека. Эти субъективные симптомы и исследует феноменология.

Врачи не могли поставить К. Ясперсу правильного диагноза до 18 лет, от неправильного лечения его часто мучили приступы лихорадки. Это не позволяло ему участвовать в детских играх, а затем и в развлечениях молодежи: уже в студенческие годы он был вынужден отказаться от вылазок на природу, верховой езды, плавания, танцев. Их недостаток компенсировался пристальным вниманием к собственному внутреннему миру. Получив же правильный диагноз, он стал читать медицинскую литературу о своем заболевании, чтобы узнать, что его ожидает. Один из авторитетнейших врачей того времени отводил ему меньше десяти лет жизни. Это потрясение перевернуло для будущего философа всё. «Заботясь о здоровье, нельзя было позволить болезни стать содержанием жизни. Задача состояла в том, чтобы правильно лечить болезнь, почти не думая о ней, и работать так, будто ее не существует. Надо было мобилизовать для лечения все силы, не уходя при этом в болезнь... Другим следствием болезни стал внутренний настрой, определивший мой способ работать. При постоянных перерывах в работе, вызванных болезнью, приходилось вести меж ними жизнь, насыщенную до предела, коли я вообще желал сохранить

смысл этой жизни. Я был обречен учиться, все схватывая на лету, сразу проникать в суть, испытывать внезапные откровения и моментально строить свои планы. Мой шанс состоял в упорном использовании каждого подходящего мгновения» [7].

Вся деятельность К. Ясперса была непрерывным личным подвигом, торжеством духа над болезнью. Он умер не в двадцать с лишним лет, как ему предсказывали врачи, а прожил 86, подтвердив тем самым свое высказывание о возможности влияния души на тело.

В заключение хотелось бы отметить, что современная медицина при всем разнообразии диагностических методик, новаторских подходов, золотых стандартов лечения заболеваний, все чаще сталкивается с ситуациями, которые она не в силах разрешить, а порой даже и понять без учета души. Тысячу лет назад целители полагали, что в скором времени человек сможет победить многие болезни, если не откажется от возможностей душевных сил исцеления. Хотя наука проделала долгий путь в своем развитии, по-прежнему миллионы людей умирают от ВИЧ, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Новая эра рождает новые проблемы. Возможно, обращение к могучему ресурсу здоровья человека - его душе завтра окажется необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова О.А. Феноменология Карла Ясперса: гистология и рентгеноскопия души. Вопросы философии 2013; 2: 90.
2. Зенец Н.Г. Субъект философского мышления: опыт осмысления бытия философии: монография. Омск: Изд-во ОмГУ; 2012. с. 69.
3. Максименко Л. А. Homo Cosmicus: опыт антропологической космологии. Омск: Изд-во ОмГПУ; 2011. с. 84.
4. Максименко Л.А. Об актуальности проблемы природы человека в современной философии.

5. В кн.: Реальность. Человек. Культура: трансформация человека. VIII Ореховские чтения. материалы Всероссийской научной конференции. Омский государственный педагогический университет 2016. с. 134.
6. Хайдеггер М. Время и бытие. М.: Республика; 1993. с. 401.
7. Ясперс К. Общая психопатология. М.: Практика; 1997. с. 87).
8. Ясперс К. Философская автобиография. Западная философия: итоги тысячелетия. Екатеринбург; 1997. с. 135.

SELFIE КАК СОЦИАЛЬНО-КУЛЬТУРНЫЙ ФЕНОМЕН

Барзеева А.Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Автор, ответственный за переписку:

Барзеева Анжелика Юрьевна, студентка 3-го курса факультета компьютерных наук ФГБОУ ВО ОмГУ им. Ф. М. Достоевского. 644077, г. Омск, ул. Проспект Мира, 55, a.barzeeva@mail.ru

Резюме

В обзоре освещается один из феноменов массовой культуры – популяризация selfie. Данное явление – это следствие изменения социальных взаимоотношений. В статье приведены основные причины создания selfie. Представлена статистика публикаций в социальной сети Instagram. Рассматривается понятие эстетизис, введенное Мишелем Маффесоли. Кроме того, описано сравнение социально-культурного феномена selfie с психическим расстройством на основании данных Американской психиатрической ассоциации. Приводится обоснование того, что selfie – проявление глубинных изменений в культурном коде социума.

Ключевые слова: selfie, эстетизис, массовая культура, социальные взаимоотношения, психическое расстройство, психоанализ.

Современный мир просто невозможно представить без selfie. Сейчас память почти каждого ноутбука, планшета или смартфона хранит далеко не одну фотографию, сделанную самим владельцем. Selfie вокруг нас: они составляют новостные ленты социальных сетей, их посылают нам друзья и родные из своих путешествий, они публикуются на разворотах глянцевого журналов. Политики, знаменитости и другие медийные личности также являются производителями данного медиаконтента. Поэтому selfie – определенно один из феноменов массовой культуры.

Говоря о распространении данного явления, в первую очередь, нужно обратиться к причинам его появления. «Автопортреты в цифровых технологиях становятся термометром скрытых устремлений, желаний, потребностей больших социальных групп» [4]. Соответственно, исследование данного феномена позволит оценить изменения в социуме, порождаемые современной научно-технической революцией. Одна из ключевых предпосылок популяризации selfie – это трансформация общественной среды. Сейчас актеры взаимодействуют совершенно иначе, чем 20-30 или 100 лет назад. Изменился характер социальных взаимоотношений: произошло резкое увеличение количества участников опосредованного и возможного общения, одновременно с этим круг близкого и доверительного общения предельно сузился. Кроме того, значительно увеличилось число участников, вовлеченных в процесс общения.

На момент написания данной статьи (февраль 2021 года) в социальной сети Instagram числится 443 млн публикаций с хештегом #selfie, русскоязычный аналог (#селфи) использовался 14,1 млн раз. При этом существуют синонимичные хештеги, далеко не все фотографии в принципе сопровождаются ими. Отсюда вывод – подобных публикаций намного больше, чем 457,1 млн.

Вот основные причины, из-за которых создаются selfie.

1. Осознанные:

- привлечение внимания,
 - способ самопрезентации,
 - демонстрация высокого уровня потребления,
 - повышение самооценки.
2. Неосознанные:
- Нарциссизм,
 - самопознание, тиражирование собственного образа,
 - компенсация.

При описании новой формы ориентации человека в обществе постмодерна современный французский социолог Мишель Маффесоли ввел понятие эстетизис. Это «непрерывный процесс эстетизации всех жизненных явлений» [1]. Эстетизация развивается в культуре XX века и становится ответом на рационализм модерна и строгость тоталитарных режимов индустриальной эпохи.

Однако термин «эстетизация» можно встретить и в психоанализе. Под ним подразумевается механизм, который защищает сознание от травмирующей его действительности. Здесь уместно упомянуть искусство: оно выполняет функцию компенсации, когда достраивает реальность до гармоничного целого. Может быть, популяризация фотографии как нового вида искусства в XX веке связана с функционированием данного механизма, с поисками того самого гармоничного целого, которое ранее было доступно лишь избранным.

При потреблении какой-либо услуги (еда в ресторане, путешествие или даже получение образования) главным критерием выступает ее эстетическая привлекательность. Именно ее актер фиксирует с помощью камеры, а затем публикует в социальных сетях. После он находится в ожидании признания себя и своего выбора (в данном случае, выбора услуги) как единственно верного, стремясь получить одобрение в виде нажатия клавиш like или repost его подписчиками, что и было изначальным основанием для его действий.

Казалось бы, что плохого в популяризации selfie? Дело в том, что это не только безобидные фотографии себя. В 2016

году Американская психиатрическая ассоциация официально отнесла selfie к психическим расстройствам [7]. Специалисты утверждают, что оно выражается в непреодолимой мании делать фотографии и опубликовывать их, желая получить обратную связь. Врачи определили три уровня заболевания такого рода: 1. эпизодический (индивид фотографирует себя как минимум три раза в день, но при этом ничего не публикует в социальных сетях), 2. острый (то же минимальное число фотографий, но все они оказываются в Интернете), 3. хронический (в день индивид публикует как минимум шесть selfie).

Кроме того, в последнее время наблюдается рост числа акторов, которые погибли в результате попытки сделать selfie. Согласно статистике британской газеты «The Telegraph», в результате несчастных случаев во время создания selfie за неполный 2015 год погибло 50 человек [8]. Стоит отметить, что это больше, чем от нападения акул. К концу 2015 года эта цифра достигла 94. В погоне за новыми фотографиями индивиды забираются на крыши, срываются с мостов,

перестают следить за дорогой (на пешеходных переходах или за рулем автомобиля). Именно это и приводит к необратимым последствиям.

Жан-Поль Сартр писал: «Каждый человек – всегда рассказчик историй, он живет в окружении историй, своих и чужих, и все, что с ним происходит, видит сквозь их призму. Вот он и старается подогнать свою жизнь под рассказ о ней». В данном контексте selfie является идеальным способом иллюстрации рассказа собственной жизни.

Истории всегда создают для других. Тем не менее, существование в рамках истории, придуманной о самом себе, ведет к потере истинного «я», отдалению от первоначальных характеристик личности. Изучая явление selfie через эту призму, стоит обратиться к понятию самости Карла Густава Юнга и Зигмунда Фрейда. Вывод: selfie – это проявление глубинных изменений в культурном коде социума. Когда-то джентльмен приветствовал даму приподниманием своей шляпы, сейчас же он ставит like под ее фотографией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин И.П. Постмодернизм от истоков до конца столетия: эволюция научного мифа. М.: Интрада; 1998. 255 с..
2. Овруцкий А. В. Потребление как функция культуры. Известия ИГЭА 2011; 5(79): 220-225.
3. Соболева А.П. Символические функции еды в современной политике. Власть 2013; 12: 87-90.
4. Цветкова Н.А. Феномен селфи и символическое мышление. Общество: социология, психология, педагогика 2016; 3: 1-4.
5. Miller T. & McHoul A. Popular Culture and Everyday Life. London: SAGE Publications; 1998. p. 224
6. Strinati D. An Introduction to Theories of Popular Culture. London: Routledge; 2004. p. 286.
7. American psychiatric association makes it official: 'selfie' a mental disorder. The Adobo Chronicles. <http://adobochronicles.com/2014/03/31/american-psychiatric-association-makes-it-official-selfie-a-mental-disorder>. Дата последнего обновления: March 31 2014. Дата последнего доступа: February 12 2020.
8. More people have died by taking selfies this year than by shark attacks. <http://www.telegraph.co.uk/technology/11881900/More-people-have-died-by-taking-selfies-this-year-than-by-shark-attacks.html>. Дата последнего обновления: September 22 2015. Дата последнего доступа: February 12 2020.

МЕРТВОЕ ТЕЛО: ЭСТЕТИЗАЦИЯ СМЕРТИ

Красовская М.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Красовская Мария Александровна, студентка 3-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, krasovskaya_2000@mail.ru

Резюме

Тело сегодня оказалось в центре внимания философии, науки, политики, искусства и самого человека, что делает современную культуру «телоцентричной» (Г. Тульчинский). Модификация тела с помощью современных биотехнологий привела к абсолютному растождествлению «я» (Духа) и тела с последующим превращением их в непримиримых антагонистов. Вслед за этим происходит и растождествление «я» с событием смерти, топосом которого является все то же тело; это приводит к изменению в отношении к мертвому телу в современной европейской культуре и искусстве. Традиционно тело рассматривалось как моральный нарратив. С появлением биотехнологий тело живое и тело мертвое представляют собой эстетический объект, который не только изучают, но и играют с ним как с куклами, которых можно приводить в надлежащий для игры вид посредством обескровливающей эстетизации. Мертвое тело все больше напоминает «игровой инвентарь», доступ и варианты «игры с ним» различны. Доступ и доступность мертвого тела и связанная с этим его публичность – это элемент современной игры с телом.

Визуальными источниками для данной работы послужили средневековый диптих «Новобрачные» / «Мертвые любовники», экспонаты нашумевшей выставки «Миры тела» Гюнтера фон Хагенса, а также продукция «трупопекарни» Киттивата Унаррома.

Ключевые слова: смерть, мертвое тело, тело-плоть, пластинаты, нарратив, эстетизация.

Мертвое тело традиционно наделялось сакральным смыслом, к нему было особое отношение: оно было объектом заботы. Предметом заботы являлось то, на что символически указывала жизнь тела, потрясая приближающимся событием смерти. С появлением новых, беспрецедентных технологий отношение к мертвому телу изменились. Современная культура озабочена «изгнанием смерти», которое стало возможно во многом благодаря медико-биологическому дискурсу и тем практиками, которыми он поддерживается. Этому предшествовала утрата переживания тела как «открытой системы», включенной в космический миропорядок и взаимодействующей с последним. В свое время известный поэт озвучил нетривиальный вопрос, с которым связано понимание тела как модуса существования человека, как того, что непосредственно относится ко мне, а не растождествленно со мной: *«Дано мне тело, что мне делать с ним? Таким единым и таким моим»*.

Радикально трансформируя и «преодолевая» действующие, проявляющие себя состояния «непрерывного жизненного потока» в теле, современные технологии десакрализируют и создают «посттелесную» интерпретацию тела, включая и смерть тела. Десакрализация тела проявляется в забвении горизонтального измерения жизни тела (рождение-смерть; изменения, связь одних процессов с другими) и вертикального измерения Жизни в теле: тело как «мембрана (медиум) между внешним и внутренним» – между

человеком и миром; тело – медиум между конечным человеком и бесконечной Жизнью. Растождествленный с десакрализованным телом «я» (Дух) максимально дистанцируется от тела, превращая последний в конструктор, с которым можно играть (а не только использовать) [4, 5]. Также играть можно с мертвым телом, максимально манифестируя победу «я» (Духа) над природной необходимостью.

Говоря о традиционном отношении к смерти, прежде всего, мы говорим о средневековой европейской традиции, где тело не мыслится как объект спасения, скорее оно – подсказка и ключ к спасению. В этом отношении оно выполняет роль нарратива: тело превращается в сообщение о чем-то, о чем без помощи, без подсказки тела трудно узнать и что трудно представить. Такова, по нашему мнению, роль изображенного тела на диптихе «Новобрачные» / «Мертвые любовники» работы неизвестного автора из Швабии (Ульмский мастер), написанные около 1470 года. Сегодня картина «Мертвые любовники» находится в музее Страсбургского собора, другая половина диптиха – «Новобрачные» находится в Кливленде, США. Композиция диптиха дает нам возможность видеть противопоставленные друг другу, с одной стороны, юные тела молодой пары (которые не обнажены), с другой – обезображенных старением нагих дряхлых стариков. Чем дальше смотришь на эти пары, тем меньше задаешься вопросом о том, изображена перед нами одна и та же пара или это две

разные пары. Важным моментом оказывается именно позиция противопоставления тел, которая обращает к особому рода тревоге и размышлениям.

«Новобрачные» изображены на фоне природы, олицетворяющей полноту и силу жизни, которая проявляется в ее способности рождать и заполнять собой все вокруг. Головы молодой пары украшают венки, на пальцах - кольца, подчеркивающие, что они молодожены. Молодой человек дарит девушке цветок, вероятно, цикорий — символ любви. Сам пейзаж, в котором угадывается движение жизни, ее чувственная полнота, оказывается местом, в котором происходит встреча или само событие единения юных влюбленных: перед нами любовь в ее чувственно-телесном проявлении.

На второй картине изображены не столько тела немолодых людей, сколько само старение, разрушение и приближающаяся смерть, символом чего и выступает дряхлеющее тело-плоть: сморщенная, подверженная тлену, пожираемая могильными червями. Изображение тела-плоти в рамках христианского мировоззрения — это художественный способ повествования о поиске вечных ценностей и оснований человеческой жизни, которые только и спасают человека: телом и тело спасти невозможно. Тело замкнутое само на себя лишает нас спасения. Телесная чувственность обнаруживает свою зависимость от времени — в этом символический призыв к отказу от безмерной увлеченности и абсолютизации нужд и желаний изменчивой, а потому обманчивой и несовершенной плоти. Именно это обрекает человека на страдания: будь это грех телесного вождления или дряхление тела.

Традиционная христианская оценка тела-плоти не является просто его отрицанием. Речь идет о том, почему и как, будучи естественно привязанными к жизни тела, мы обрекаем себя на смерть

как физическую, так и духовную. Лишь открыв себя как тело-плоть, будучи потрясенным этим фактом, человек становится перед выбором расширения границ своего бытия. Тело оказывается этой границей, которую нужно преодолеть в том смысле, чтобы найти нечто иное относительно тела и его потребностей и перестать зависеть от него. Так тело-плоть пробуждает человека.

Последующее отношение к дряхлеющему и мертвому телу в западной культуре развивалось в таких модусах, как модус страха, модус безразличия, модус научного познания и объективации, модус личностного бытия. Дискурс о смерти, возникающий в результате архетипичных для человечества процессов - войны, вспышки эпидемий, последующее развитие науки и медицины — все это привело к десакрализации смерти [7]. Мертвое человеческое тело теперь не просто отражается в искусстве, а искусство является тем языком, на котором с нами говорит наше тело; тело, мертвое и живое, становится материалом для искусства, объектом инсталляций. Мертвое тело начали экспонировать.

Цель выставки пластиналов «Миры тела» немецкого анатома Гюнтера фон Хагенса, разработчика процесса пластинации — метода, позволяющего надолго сохранять мертвые тела, показать широкой публике внутреннее строение тела, механическую работу мышц, механическую цельность тела. Экспонаты должны помочь зрителям освободиться от традиционных «убеждений о нашей совместной и неизбежной судьбе» [2]. Использование метода пластинации позволило разрушить границы между живым и мертвым, между безобразным, отвращающим и прекрасным, между высоким (заслуживающим внимание) и низким. Так осуществилась эстетизация мертвого тела. Разрушение границ сократило символическое, физическое, социально и антропологическое

расстояние между живым человеком и пластинатом: теперь они смотрят друг другу в глаза. Пластинация ускоряет «процесс циркуляции живого и мертвого», в результате чего страх смерти, ее неприятие исчезает. Пластинированные трупы отличаются от тело-плоти на средневековом диптихе: эстетизация мертвого тела не отвращает, а наоборот, приковывает к нему, делая предметом неподдельного интереса и даже заботы (позаботиться о том, чтобы вся эта механика не нарушалась из-за вредных для физического здоровья привычек и безрассудного отношения). Это не случайно, поскольку в современной культуре, тело — это «самый прекрасный объект потребления», поскольку само тело больше «не является ни «плотью», как в религиозном видении, ни рабочей силой, как диктует индустриальная логика, оно предстает в эстетизированной материальности» [1]. Мертвые тела лишены прижизненных изъянов и следов смерти; с помощью технологии пластикации они доведены до идеалов и отличаются друг от друга, пожалуй, только позой — это «символические транссексуалы», лишенные полового и личностного различия. Они максимально обнажены и потому анонимны — на них порой нет кожи. Воображение поражает именно тело во мне, которое живет своей жизнью и эта жизнь «совершенного технического объекта». Если в нашем восприятии (о чем говорят философы) тело и так всегда дробно, то подобная инсталляция доводит до предела эту дробность, но особым образом. Мы обнаруживает тело как объект, который может существовать как бы без нас, а потому мы можем его себе присвоить. Однако здесь отсутствует та неуловимая целостность тела, которая выходит за различные формы его проявления, за его механику, за деление «Я и тело». Нельзя передать способность и механизм, благодаря которому наше тело оказывается вовлечено и способно выразить свою связь с миром

символического. Иначе говоря, осуществлять движения «символических координаций, расположенных выше уровня предметных действий»: это все разновидности речи и письма, а также музыкальное, театральное и хореографическое исполнение [3].

Современная культура потребления фрагментирует тело, усиливая эстетизацию телесных фрагментов: кожи, лица, туловища, ногтей, ресниц. Кроме того, части тела обнаруживают себя за пределами самого тела. Так, скульптор по образованию и потомственный пекарь по профессии таец Киттиват Унарром (Kittivat Unarrom) несколько лет назад открыл первую и единственную в мире «трупопекарню». Скульптор начал выпекать из сладкого теста невероятно реалистичные части мертвого человеческого тела, декорируя их съедобными элементами вроде орехов, изюма, варенья, всевозможных специй, посыпок и топпингов, чтобы добавить съедобной «расчленёнке» правдоподобности. Результат превзошел ожидания, булочник стал известен и популярен далеко за пределами родного Таиланда [8].

Мы видим, что в современной культуре обнаруживается создание «новых экзотических форм телесности». В результате «различия «плохого» и «хорошего», «красивого» и «некрасивого», «нормального» и «анормального» пропадают», что обуславливает возможность игры, разрешающий то, что отрицают закрепленные различия [6]. Мертвое тело (как и живое) превращается в «игровой инвентарь» для реализации сформированных «экзотическими формами телесностями» новых желаний, что ведет к максимальному преодолению «естественного» человеческого тела. Не вызывая отвращения, но возбуждая познавательный и эстетический интерес мертвое тело больше не топос скрытого присутствия «символических координат» бытия человека. Эстетика

мертвого тела не провоцирует нас на собственное трансцендирование, на превосхождение себя через механику тела и в этом смысле обнаружение особой синергии тела, которая в свое время позволяла человеку благодаря телу «войти в коммуникацию с Богом». Мы все чаще видим экспонированное мертвое тело, эстетизированное настолько, что оно оказывается деантропологизированным: реальность живого тела и мертвого иная, чем созданные образы. Так заявляет о себе утрата умения переживать полноту Жизни (обусловленное тождеством «я» (Духа) и тела – рождающегося,

изменяющегося, дряхлеющего и умирающего). Жизнь тела, с которым связано и мертвое тело, выводит «я» за рамки своего условного видения/представления о жизни (в это «свое» погружено сегодняшнее самодостаточное «я» (Дух), поскольку она дает возможность трансцендирования (но не связанного с радикальным преодолением «естественного» тела) - наполнением в своем привычном временном существовании чувством «тождественности» между универсальным существованием и нашим существованием».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрийяр Ж. Общество потребления. Его мифы и структуры. М.: Республика; Культурная революция; 2006).
2. Гюнтер фон Хагенс. <https://bodyworlds.com/plastination/gunther-von-hagens>. Дата последнего доступа: Май 02.2020).
3. Круткин В.Л. Техники тела и движение человека. <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnikitela-i-dvizheniya-cheloveka>. Дата последнего доступа: Май 02 2020)
4. Лобова Т.Г. Естественная неестественность существования. Омский научный вестник 2012; 4: 129).
5. Лобова Т.Г., Чалдышкина М.В. Игра тела versus игра с телом. Современные проблемы науки и образования 2015; 1-1. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17220>. Дата последнего доступа: Май 03 2020).
6. Марков Б.В. Люди и знаки: антропология межличностной коммуникации. СПб: Наука; 2011. с. 258.
6. Попова О.В. Телесность в модусах боли, страданиях, смерти: биоэтический ракурс. *Философская антропология* 2015; 2: 146–164.
7. Съедобные трупы из теста, шоколада и орехов. Отвратительное искусство скульптора Kittiwat Unarrom. <https://kulturologia.ru/blogs/230812/17018>. Дата последнего доступа: Май 03 2020).

О МЕДИЦИНЕ КАК О НАУКЕ И ИСКУССТВЕ, ПРИЗВАНИИ И РЕМЕСЛЕ

Матиенко А.С.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Матиенко Анна Сергеевна, студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644022, г. Омск, ул. Степная, 16, anna_matienko_o_matienko@mail.ru

Резюме

Статья посвящена рассмотрению вопроса о том, как сегодня воспринимается образ медицины как социокультурного феномена. Восприятие медицины во многом определяется технологическими прорывами в медицинской и научной сферах, меняющих облик и содержание врачебной деятельности. Однако техницизм не должен умалять то, что извечно присуще ей – служение делу сохранения жизни.

Ключевые слова: медицина, искусство, призвание, ремесло, культура.

Вопрос о том, чем является медицина совсем не праздный и не случайный. Сама его постановка связана с теми радикальными переменами, которые мы наблюдаем в медицине. Начались они давно, но именно в середине прошлого века «сферы врачебного опыта были сведены к законам биологии и социологии», в свою очередь, это изменило положение медицины – произошел «переход медицины для конкретного человека к медицине, ориентированной на общество в целом» [1]. Стремительная рационализация медицины, ее «обнаучивание», дававшие несомненный выигрыш в эффективности, одновременно привели к утрате того, что издревле отличало ее, к утрате искусства врачевания.

Традиция видеть в медицине искусство идет от Гиппократов, хотя другой, не менее авторитетный врач древности, Гален, полагал, что медицина – это наука и тяжелый труд. Видеть в медицине искусство, значит, понимать, что есть в ней нечто, связанное с красотой, интуицией, добродетелью. Искусство – это таинство рождения нового. И вся история медицины связана с рождением новых представлений о человеческом организме, о процессах в нем протекающих, о новых методах преодоления болезней, поражающих организм человека. Искусство всегда зиждилось на неповторимом, индивидуальном видении. Первые целители были искусными врачевателями, поскольку им не на кого было опереться, знания об организме, о методах лечения были скудными, и нужно было проявить отвагу, сопряженную с высокой степенью ответственности. Именно ответственность обязывала быть искусным врачевателем. Позднее Парацельс скажет, в чем заключалось искусство врачевания – оно не в том, что врач знает и опирается на знание опыта других (опыт может быть полезен, но он не сделает человека врачом). Оно (искусство) в том, что врач способен понимать процессы, происходящие в природе и организме человека, которые не всегда очевидны, он должен обладать интуицией.

Источником, из которого первые целители черпали вдохновение, была сама природа. Исследование же природы закладывало основы научной медицины. Накапливая знания о строении организма, совершенствуя навыки врачевания, медицина демонстрировала стремление к строгому знанию, обоснованному, не допускавшему вольностей в мышлении. Знание, проверяемое опытным путем, становилось залогом успеха в медицинской практике. Развитие медицины за последние два столетия может быть описано как борьба за утверждение особого ее статуса, той области человеческой деятельности, которая может претендовать на власть. Медицинское знание становится основанием этой власти, а медицина перестает быть искусством. Почему?

Искусство врачевания предполагает отношение к пациенту как уникальному и целостному феномену мира. Сама врачебная деятельность изначально была устремлена к гармонизации процессов, протекавших в организме (болезнь понималась как нечто, что нарушает эту гармонию). Но научный подход в медицине изменил отношение к человеческому организму. Он (организм) как объект врачебных манипуляций оказался поделен на системы, органы, ткани и так далее. Перед взором врача организм пациента предстал в виде сложной машины, состоящей из множества отдельных частей. Это не могло не сказаться на понимании болезни и здоровья. Болезнь понимается как патология. Здоровье – как норма. Тело больного для врача стало тем, что должно прочесть. Оно рассматривалось как «неправильное», искаженное, отклоняющееся от нормы. Лечить – означало следовать норме, подчиняясь в лечебной практике алгоритму. Постепенно происходит то, что многие современные врачи называют «оремесливанием» медицины. Медицина перестает быть совокупностью врачебных практик. Она олицетворяет собой знание о здоровом человеке, и ее задача – распространять это знание в обществе. У врачевания появляется новая

ипостась: здравоохранение. Социализация медицины меняет характер отношений между врачом и пациентом.

Медицина всегда была сферой наивысшего приложения гуманистических принципов и установок. Врач априорно не мог быть черствым, безразличным к страданию больного человека, того, кто в нем (враче) видит надежду на излечение. Здоровье – это ведь не только природный дар. Оно еще и условие расположенности в мире. Значит, человек нуждается в помощи тогда, когда здоровье утрачено. Но может ли врач, отдавший себя во власть техническому отношению к профессии (а это сегодня понимается как проявление профессионализма), оказать действенную помощь? Еще А. Швейцер замечал, что чисто механическая работа, основанная пусть и на глубоком знании, становясь нашим уделом, гасит в нас желание быть подлинным человеком, тем, кто оставался бы правдивым по отношению к самому себе и способен был бы развивать в себе сочувствие и деятельное участие в судьбах других. Конечно, речь идет о призвании. Врач по призванию! Иначе и быть не должно. «Научная медицина дает знания о человеческом организме, процессах, которые протекают в нем, о методах и инструментари, о том, что сообщает врачу профессионализм и позволяет справиться с недугом. Но цели выздоровления эта деятельность достигает лишь тогда, когда она одухотворена призванием, ибо в призвании реализуется человечность» [3].

Русская врачебная традиция формировалась как раз на основе самоотверженности, любви и сострадания, человечности, полагаем, что эти основания не утрачены – события современности свидетельствуют об этом. Когда-то И.А. Ильин, размышляя об уникальном российском опыте врачевания, писал: «В былые годы

вся наша семья в Москве лечилась у врача, которого мы любили, как лучшего друга ... Мы питали к нему безграничное доверие. ... Он лечил своих пациентов ... лучше, зорче, ласковее» [4]. По мысли философа, это важно, ибо «врач, которого пациенты не любят, к которому они не питают доверия, похож на «паломника», которого не принимают в святилище, или на полководца, которому надо штурмовать совершенно неприступную крепость...» [4].

Лечение – всегда есть совместное дело врача и пациента. Это, по большому счету, сотворчество, и пока оно остается таким, о медицине можно говорить как об искусстве. Но медицина – это и ремесло, требующее особого мастерства, специальных навыков, а в разнообразном лечении человеческого организма важную роль играет и ручной труд, рукоделие. Как необходим именно мастерский ручной труд хирургов, травматологов, гинекологов, отоларингологов, несмотря на все технические новшества и открытия.

Когда-то Сократ сказал, что все профессии в мире от людей и только три от бога: судья, педагог и врач. Высокая оценка и высокое предназначение. Именно они укоренились в сознании человека. Невозможно расстаться с таким высоким пониманием врачебной деятельности, ибо она напрямую касается того, что каждому из нас всего дороже – нашей жизни. Наверное, талант врача должен заключаться в том, чтобы, стремясь к использованию современных средств лечения, опираясь на достигнутые медицинской наукой знания, не растерять то, без чего врачебной деятельности как служения нет, а именно – любви к своему делу, любви к людям, сердечности, человечности. Разве учиться быть врачом не то же самое, что учиться быть человеком?

ЛИТЕРАТУРА

1. Дернер К. Хороший врач. Учебник основной позиции врача. М.: Алетейа; 2006. с. 32.
2. Ильин И.А. О призвании врача. В кн.: Ильин И.А. Религиозный смысл философии. М.: ООО «Издательство АСТ»; 2003. с. 437-440.
3. Лобова Т.Г., Мироненко Т.В. Медицина: профессионализм versus призвание (к вопросу о соотношении). В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вся жизнь – делу врачевания и просвещения». Омск: Издательский центр «КАН»; 2020. с. 125.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЗНАНИЯ И СВОБОДЫ В ИДЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА (ПО И.Г. ФИХТЕ)

Пантафлюк К.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный педагогический университет»

Автор, ответственный за переписку:

Пантафлюк Кристина Анатольевна, ассистент кафедры философии ФГБОУ ВО «ОмГПУ». 644043, г. Омск, наб. Тухачевского, 14, s.needs@yandex.ru

Резюме

В философии И.Г. Фихте осуществляется становление методологии от субъективного идеализма к объективному идеализму. Существование собственного Я делается очевидным при обнаружении его границы. Знание границы освобождает человека от ощущения несвободы. Поэтому процесс познания мыслится как форма существования, становления, предназначения человека. Я, сознающее само себя и границу своего существования, то есть мир, есть абсолютное Я. Существование абсолютного Я в бытии – это условие начала процесса познания и в то же время абсолютное Я в сознании человека – это высшая форма самосознания, на которой атрибутом человеческого существования является свобода. Свобода – это сама мораль, чтобы ее достичь, необходимо отождествление понимания свободы и воли. Воля есть «закон сверхчувственного мира». Поскольку воля неразрывно связана с действием, то, понимая свободу как должное, человек становится свободным, иными словами, для него на первом месте становится целеполагание, а не ценность совершаемого поступка. Так человек становится на ступень выше природы и направляет ее.

Ключевые слова: свобода, познание, воля, Я, Не-Я, Абсолютное Я.

Успехи современной цивилизации базируются на достижениях науки, но в то же время на протяжении XX-XXI вв. научно-техническая среда становится источником вызовов самой цивилизации, человечеству в планетарном масштабе. В ситуации антропного кризиса проявляются на прочность идеи гуманизма. Фундамент для переосмысления ценностей и установления места человека в мире формируется философским мировоззрением, атрибутами которого являются принцип единства мира, требования самосознания и понимания другого. Научное мышление вооружает человека полезными истинами и технологиями, но сама «полезность» нуждается в философской критике, поскольку между жизнью и экономической эффективностью проявляются фундаментальные противоречия. Метафизическая философская традиция позволяет ставить универсальные вопросы о человеке и жизни. Конечная жизнь конкретного человека (эмпирическая данность – *bios*) рассматривается как репрезентант онтологически первичного истока (*zoe*), в деятельности конкретной личности проявляется определенная онтологическая позиция, например, сущность деятельности врача – это не искусственность манипуляций с телом или оказание экономически выгодных услуг, а охранение жизни в соответствии с принципом альтруизма и требованием бытия [3].

Конструирование понятия субъект, осуществленное в немецкой классической философии, позволяет ставить многоплановые вопросы к состоянию человека в современности. В данной статье рассмотрены идеи И.Г. Фихте с целью определить принцип бытия человека и направление совершенствования.

И.Г. Фихте (вслед за И. Кантом) сосредоточивает внимание на понятии субъекта. Основной целью его учения является развитие целостной теории человеческого знания и действия. Задачей его теории является: «дать революционное обоснование требования разума рационального

господства человека над природой и обществом»; объект должен стать чуждым для субъекта. «Субъект у Фихте становится процессом, деятельностью, постоянной активностью, конкретным диалектическим единством, органически создающимся, производящимся вместе с его отдельными моментами» [1]. Основной тезис характеризуется производством совокупности знаний и действий человека. Только в наукоучении человек становится взаимосвязан с миром. Поскольку философ утверждает возможность осознания самого себя и саморазвития с различных сторон, только при условии развития мира как будущего. Человек становится в конфронтацию по отношению к действительности, однако в то же время он находится под ее влиянием. Человек должен проникнуть в действительность, а действительность должна обратиться в ничто в человеке. И.Г. Фихте отвергает существующих самих по себе, субъект, деятельно направленный на объект, и объект, деятельно направленный на субъект. Он уничтожает и субъект, и объект, а оставляет только деятельность и бытие, представленные в едином целом. Другими словами, философ постулирует существование деятельного бытия.

Мы приходим к тому, что наукоучение характеризует свободу в качестве причины и цели действия и реальности. Объективная реальность есть непрерывный творческий процесс «Я»; творчество «Я» всегда выходит как за границы «данного», так и за то, что уже было создано. Процесс созидания «Я» – это постоянный переход. Данный процесс позволяет человеку создавать самого себя; саморазвитие человека происходит в совокупном становлении субъекта и объекта, человека и реальности. Человеческое саморазвитие идентифицируется с историческим процессом, содержанием исторических событий, причинами их возникновения и целями. И.Г. Фихте конкретизировал необходимость наукоучения так: «Благодаря принятию и всеобщему распространению наукоучения среди тех, кому оно требуется, весь человеческий

род избавится от слепого случая и от власти судьбы. Все человечество получит свою судьбу в свои собственные руки, оно станет подчиненным своей собственной идее, оно с абсолютной свободой сделает отныне из себя самого все, что только оно из себя пожелает сделать» [1].

«Я» становится абсолютным законом разума. Поскольку «Я», безусловно, является разумным, то соответственно все, что находится во взаимосвязи с человеком, должно тоже быть разумным. Так, «Я», начиная от отдельного, приходит ко всеобщему и сохраняет в себе постоянство выхода за рамки «данного». Потому «Я» – это только то, что чем оно станет (созидающее беспокойство). Основной идеей философа было создать контролирование над постоянно изменяющимся процессом, который создает «Я». Так происходит переход философии свободы в теорию практики. Свобода проявляется в качестве независимой деятельности субъекта, а именно как преобразование необходимости в свободу. А такое преобразование – это развитие практики в качестве исторического процесса, общественных взаимоотношений, а также подчинения природы человеку.

Фихтевское наукоучение есть попытка развития тезиса им о целостности теории и практики, а также о свободе как познанной необходимости. Основными элементами теоретического вклада И.Г. Фихте, связанными со свободой, являются: 1. первичным и главным свойством философского мышления есть активность человек, 2. активность человека есть не только проявление нравственного, но и общественного.

Использование дедуктивного принципа в наукоучении проявлено в качестве диалектического понятия как развития единичного (конкретного) в глобальное (всеобщее). Природа сливается с «не-Я» (абстрактным).

И.Г. Фихте – это один из первых мыслителей в истории философии, который узрел сущность формы общественно-ис-

торической диалектики: диалектика исторического развития и диалектика общественного развития.

Абсолютное «Я» – это сверхсубъект, находящийся у истоков каждого субъекта и объекта. Поэтому он имеет взаимосвязь с человеческой личностью (эмпирическим «я»), однако само абсолютное «Я» не является конкретной личностью, в силу того, что носит характер бесконечности. Даже при таких совершенных сверхъестественных взаимоотношениях существуют реальные связи, объективная действительность является началом возникновения сознания человека, природа, проявленная в «Не-Я», есть то условие, благодаря которому вообще возможны и осуществляются эти реальные взаимосвязи, и только человеческая среда является созданием самого человека. Создание человеческой среды человеком И.Г. Фихте характеризует в тезисе о примате практического разума над теоретическим; основоположения «Наукоучения» характеризуют развитие человеческого сознания как познания, так и исторической деятельности.

Однако стоит указать то, что эта историческая деятельность в тоже время является тем объектом, который познает «Я», созидавая и познавая себя, потому проявляет себя как в активности, так и в пассивности в один и тот же момент времени, и в практическом, и в гносеологическом понимании. «Действительное существование Я основывается на абсолютном факте непосредственного самосозерцания знания» [7]. Деятельность субъекта, выраженная в познании: созерцая, чистое «Я» создает предметы, предметы находятся в подчинении эмпирическому «Я» благодаря его созерцанию и представлению, также происходит самоутверждение предметов, потому что «знание вещи вытекает из тебя, составляя свою собственную сущность» [5].

Перерастание «Я» в «Не-Я» происходит телеологическим образом точно так же, как и зарождение «Не-Я». Человеческому самосознанию просто необходимо

порождение «Не-Я», поскольку само самосознание существует и утверждается только в действии (активное начало). Благодаря тому, что происходит осознание различия «Я» и «Не-Я», «Я» становится самосознанием. Объект и субъект тесно взаимосвязаны. В связи с тем, что субъект осуществляет собственные практические нужды, он становится индивидуальным «Я». Сами же практические нужды могут осуществляться только при условии, что существует предметная область, так происходит слияние теоретического и практического отношений, благодаря которым существует единое творческое отношение в мире.

Диалектика взаимоотношений «Я» и «Не-Я» проявляется как в порождении «Не-Я», так и в его преодолении, поскольку само «Не-Я» противостоит тому, чтобы оказаться средством для «Я»; противостоит «Я» и стремится самоутвердиться. Таким образом, И.Г. Фихте говорит о том, что если не совершить акт преодоления «Не-Я» как некоего ограничивающего объекта, то не осуществится утверждение «Я» (субъекта) самим себя. Трактовка практического понимания, с точки зрения этического рассмотрения, сохраняется: философ включает общность всех поступков людей и производимой ими деятельности в моральную практику. Предметная область, или арена приложения духовных сил, является взаимоотношениями, складывающимися между «Я» и «Не-Я» (между человеком и природой).

Моральный характер также присущ и практическому умозаключению перехода от «Я» к «Не-Я». Понятие «моральный мир» есть первооснова и первоначало понятия «чувственный мир». Мир природы существует исключительно в субъективном сознании – «Я». Сами представления предметов, образующиеся в сознании различных людей, отличны от самих предметов, потому что есть те вещи, которые могут быть неизвестным эмпирическому «Я», однако в бытии абсолютного «Я» сливаются и бытие субъекта, и бытие вещей.

Для более полного понимания моральной практики необходимо задать точный вопрос: существует ли объективный (внешний) мир исключительно в сознании субъективной («я») эмпирии или он может существовать независимо от субъекта? Однако точного ответа И.Г. Фихте не дает: в 1800 году он пишет, что «сознание вещи вне нас, безусловно, не есть что-нибудь большее, чем продукт нашей собственной способности представления» [5]. А уже в 1810 году говорит о том, что «не индивид как таковой созерцает объекты материального мира, а Единая жизнь созерцает их» [7]. Мы можем сделать только предположение, что мыслитель был склонен думать, что внешний мир существует независимо от субъекта. Но в то же время И.Г. Фихте по-прежнему остается в некоторых границах субъективного идеализма, ибо внешний мир также остается для субъекта в некоем созерцающем переживании, несмотря на то, что существует объективно. В прежнем положении остается и теория познания у И.Г. Фихте: «Мое созерцание само есть пространство», субъективное представление, суждения и умозаключения всегда активны; познавательные способности человека проистекают из его интеллектуально-интуитивной деятельности абсолютного «Я», он не говорит о том, что человек имеет способность собственным воображением создавать мир, так происходит исключение границ между действиями познавательной способности и объекта приложения этой способности, поскольку и действия, и приложения являются всего лишь воображением «Я».

Мораль, по И.Г. Фихте, включает в себя как познавательную, так и творящую активность. Характерное для «Я» стремление проходит стадию преобразования и становится как можно ближе к реальности, познанию, творчеству, нравственности, деятельности, благодаря которым и происходит утверждение «Я» самим собой. В стадии преобразования существуют пределы, которые необходимо

превзойти, – это природа, иными словами «Не-Я». Абсолютное Я (высший субъект) создает природу в действительности для того, чтобы сотворить средства. «Высший субъект творит природу буквально, но ради создания космического средства моральной самореализации себя через поведение эмпирических личностей» [4]. Творческая деятельность порождает мораль и нравственность; заключается она в активном воздействии на материальный мир, а не как действительное творение мира. Однако не стоит думать, что И.Г. Фихте приписывает любую активность к морали. Философ считает, что правильное или неправильное понимание эмоционально-моральных мотивов и стимулов есть основа активности; также он считает, что этический дуализм И. Канта (чувственно-«легальные» и рационально-«моральные» стороны человека) тоже должен быть побежден тем, что происходит переход чувственных влечений в долг.

Таким образом, И.Г. Фихте старается привести человека к цели, развернутой в понятии «нравственность», с помощью познавательной и практической активности.

В «Системе учений о нравственности согласно принципам наукоучения» (1798 г.) И.Г. Фихте развивал этику. Он пытался показать необходимость в назначении человека и ученого, что именно это назначение есть суть задачи философии – науки о человеке.

Итак, чем же является человек, по мнению И.Г. Фихте? «Это организованный продукт природы» [4]. Так он говорит о том, что в человеке наличествует «творческая сила в органической природе... постоянный переход в другие формы» [4]. В человеке осуществляется часть природы, проявленная в форме низших и высших страстей, необходимости и свободы. От низших к высшим и от необходимости к свободе осуществляется переход, хотя разница между этими сторонами противоположностей проявлена только во

внешнем; само же различие – это не более, чем рассмотрение одного и того же состояния под разными углами зрения. Рассматривая человека во всей полноте его проявлений, мы можем сказать, что он является и объектом, и субъектом одновременно. Если ранее мы говорили о том, что человек как субъект всегда активен, то сейчас мы говорим, что и как объект он всегда проявляет активность, поэтому можно с уверенностью говорить, что потребности человека зарождаются в нем, а также «входят» и взаимодействуют с внешним миром. Потому стоит говорить о том, что человек – это не совокупность объективного и субъективного, а «субъект и объект в их тождестве». «Поэтому объективная необходимость, осознанная человеком как самодетерминация, превращается в субъективную свободу» [4]. Действительная свобода (независимость) должна быть достигнута путем усердной и постоянной преемственности субъективных актов.

Субъективные акты есть моральные акты, которые благодаря категорическому императиву, имеют способность влиять на материальный мир. И.Г. Фихте выделяет несколько определений категорического императива, которые находятся в совокупности единой идеи:

1. «... не будь никогда в отношении твоих определений воли в противоречии с самим собой» [6] – «я» и действия «я» есть цель;
2. «голос совести, веление: здесь ограничивай свою свободу, здесь признавай и чти чужие цели» [5] – необходимо воспринимать эмпирические «я» как реально существующие и сохранять их свободу;
3. человек должен быть активным, поскольку благодаря воле человек преодолевает «Не-Я» и сами активные действия – это моральные акты;
4. «ты должен стать свободным! Выполний это твое предназначение!» [4] Только свободное «я» может преобразоваться в истинную личность, взаимосвязанную с «Я»;

5. категорический императив в качестве требования: человек должен поступать так, как требуют того его внутренние убеждения.

Таким образом, важным является то, чтобы человек стремился к свободе при создании условия, что воля к свободе есть закон всеобщего поведения, ибо свобода есть не только условие морали, но и сама мораль. Таково конечное определение понятия «категорический императив». И.Г. Фихте не раз писал о том, что его философия и есть учение о свободе. Безгранично совершенствование свободы «я», однако благодаря существованию других «я», которые также стремятся к свободе, образуются естественные рамки.

Каково же моральное содержание актов, которые взаимосвязаны с категорическим императивом? Ответ на этот вопрос выражается в общей совокупности изменяющихся взглядов философа: «личный эгоизм всех «я» должен совпасть с целями человеческого рода, тогда эгоизм будет служить нравственности, станет разумным, и необходимость будет способствовать свободе, то есть самостоятельности, самостоятельности (Selbständigkeit) и независимости всех людей» [4]. Стоит отметить, что мыслитель, наставляя на путь достижения свободы, совсем не имел в виду совершенно любую активность, которая имеет последствия в виде всеобщего разрушения или слепого бунта. Активность, в понимании И.Г. Фихте, носит характер антиавторитарности, но в тоже время существует закон, иными словами, необходима героическая добрая активность. Но необходимо помнить, что мыслитель рассматривает активность с исторической точки зрения. Свобода может быть достигнута только в рамках истории, которой присуще совершенно разное ее понимание и реализация в силу разных исторических этапов. Тогда, когда необходимость становится познанной, свобода становится присущей только индивиду, но никак не к исторически развивающемуся роду.

Поскольку процесс достижения свободы требует раскрепощения от внешней зависимости и одоление ее, учитывая то, что этот процесс является активным, следовательно, также требует преодоления «Я» «Не-Я». «Не-Я» – это природа, которая является ограничением для «Я», но в тоже время она является неотъемлемой частью морального развития каждого «Я».

Окружающий человека материальный мир, который сотворен абсолютным мышлением, должно быть преодолено всеми «Я». Овладение человеком внешнего мира в течение исторического процесса есть «всемирный процесс скачкообразного возрастания этической культуры человечества» [4]. Но человек должен помнить, что мир материальных вещей включает в себя как «Не-Я», так и «все неразумное» (зло, жестокость, угнетение, религиозные и политические преследования и так далее). Благодаря тому, что победа над подобными преградами происходит постепенно, проявляет, что «чувственность должна культивироваться» для того, чтобы достичь свободы. «Если долг без чувства – нудная обязанность, то чувство без долга – слепой и грубый порыв» [4]. Соединение и взаимоотношение чувства и долга происходит только посредством культуры. Итак, «Я» в процессе развития общества и его социализации предстоит преодолеть как природу вообще, так и свою собственную природную сущность. ««От природы» человек естественно себялюбив, он печется о собственном благе. Нравственная же задача связана с расширением этой заботы на других, что составляет базовое содержание морали» [2].

Результатом будет то, что понятия «легальный» поступок и «моральный» станут тождественны, точно также произойдет уподобление разума и чувства, долга и желания, теории и практики. «Воля есть тот пункт, в котором умопостижение и созерцание или реальность тесно сплетаются» [7]. Конечным является то, что умопостижение и созерцание совпадают.

Однако такое завершение носит двойственный характер: с одной стороны, в связи с тем, что это окончание находится в будущем, приводит нас к вознесению как над аскетическим пониманием принципа долга, так и грубой прагматичностью («мораль и счастье стоят в беспредельном движении «через» «Не-Я» вперед, все дальше и дальше по пути свободы»); с другой стороны, этот конечный этап идеализирован, поскольку любая активность человека становится исключительно духовной и происходит проникновение и распад необходимости в свободе, из этого вытекает преобразование практического разума в теоретический разум. И.Г. Фихте сводит мышление к действию, что порождает обратный процесс – редуцирование действия к мышлению, которое возвращается к самому себе.

Таким образом, предназначение человека И.Г. Фихте раскрывает в нескольких планах. Во-первых, человек есть часть природы, представляет собой организованный продукт природы. Во-вторых, на

протяжении своей истории в практической деятельности человек подчиняет природу. Если подчинение природы в «не-Я», очевидно и подтверждается возрастанием возможностей человека в отношении использования и преобразования природы, то в отношении самого себя, «Я», задача господства разума над страстями решается каждым индивидом заново в актах самосознания. В-третьих, человек обречен находиться в состоянии выбора между долгом исполнения нравственного закона и жаждой практического успеха. Именно удержание этого противоречия, сохранение актуальности нравственного императива позволяет придавать направление человеческой воле, двигаться в будущее к большему обретению свободы. Совершенствование человека – обретение большей свободы – реализуется в актах самосознания: осмысления себя в противоречиях между теорией и практикой, моралью и счастьем, свободой и необходимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бур М., Иррилиц Г. Притязание разума. Из истории немецкой классической философии и литературы. М.: «Прогресс»; 1978. с. 327.
2. Максименко Л.А., Зенец Н.Г., Варова Н.Л. Биологический метафизический сциентизм в решении проблемы альтруизма и эгоизма. Вестник Томского государственного университета 2018; 427: 79-90.
3. Максименко Л.А., Лобова Т.Г. Феномен жизни в фокусе медицинской этики: возможность интерпретации. Исторические, философские, политические и юридические науки, культурология и искусствоведение. Вопросы теории и практики. Тамбов: Грамота, 2016; 11 (73): 88-92.
4. Нарский И.С. Западноевропейская философия XIX века. М.: Высшая школа; 1976. с. 584.
5. Фихте И.Г. Назначение человека. СПб.: Типография Монтевиды; 1905. с. 133.
6. Фихте И.Г. О назначении ученого. М.: ОГИЗ; 1935. с. 140.
7. Фихте И.Г. Факты сознания: лекции, читанные в Берлинском университете в зимний семестр 1810-1811 г. Иоганном-Готтлибом Фихте. Наукословие, изложенное в общих чертах. Санкт-Петербург: Типография Акц. О-ва Брокгауз-Ефрон, 1914. с. 152.

«GASTR VERSUS RATIO?»: ГАСТРОСОФИЯ СКВОЗЬ ПРИЗМУ РАЦИОНАЛЬНОСТИ

Попелло Д. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Попелло Дарья Владимировна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, dvpopello@gmail.com

Резюме

Цель настоящей статьи состоит в том, чтобы проанализировать противостояние двух тенденций современной культуры, связанных с едой, традициями питания, современными гастрономическими практиками потребления, выраженных образами Gastr и Ratio. Данный анализ осуществляется в рамках нового научного историко-культурного и философского направления, получившего название «гастрософия». Примечательно, что именно в настоящее время философская формула «“быть” – значит “есть”» приобретает столь очевидный смысл, создавая новый философский дискурс о еде и пище, в котором они представлены как особые аспекты бытия и феномены культуры. В статье предлагается расширительное толкование неологизма «гастрософии» как метафизики еды. Автор показывает, что именно с динамикой метафизических принципов еды и питания связаны причины противостояния Gastr versus Ratio.

Ключевые слова: гастрософия, еда, пища, рациональность, культура, метафизика.

«Человек живет не для того, чтобы есть, а ест, для того, чтобы жить» – эти слова античного философа Порфирия, жившего в III веке, звучат не менее актуально и в нынешнее время.

Сегодня перед человеком встала почти гамлетовская дилемма: «Есть ли не есть?», а если есть, то «что есть?». Еда во многом превратилась в очередной симулякр, о чем свидетельствует обилие всевозможных форм ее имитации: от усилителей вкуса, заменителей запаха, ГМО-продуктов до других высоких инноваций пищевой индустрии. На фоне такого креативного подхода к питанию тела, его здоровое бытие стало давать сбой – проблема ожирения вырвалась в топ медико-социальных проблем современности.

Если мы обратимся к истории культуры, то обнаружим, что «еда в древнейшей системе образов была неразрывно связана с трудом. Она завершала труд и борьбу, была их венцом и победой. Труд торжествовал в еде» [2]. В современной системе образов еда неразрывно связана с отдыхом и удовольствием. Телу все время чего-то хочется вкусенького. Если прежде оно было метафорой души, то сегодня тело в каком-то смысле становится метафорой еды, «желающей машиной» в образе могучего Гастера. Гурман (любитель хорошо покушать) и гурмэ (человек, разбирающийся в тонкостях кулинарии, ценитель вкусных блюд) слились в экстатическом желании потребления еды.

При этом современная культура, с одной стороны, жестко регламентирует телесный идеал – красивой провозглашается анорексичная худоба, а полнота же маргинализуется. И то, и другое врачи фиксируют в качестве пищевых расстройств. С другой стороны, культура постоянно соблазняет, искушает едой, вкусной, но не обязательно полезной, а чаще – вредной и обильной, как бы непрерывно напоминая о необходимости ублажать и почитать «владыку Гастера», у которого все «должны находиться в совершенном повиновении» («И все это ради утробы!» [8]).

Еда – это не только природно-физиологическая необходимость для человека, но и важная часть его культуры. За едой мы превращаем природу в культуру, преобразуя «тело природы» в наши тела и умы. «Гастрономическая культура является одной из самых существенных форм нормирования телесного опыта» [9]. Нормирование (производство нормы в виде правил, образцов, предписаний) – это работа разума (ratio), связанная с нахождением границ, в которых вещь (в данном случае – здоровое тело) сохраняет свое качество.

Мы видим, что в культуре произошел сбой, проявляющийся в столь разноречивых тенденциях. Образно выражаясь, развернулась война между мессером Гастером и господином Рацио (Gastr versus Ratio). Задача состоит в том, чтобы осмыслить ее причины и понять, как возможно заключить мир.

На наш взгляд, идея мирового соглашения может содержаться в понятии «гастрософии». Это благозвучное название науки о еде было предложено еще в первой половине XIX века немецким офицером и писателем Юджином фон Верстом. Под гастрософией он понимал «совокупность правил, устанавливающих разумное пользование пищей и напитками без вреда для здоровья» [5]. Изрядно подзабытый термин сегодня предлагается воскресить, но уже в качестве «исторической науки, изучающей пищу (включая продукты питания), ее бытование в обществе и традиции ее приема в историко-культурном и социальном аспекте, как фактор исторического развития человека и общества, как часть повседневной культуры человечества». Автор данной идеи полагает, что «из гуманитарных наук серьезным образом проблемы, связанные с пищей людей, рассматриваются этнологией, фольклористикой и межкультурной коммуникацией» [6].

Конечно, еда (пища) многолика. Она может рассматриваться с разных сторон: и как важнейший фактор социальной, политической, экономической и культур-

ной жизни человека, и как фактор национального самосознания и основной компонент идентичности (этнической, религиозной, социальной), и как способ поддержания и распространения традиции (не только национальной, но и семейной). Однако только в философии может быть поставлен вопрос «самым серьезным образом», вопрос о том почему (а не просто «как») еда выступает в качестве важнейшего фактора социокультурного бытия человека и становится феноменом человеческой культуры? Да и сам термин «гастрософия» фиксирует понятие с гораздо большим содержанием и смыслом, чем просто историческое описание фактов, связанных с едой.

Гастрософия – это не только и не столько история, сколько скорее метафизика еды, то есть философская мудрость о первопринципах и смыслах питания и еды. Можно предположить, что именно с их динамикой связаны причины войны (Gastr versus Ratio).

О гастрософии в философском смысле говорил русский философ С. Булгаков, хотя и не использовал данный термин. Размышляя о том, «что же такое еда?»,

физический мир	тело	жить	еда
метафизический мир	душа	дышать	трапеза
трансцендентный мир	дух	быть	пир

Обозначим приведенные соответствия «гастрософической триадой». На каждом ее уровне еда имеет свой метафизический смысл.

На уровне физического мира еда предстает в своем «догастрономическом» (докультурном) смысле. Здесь важно биологическое качество (белки, жиры, углеводы), энергетическая ценность, калорийность и так далее. Основная функция еды – утоление голода.

Метафизическая реальность души поддерживается уже собственно гастрономическим модусом пищи – трапезой. «Что такое пища? Это не просто набор продуктов, подлежащих статистическому или

он подчеркивал, что это метафизический вопрос о границе живого и неживого, человека и мира. Еда – это место, где «граница между живым и неживым реально снимается. Еда есть натуральное причащение, – приобщение плоти мира. Когда я принимаю пищу, я ем мировую материю вообще, я приобщаюсь плоти мира и тем самым реально, самым делом нахожу мир в себе, а себя в мире, становлюсь его частью» [3]. То есть еда – это не только постоянная практика приема пищи (питание), но и своеобразная практика превращения внешнего во внутреннее, установления и поддержания определенной связи между человеком и миром. «Мы едим мир» – пишет философ.

Но что такое мир? Мир для человека распадается на те реальности, которые отображают его собственную троичную формулу. Человек – это тело, «душа и дух». Этим его ипостасям соответствуют физическая, метафизическая и трансцендентная реальности. Соответственно, значения еды, как потребляемой пищи и еды как процесса потребления, будут связаны со значениями «жить, дышать, быть» и «еда, трапеза, пир» [4]:

диететическому изучению. Это также и в то же время система коммуникации, собрание образов, свод обычаев, ситуаций и поступков» [1], это и есть трапеза. В трапезе коммуникация приобретает особое значение, прием пищи и утоление голода как чисто биологическое содержание процесса перестает быть самодавлеющим. В акте трапезы преобладает культурное содержание, еда со-разделяется, едоки, становясь сотрапезниками, объединяются в новую общность, новую форму родства на онтологическом уровне, а пища приобретает этическое измерение [10]. Метафизический смысл

еды как трапезы связан с душевным единением людей.

Трансцендентная реальность духа выражена в сакральной трапезе – пире. «Быть» значит «есть». Но «есть» надо понимать не просто в смысле «кушать» и не просто в смысле «существовать физически», а в смысле «быть духовно». Если трапеза может быть будничным событием, например, семейная трапеза, то пир – это всегда трапеза праздничная. Пир формирует особое пространство праздника духа с контекстом символического жертвоприношения. Праздничный стол исторически восходит к алтарю, жертвеннику, а во время пира пирующие приносят в жертву свою индивидуальную телесность и в некотором смысле душу во имя установления экстатического единения с трансцендентным [11]. Метафизический смысл еды как пира касается духовного бытия человека, он связан с великой трансгрессией, снимающей все различия, объединяющей пирующих в сфере духа.

Можно предположить, что гастрософия должна утверждать сопричастие всех трех смыслов еды. В этом случае *Gastr* и *Ratio* выступают как союзники, а не противники. Сегодня мы видим, что это не так. «Мы не только то, что мы едим, но и то, как мы едим» [7]. Как же мы – современные люди – едим? Ответ очевиден: быстро, на бегу – *fast food* стал культурно-нейтральной едой цивилизованного человека. На трапезу у него просто нет времени, разве что иногда – на пир.

Но что такое пир в современном мире? Очевидно, что в секулярной культуре он утрат

ил свой сакральный смысл. Осталась эксплуатация сакральной семантики пира, повседневное пространство культуры пребывает в перманентно праздничном состоянии. На сленговом языке повседневности даже незначительный праздник с обильным застольем и опьяняющими напитками именуется «пирушкой». Если раньше считалось, что состояние опьянения приближает пирующего к духовному экстазу, то в современной

культуре оно интерпретируется как форма релакса, «возможность расслабиться». Если и можно говорить о некоторой гротескной форме единения с миром, то только в физическом смысле (на уровне тела). Как подчеркивал М. Бахтин: «Еда и питье – одно из важнейших проявлений жизни гротескного тела. Особенности этого тела – его открытость, незавершенность, его взаимодействие с миром» [2].

В современной культуре это взаимодействие не меньше чем в эпоху Ренессанса пропитано телесным гедонизмом. Случайно ли, что одним из наиболее ярких пиршественных образов в романе Ф. Рабле стал образ Гастера? Сегодня интенсификация удовольствия от опьяняющих напитков и пищи активно поощряется рекламой. Она соблазняет потребителя именно в обортке пира, «настаивая на праздничном формате каждодневного питания». Праздник подменяется праздностью, пир становится частью повседневной рутины, его сакрализация отменяется, смысл жертвования и трансцендирования теряется [11].

Сакральный смысл пира как трансгрессивного перехода, особого рода эксцесса был связан с жертвой пирующих собой. За праздничным столом они жертвовали своим здоровьем, благополучием в чрезмерности еды и питья ради общения с богами, с трансцендентным [11]. В традиционных культурах трансгрессия – это нарушение запрета в профаном мире, подчиненное определенным правилам. Нарушаемый через жертвоприношение запрет открывал дверцу в мир сакрального, это был «вход» в «мир праздника, воспоминаний и богов».

Современная европейская культура за последние три века как губка впитала в себя трансгрессивные состояния, «размягчая» их. В итоге – запреты сняты, смысл пира утрачен, остался его симулякр [12]. Поэтому владыка Гастер по-прежнему «властен, суров, строг, жесток, неумолим»: пир, как и все, что он делает, – «все это ради утробы». Он заставляет

уверовать в бесспорность утверждения «я – это мой живот».

Таким образом, в современной культуре в гастрософической триаде «еда-трапеза-пир» возникает деформация: актуальность еды и симуляции пира усиливается, но происходит обеднение трапезы, которая отвечает за сохранность культуры как таковой. В гастрософической триаде трапезе соответствует душа. Стало быть, сегодня можно говорить о душевном разладе человека с миром и самим собой. В социальном плане это проявляется в росте индивидуализма, в культурном – в превращении культуры в бездушную цивилизацию.

М. Бахтин, комментируя образ Гастера, изобретателя и создателя всей технической человеческой культуры, отмечает: «Гастер - не биологическое чрево животной особи, а воплощение материальных потребностей организованного человеческого коллектива. Это чрево изучает мир для того, чтобы его победить и подчинить» [11]. Господин Рацио служит Гастеру. Поэтому у Ф. Рабле получился осложненный характер образа Гастера, с глубокими внутренними противоречиями. Будучи не только писателем-гуманистом, но и врачом, Ф. Рабле «был уверен, что всемогущее время найдет выход». Может быть, он содержится в идее гастрософии?

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Р. К психосоциологии современного питания. В кн.: Барт Р. Система Моды. Статьи по семиотике культуры. М.: Издательство им. Сабашниковых; 2003. с. 368.
2. Бахтин М.М. Творчество Франсуа Рабле и народная культура средневековья и Ренессанса. В кн.: Бахтин М. М. Собрание сочинений. Т. 4 (2): «Творчество Франсуа Рабле и народная культура средневековья и Ренессанса» (1965). «Рабле и Гоголь (Искусство слова и народная смеховая культура)» (1940, 1970). Комментарии и приложение. М.: Языки славянских культур; 2010. с. 302.
3. Булгаков С.Н. Философия хозяйства. В кн.: Булгаков С. Н. Сочинения в 2. т. Т. 1. М.: Наука; 1993. с. 115-116.
4. Косарев А. Еда-трапеза-пир: их семантика и онтология. В кн.: Философские пиры Петербурга: Сборник. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2005. с. 22.
5. Кулинарный словарь. Кухня народов мира. <https://langet.ru/html/g/gastrosofi8.html>. Дата последнего доступа: February 10 2021.
6. Павловская А.В. Нужна ли нам наука о еде? В кн.: Еда и культура. М.: Центр по изучению взаимодействия культур; 2015. с. 31-39.
7. Поллан М. Дилемма всеядного: шокирующее исследование рациона современного человека. М.: Эксмо; 2017. с. 21.
8. Рабле Ф. Гаргантюа и Пантагрюэль. Издательство «Художественная литература»; 1973. с. 570-571.
9. Сохань И.В. Человек и его пища: проблема девиаций в сфере гастрономических практик. В кн.: Парадигма: Философско-культурологический альманах. Вып. 19. СПб.: Издательский Дом СПбГУ; 2012. с.199.
10. Сохань И. В. Тоталитарный проект гастрономической культуры (на примере Сталинской эпохи 1920–1930-х годов). Томск: Изд-во Том. унта; 2011. с. 94.
11. Сохань И.В. Пища. Еда. Застолье. Человек 2009; 3:126.
12. Максименко Л.А. и соавт. Этические координаты культуры: альтруизм и эгоизм. Отв. ред. Л.А. Максименко. Омск: Издательский центр «КАН»; 2017. с. 174.