



eISSN 2311-2468
Том 6, № 4. 2018
Vol. 6, no. 4. 2018

электронное периодическое издание
для студентов и аспирантов

Огарёв-онлайн Ogarev-online

<https://journal.mrsu.ru>



**МАТВЕЕВА Л. В., ЧУДАЙКИН А. Н., ТРОШИН Е. М.,
ТИТОЙКИНА Ю. В., КУЗНЕЦОВА Р. Ю.**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А И
ОБСЕМЕНЕННОСТИ КАНДИДАМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА**

Аннотация. Выявлено наличие взаимосвязи уровня секреторного иммуноглобулина А и обсемененности кандидами слизистой оболочки при обострении хронического гастрита. Обследовали 20 здоровых добровольцев и 60 больных хроническим гастритом II–IV степени. У больных при сравнении со здоровыми лицами выявлено увеличение колонизации слизистой оболочки *Candida species* и сывороточного уровня секреторного иммуноглобулина А, связанное с нарастанием стадии атрофии, обнаружена положительная корреляция данных показателей.

Ключевые слова: секреторный иммуноглобулин А, *Candida species*, хронический гастрит, атрофия, корреляция.

**MATVEEVA L. V., CHUDAYKIN A. N., TROSHIN E. M.,
TITOYKINA YU. V., KUZNETSOVA R. YU.**

**THE RELATIONSHIP OF THE LEVEL OF SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A
AND CANDIDA CONTAMINATION OF GASTRIC MUCOSA**

Abstract. The study shows the relationship of the level of secretory immunoglobulin A and of *Candida* contamination of the mucous membrane in chronic gastritis. 20 healthy volunteers and 60 patients with chronic gastritis of II-IV degrees were examined. In patients with chronic gastritis, when compared to healthy individuals, an increase in colonization of the mucosa of *Candida species* and the serum level of secretory immunoglobulin A, associated with the growth of the atrophy stage, was found. The positive correlation of the parameters in question is demonstrated.

Keywords: secretory immunoglobulin A, *Candida species*, chronic gastritis, atrophy, correlation.

Введение. В структуре заболеваемости органов пищеварения ведущие позиции занимают болезни желудка, из них 80–90% приходится на долю хронического гастрита [1]. По данным коллектива авторов [2], хроническим гастритом страдает около 60% населения в возрасте до 50 лет, 95% – в возрасте от 50 до 70 лет.

Одним из основных факторов развития заболеваний желудка считается нарушение нормомикробиоценоза с развитием дисбиоза мукозной микробиоты [3]. Желудок здорового человека колонизирован небольшим количеством микроорганизмов [4]. При воспалительном, эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки отмечается увеличение

высеваемости и количества мукозной микробиоты, что способствует поддержанию и хронизации патологического процесса [5].

Ведущим защитным фактором слизистых оболочек является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), оказывающий вируснейтрализующее действие, ингибирующий адгезию микроорганизмов к эпителиоцитам, предотвращающий абсорбцию токсинов и антигенов. Сборка этого иммуноглобулина происходит из мономеров IgA, продуцируемых плазматическими клетками собственной пластинки слизистой оболочки и соединенных J-цепью в димер или тример, к которому прикрепляется секреторный компонент, синтезируемый эпителиальными клетками и защищающий молекулу от действия протеаз. Несмотря на то, что синтез и функционирование sIgA происходит на эпителии слизистых, небольшое его количество обнаруживается и в сыворотке крови [6; 7; 8].

В исследованиях А. В. Кононова [9] показано возникновение локального дефицита sIgA в СОЖ при хроническом воспалении слизистых оболочек. По данным ряда авторов [6, 8], у инфицированных *H. pylori* пациентов в желудочном соке определяются мономеры IgA, что могло быть обусловлено повреждением эпителиоцитов и, как следствие, нарушением сборки sIgA. В исследовании Н.Л. Денисова [6] при хроническом гастрите выявлено прогрессирующее снижение концентрации sIgA в желудочном соке с нарастанием атрофического процесса в СОЖ.

Цель работы: определить наличие взаимосвязи уровня секреторного иммуноглобулина А и обсемененности кандидами слизистой оболочки при обострении хронического гастрита.

Материал и методы. Обследование проводили при информированном согласии здоровых лиц и больных хроническим гастритом II-IV степени, находящихся на амбулаторном лечении в ГБУЗ РМ «Поликлиника № 4» (г. Саранск).

В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев, не имеющих на момент обследования признаков обострения заболеваний желудка, в 1-ю группу – 20 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю – 20 больных очагово-атрофическим гастритом, в 3-ю – 20 пациентов с атрофическим пангастритом.

У обследованных лиц до начала терапии при гастроудоденоскопии проводили забор материала при прицельной биопсии: из антрального, фундального отделов, тела желудка (по два гастробиоптата с пристеночной слизью). Материал в течение 1–1,5 часов после взятия доставляли в патогистологическую, микробиологическую лаборатории для исследования.

Микробиоту гастробиоптатов исследовали микроскопическим (окраска по Граму, Романовскому-Гимзе) и микробиологическим методами (посев на плотные и жидкие питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой, среды Эндо, Сабуро, Блаурокка;

количество бактерий определяли путем подсчета колониеобразующих единиц в 1 г материала (КОЕ/г) с учетом массы, количества посевного материала и разведения).

Кровь при получении информированного согласия обследуемых забиралась до начала терапии в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20–25 °С). Сыворотку отделяли центрифугированием в течение 10 минут и помещали в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше -20 °С до процедуры иммуноферментного анализа.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли уровень sIgA с применением набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), согласно инструкции нормальными значениями рекомендовано считать количество 1,69–5,47 мг/л.

Провели статистический анализ полученных данных.

Результаты. При микроскопии мазков-отпечатков гастробиоптатов клетки дрожжеподобных грибов в контрольной группе не обнаруживались, в 1-й и во 2-й – у 15%, в 3-й – у 20% больных.

При посеве гастробиоптатов на питательные среды *Candida species* определялись в контрольной группе в 20% случаев в количестве 2,89 lg КОЕ/г, в 1-й группе – у 35%, во 2-й группе – у 40%, в 3-й группе – у 50% больных.

При оценке количества высеваемых *Candida spp.* в 1-й группе при сравнении со здоровыми лицами отмечалось его увеличение на 101,7% ($p<0,001$). Во 2-й группе *Candida spp.* высевались в количестве, превышающем значения здоровых лиц на 156% ($p<0,001$). В 3-й группе количество *Candida spp.* превышало значения здоровых лиц, больных 1-й и 2-й групп на 237,3% ($p<0,001$), 67,2% ($p<0,01$) и 32% ($p<0,05$) соответственно (рис. 1).

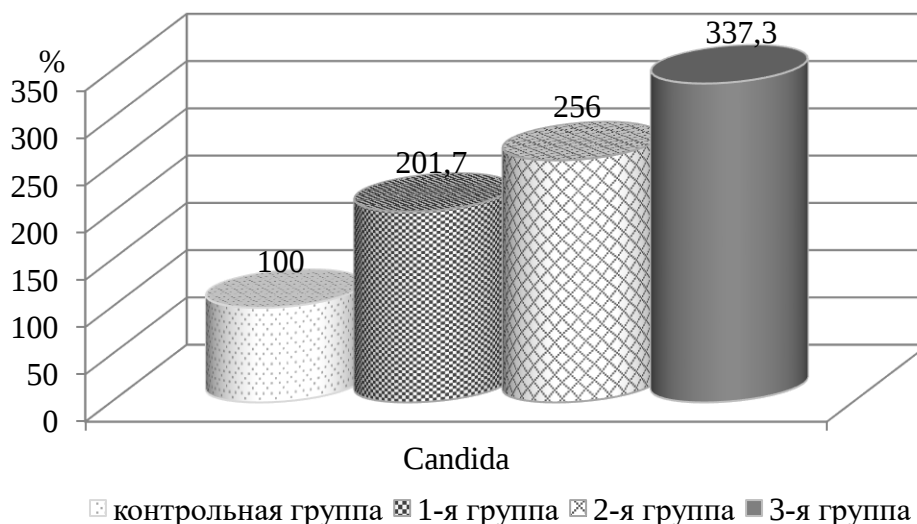


Рис. 1. Обсемененность кандидами слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите.

Уровень sIgA в сыворотке крови больных хроническим гастритом достоверно превышал средние значения показателя в контрольной группе ($2,2 \pm 0,56$ мг/л), что свидетельствовало о раздражении слизистых оболочек и напряженности местного гуморального иммунитета [6; 7; 8; 9], и был взаимосвязан с наличием и степенью выраженности атрофии СОЖ (рис. 2).

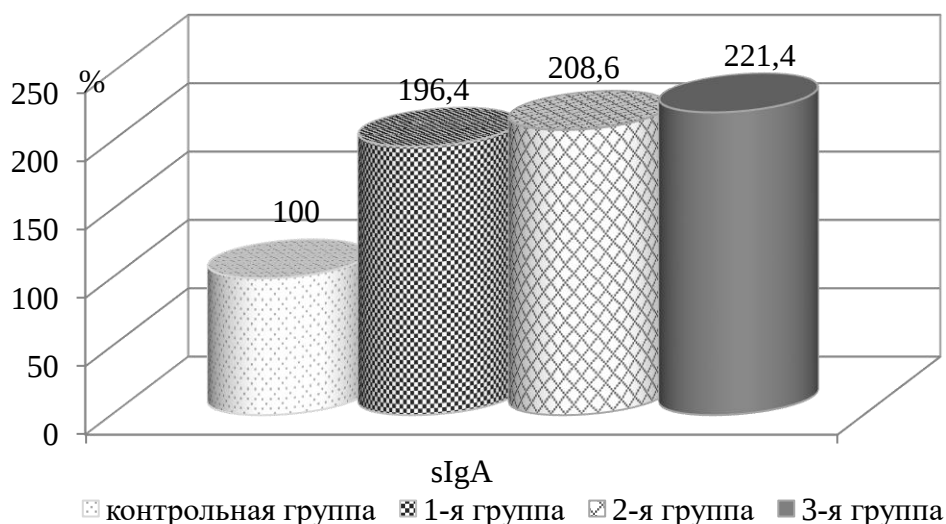


Рис. 2. Уровень секреторного иммуноглобулина А при хроническом гастрите.

Сывороточная концентрация sIgA $>5,47$ мг/л определилась у 5 (25%) пациентов 1-й группы, у 6 (30%) лиц 2-й группы и 7 (35%) обследованных 3-й группы. У 3 (15%) обследованных 3-й группы отмечалось снижение концентрации sIgA (до 1,5–1,1 мг/л), что указывало на недостаточность местного гуморального иммунитета вследствие уменьшения количества плазматических клеток-продуцентов sIgA в атрофированной слизистой оболочке, могло способствовать активации условно-патогенных инфекционных агентов с развитием очагов инфекции, аутоенсибилизации и метаплазии СОЖ.

При проведении статистического анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) у обследованных больных с обострением хронического гастрита обнаружена прямая значимая средней силы зависимость сывороточного уровня sIgA и количества высеваемых *Candida* spp.: в 1-й группе $r_s = +0,495$, $p < 0,05$, во 2-й группе $r_s = +0,608$, $p < 0,01$, в 3-й группе $r_s = +0,518$, $p < 0,05$.

Выводы.

1. У больных хроническим гастритом II-IV степени при сравнении со здоровыми лицами наблюдается увеличение колонизации СОЖ *Candida* species, связанное с нарастанием стадии атрофии.

2. Уровень секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови больных хроническим гастритом достоверно превышал средние значения контрольной группы и был взаимосвязан с наличием и степенью выраженности атрофии СОЖ.

3. У больных с обострением хронического гастрита обнаружена прямая зависимость сывороточного уровня sIgA и количества высеваемых *Candida* spp.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemostnaseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>.
2. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 848 с.
3. Ткаченко Е. И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 5, вып. 105. – С. 4–8.
4. Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М., Базлов С. Н. *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны в норме и патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 8. – С. 66–72.
5. Матвеева Л. В., Капкаева Р. Х., Мосина Л. М., Курусин В. М. Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса // Медицинский альманах. – 2016. – № 1 (41). – С. 44–47.
6. Денисов Н. Л., Ивашкин В. Т., Лобзин Ю. В., Голофеевский В. Ю. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 22–26.
7. Мосина Л. М., Стенина М. А., Матвеева Л. В. Иммуно-секреторные параллели при хроническом гастрите // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 28–31.
8. Соколова Г. Н., Потапова В. Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. – М.: Анахарсис, 2009. – 328 с.
9. Кононов А. В. Местный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т. Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 29–45.

АКАШКИНА Е. Ю., КРАСНОПОЛЬСКАЯ А. В., БАЛЫКОВА Л. А.,
МОТОРКИНА А. С., ЯСКИН Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

Аннотация. В настоящее время особую актуальность приобрела проблема поражения желудочно-кишечного тракта при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей. Результаты собственных исследований и анализ данных научной литературы позволили сделать вывод о высокой представленности сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта, выявляемой, как правило, при инструментальном обследовании и связанной с инфицированностью *Helicobacter (H.) pylori*, высокой активностью заболевания, постоянным приемом нескольких противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: гастродуоденит, ювенильный артрит, ультразвуковое исследование, эзофагодуоденоскопия, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат.

AKASHKINA E. YU., KRASNOPOLSKAYA A. V., BALYKOVA L. A.,
MOTORKINA A. S., YASKIN E. V.

FEATURES OF LESIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS

Abstract. Currently, the problem of acquired lesions of the gastrointestinal tract in chronic inflammatory joint diseases in children is highly relevant. The results of the authors' research and the analysis of scientific literature data shows a high representation of combined pathology of the digestive tract detected, as a rule, during instrumental examination and associated with *Helicobacter (H.) pylori* infection, high disease activity, regular intake of several anti-inflammatory drugs.

Keywords: gastroduodenitis, juvenile arthritis, ultrasound, esophagoduodenoscopy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate.

Введение. В настоящее время в литературе появляется все больше информации о поражении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с ювенильными артритами (ЮА) [1; 2]. Однако механизмы развития и клиническая значимость патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при хронических воспалительных заболеваниях суставов у детей остаются недостаточно изученными.

Обсуждается роль иммунных нарушений (с участием клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа, цитокинового дисбаланса и вторичных нарушений микроциркуляции) в генезе как самого ЮА, так и повреждений слизистой оболочки (СО)

желудка и 12-перстной кишки, особенно при серопозитивном полиартрите [3]. Не меньшую проблему представляет и лекарственно-индуцированное поражение СО ЖКТ вследствие приема стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4]. Механизм развития этих нарушений сходен у детей и взрослых [5; 6], но число исследований, посвященных гастродуоденопатиям, индуцированным приемом НПВП и глюкокортикостероидов (ГКС) у детей ограничено [7].

Окончательно не определена роль *H. pylori* в развитии патологии ЖКТ при артритах у детей [8]. Вышеизложенное определило актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить особенности поражения ЖКТ у детей с ЮА в сравнении с детьми с реактивными артритами (РеА) по результатам объективного и лабораторно-инструментального обследования.

Материал и методы. В работе проведен анализ патологии системы пищеварения у детей с различными вариантами ЮА. На первом этапе изучены данные медицинской документации 170 пациентов с диагнозом ЮА (основная группа) в сравнении 170 пациентами с РеА (группа сравнения), находившимися на обследовании и лечении в отделении кардиоревматологии МДРКБ за период с 2013 по 2017 гг. В основную группу включали пациентов, удовлетворяющих критериям постановки следующих диагнозов по МКБ-10: юношеский ревматоидный артрит (M08.0), юношеский артрит с системным началом (M08.2), юношеский полиартрит (серонегативный) (M08.3), пауциартикулярный юношеский артрит (M08.4), юношеский артрит неуточненный (M08.9), юношеский анкилозирующий артрит (M08.1), псориатический артрит (M07).

Критериями включения в основную группу были активная фаза заболевания, диагноз «Ювенильный артрит» и «Реактивный артрит», установленный в соответствии с Российскими федеральными клиническими рекомендациями (2013), длительность болезни не менее 6 месяцев, наличие полного спектра обследования, лечение базисными противовоспалительными средствами и/или генно-инженерными биологическими препаратами в сочетании или без НПВС и ГКС в соответствии с вариантом ЮА.

Из исследования исключали детей, имевших выраженную клинически значимую патологию ЖКТ (язвенная болезнь, хронический гепатит и желчекаменная болезнь в стадии обострения, требующие специфического лечения, ферментопатии, врожденные аномалии развития ЖКТ, печени, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.), установленную до заболевания ЮА, а также пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани и впервые установленным ЮА со стажем болезни менее 6 месяцев. На втором этапе проанализированы результаты углубленного обследования детей с ЮА с

установленной патологией системы пищеварения. Группу сравнения составили пациенты с РеА соответствующего пола и возраста.

Состояние ЖКТ изучали на основании: 1) жалоб, данных анамнеза и объективного исследования; 2) результатов эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), ультразвукового исследования (УЗИ) печени, желчного пузыря, поджелудочной железы; 3) результатов биохимического тестирования функции печени и поджелудочной железы (прямой и непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, α -амилаза, протеинограмма, общий холестерин (ОХ), индекс атерогенности (ИА)). Кроме того, оценивали активность основного заболевания по числу активных суставов, уровню С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, по визуальной аналоговой шкале пациентом и врачом; представленность инфекции, которые могли оказать влияние на состояние суставов и ЖКТ; характер проводимой терапии.

В основной группе пациентов с ЮА было практически поровну мальчиков и девочек (78 и 92 соответственно), средний возраст составил $12,9 \pm 0,8$ лет (от 2 до 17 лет). Пациентов с диагнозом юношеский ревматоидный артрит (ЮРА), соответствовавших критериям IULAR «ювенильный полиартрит, серопозитивный» было 22, юношеский артрит с системным началом (соответствовавших критериям IULAR «системный артрит») – 17, юношеский полиартрит (серонегативный) (соответствовавших критериям IULAR «ювенильный полиартрит, серонегативный») – 48, пауциартикулярный юношеский артрит, (соответствовавших критериям IULAR «ювенильный пауциартрит») – 52, пациентов с диагнозами артрит юношеский не уточненный и юношеский анкилозирующий артрит, имевших энтезопатии (удовлетворявших критериям постановки диагноза по IULAR «артрит, ассоциированный с энтезитом») – 21, псориатический артрит – 10.

В группе сравнения – с РеА было 95 мальчиков и 75 девочек, средний возраст $13,1 \pm 0,8$ лет. Анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической и ошибки средней. Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе; для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что патология ЖКТ при ЮА диагностирована у 100 из 170 детей (58,9%), что в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем при РеА – у 50 из 170 детей (29,4%). При этом

наиболее часто гастроэнтерологические проблемы имели дети с системным вариантом артрита (17 из 17) и пациенты с полиартритом, особенно серопозитивным (17 из 22).

Средняя длительность болезни составила $28,6 \pm 0,7$ мес (от 6 мес до 12 лет). Активность болезни у пациентов с поражением ЖКТ составила $2,8 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,1$ у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$). Среднее число активных суставов $-18,9 \pm 0,3$, против $-8,9 \pm 0,2$ у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$), средняя оценка по ВАШ – $7,8 \pm 0,1$ см, против $-4,5 \pm 0,1$ см у детей без поражения ЖКТ ($p < 0,05$). Жалобы со стороны ЖКТ активно предъявляли 19 больных с ЮА и 28 из 50 детей с РеА (19% против 56%, $p < 0,05$). Наследственность по заболеваниям ЖКТ была отягощена у 17-20 детей в каждой группе. На «Д» учете у гастроэнтеролога до заболевания состояли 12 детей с ЮА и 9 с РеА.

По результатам клинко-инструментального обследования установлено, что наиболее часто у детей встречались: гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит (59-88%). У пациентов с РеА структура патологии была сходна с меньшей представленностью реактивного гепатита и гастрита /гастродуоденита (6% и 45% против 42% и 88% у детей с ЮА соответственно, $p < 0,05$) и более высокой частотой хронического холецистита (32% против 0%, $p < 0,05$). Кроме того, в нашем исследовании у детей с РеА в 2 раза чаще выявлялась глистная инвазия (22% против 11%, $p > 0,05$) (рис.1).

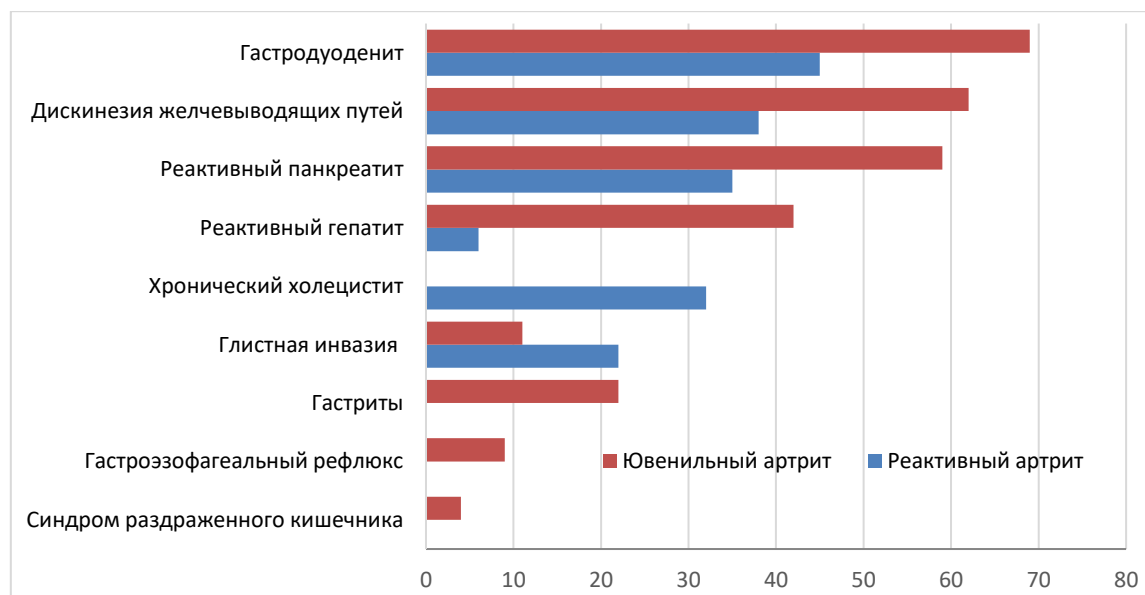


Рис. 1. Частота встречаемости нозологических форм поражений ЖКТ у детей с ЮА.

Анализ представленности поражения ЖКТ в зависимости от варианта ЮА позволил установить, что гастродуоденит диагностировался чаще при олигоартрите и системном артрите, реактивный гепатит – при полиартрите и системном артрите, ДЖВП – при олигоартрите, синдром раздраженного кишечника при энтезитном артрите.

У детей с ЮА как правило выявлялась сочетанная патология со стороны ЖКТ. У 15% детей с ЮА и у 27 детей (54%) с РеА выявляли по 1 диагнозу, 23 пациента с ЮА и 12 (24%) с РеА имели по 2 диагноза. Но наиболее часто в основной группе встречается сочетание 3 нозологических форм (у 42 детей). Тогда как среди детей с РеА таких было 9 детей. Больше 3 сочетанных диагнозов встречается только у 20 пациентов с ЮА. Наиболее часто сочетанная гастроэнтерологическая патология выявлялась у больных с системным артритом и полиартритом. Три и более диагноза имели 16 из 17 (94,1%) детей с системным артритом (причем только у ребенка с системной формой болезни развилось поражение поджелудочной железы по типу панкреатита с нарушением толерантности к глюкозе), 13 из 17 (76,5%) детей с ЮРА и 22 из 32 (68,8%) с серонегативным полиартритом. У этих детей в ходе обследования была установлена высокая активность ЮА, длительный (больше 2 курсов) и/или сочетанный прием НПВП, прием двух иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

По данным УЗИ представленность перегибов желчного пузыря, признаков дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита не зависела от варианта артрита. Но при хронических артритах наиболее часто выявлялись изменения со стороны сосудистого рисунка и структуры печени и поджелудочной железы (ПЖ), которые определялись у 27-42 % детей с ЮА и лишь у 2-4 % детей с РеА соответственно ($p<0,05$). Изменение структуры у части детей сопровождалось изменением функциональных биохимических показателей у детей с ЮА (табл. 1).

Таблица 1

Средние уровни основных биохимических показателей у детей с ЮА

Биохимический показатель		Средний уровень показателя		Число детей с патологическими значениями, %	
		при ЮА	при РеА	при ЮА	при РеА
Билирубин, ммоль/л	общий	12,7±0,23*	9,5±0,36	27	4
	непрямой	9,0±0,11*	7,8±0,12	25	6
	прямой	2,7±0,15	3,2± 0,16	3	2
АЛТ, Ед/л		28,9±0,45*	25,1±0,42	18	2
АСТ, Ед/л		23,3±0,83	21,9±0,97	10	0
ЩФ, Ед/л		169,5±7,12	170,2±8,66	5	0
α -амилаза, Ед/л		68,4±2,14*	59,1±2,43	20	0
Альбумины, %		53,4±1,81	56,5±1,40	4	0
Протромбиновый индекс, %		89,3±1,9	95,4±1,7	4	0
Общий холестерин, ммоль/л		5,0±0,24	4,7±0,10	12	0
Индекс атерогенности, ед.		2,9±0,04*	2,3±0,02	38	4

Примечание: отличия от детей с реактивным артритом достоверны при $p<0,05$.

В основном наблюдали повышение непрямой фракции билирубина – у 15 детей с системным артритом; у 7 детей с полиартритом, и по 1 пациенту с олигоартритом, энтезитным артритом и ЮРА. Повышение уровня АЛТ и/или АСТ отмечалось у 28 пациентов, в т. ч. 10 больных с системным ЮА, 7 детей с полиартритом, 5 детей с олигоартритом, у 4 детей с ЮРА и 2 – с энтезитным артритом. Четверо пациентов (3 детей с системным вариантом ЮА, 1 ребенок с полиартритом) имели снижение белковосинтетической функции печени. Нарушение функции печени ассоциировалось с высоким уровнем СРБ и большим числом активных суставов. Повышение α -амилазы определялось у 20 детей, из них 9 имели системный вариант, 6 – серонегативный полиартрит и по 2 ЮРА и энтезитный артрит. Нарушение липидного спектра очень четко ассоциировалось с высокой активностью болезни, и наиболее выраженные изменения ОХ и ИА отмечали у больных с системным ЮА и полиартритом. Для пациентов с РеА средние значения общего, в том числе непрямого билирубина, АЛТ, амилазы и индекса атерогенности были значимо ниже, чем у детей с ЮА, а патологические повышения не определялись. У детей с ЮА была выявлена высокая инфицированность *H. pylori* – 94% против 44% у больных РеА.

Терапия включала НПВС (системно и местно), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно (при суставных вариантах) или в виде пульс-терапии (при системном артрите), базисную терапию (метотрексат или сульфасалазин), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 2). НПВП внутрь постоянно, ежедневно получали 82%, сочетанный прием НПВП был выявлен у 68% детей (чаще при полиартрите, при этом варианте также отмечена максимальная длительность приема НПВП). Метотрексат внутримышечно получали 58% детей, ГИБП – 9%. Максимальные изменения выявлялись у пациентов получавших сочетанную терапию.

Таблица 2

Характер проводимой терапии у детей с ЮА, РеА

	ЮА, n=100	Реактивный артрит, n=50
Средняя доза НПВП	2,5±0,3	2,3±0,2
НПВП (число дней приема в неделю)	4,9±0,7	5,9±0,3
Длительность приема, нед	7,2±1,2*	1,7±0,7
Доза метотрексата, мг/м ² /нед	15,6±1,9	0
Длительность приема метотрексата, мес.	26,7±7,9	0
ГКС в/с, в/в, число больных	21 (42%)	3 (6%)

Примечание: отличия от детей с реактивным артритом достоверны при $p < 0,05$.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что дети с ЮА имеют высокую представленность сочетанной патологии ЖКТ, выявляемой, как правило, при инструментальном обследовании. Развитие данных патологических состояний со стороны ЖКТ связано с инфицированностью *Helicobacter pylori*, высокой активностью ЮА, постоянным приемом нескольких НПВП в сочетании с метотрексатом и/или ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комелягина Е. Г., Никишина И. П. Патология верхних отделов ЖКТ у детей с ЮА // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 64.
2. Листопадова А. П., Новикова В. П., Петровский А. Н., Мельникова И. Ю., Слизовский Н. В., Булгакова Т. В. Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2014. – № 24 (195), выпуск 28/1. – С. 33–36.
3. Goeldner I., Skare T.L., de Messias Reason I. T., Nisihara R. M., Silva M. B., da Rosa Utiyama S. R. Autoantibodies for gastrointestinal organspecific autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients and their relatives // Clinical Rheumatology. – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 99–102.
4. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / под общ. ред. А. В. Шаброва, Ю. П. Успенского. – СПб.: ИнформМед, 2013. – 284 с.
5. Yoshikawa T., Naito Y. Pathogenesis of NSAIDs -induced gastrointestinal ulcers // Nippon Rinsho. – 2011. – Vol. 69 (6). – P. 995–1002.
6. Schellack N. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // South African Pharmacy Council. – 2012. – Vol. 79 (4). – P. 161–163.
7. Гешева З. В. НПВП-гастропатии при ювенильных артритах (факторы риска, профилактика, лечение) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 23 с.
8. Голубкина Е. В., Умерова А. Р., Камнева Н. В., Панов А. Н., Сорокин В. М. НПВП-гастропатия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: генез и принципы лечения // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С. 35–38.

АРСЕНТЬЕВА Е. В., ПЫРЕНКОВА Е. Н.

**РИТМИЧЕСКАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ
В РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ**

Аннотация. В статье рассмотрены результаты исследований ряда иностранных и отечественных ученых по применению ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (pTMS) для реабилитации более 400 больных после инсульта. Отражено положительное влияние данного метода на координацию и силу мышц на фоне постинсультных нарушений моторных функций верхних и нижних конечностей. Отмечена позитивная динамика в восстановлении сложных навыков (ходьба и речь), повышение общей активности, а также эффективности бытовой адаптации таких больных. Обоснована необходимость включения pTMS в программу реабилитации моторных и речевых нарушений у постинсультных больных.

Ключевые слова: инсульт, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, реабилитация, моторные нарушения, речевые нарушения.

ARSENTEVA E. V., PYRENKOVA E. N.

**RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION
IN REHABILITATION OF PATIENTS AFTER STROKE**

Abstract. The article includes the research results of foreign and Russian scientists on the use of rhythmic transcranial magnetic stimulation (pTMS) for rehabilitation of more than 400 patients after stroke. The positive effect of this method on the coordination and strength of muscles with post-stroke violations of the motor functions of the upper and lower extremities is shown. The use of pTMS demonstrates a positive dynamics in restoring such complex skills as walking and speaking as well as increasing in overall activity and the effectiveness of household adaptation of post-stroke patients. The necessity of pTMS inclusion in the rehabilitation program of patients after stroke for the correction of motor and speech disorders is proved.

Keywords: stroke, rhythmic transcranial magnetic stimulation, rehabilitation, motor disorders, speech disorders.

На сегодняшний день инсульт является основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире, уступая лишь инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям.

По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн. инсультов. По показателям смертности Россия опережает США и Канаду.

Согласно статистическому анализу [7], ежегодно в России инсультом заболевают примерно 0,5 млн. человек, при этом показатель заболеваемости среди населения около 3‰. На долю ишемического инсульта приходится около 80%, остальные 20% составляют различные клинические формы геморрагического инсульта [5]. В некоторых городах нашей страны ситуация с данным видом патологии очень настораживает. Так, в Москве количество больных с инсультом на протяжении длительного времени составляет 36 000 пациентов в год, а в Санкт-Петербурге инсульт ежегодно переносят около 25 000 человек [6].

Важно отметить высокую степень инвалидизации подобных больных – около 80%, четверть из которых нуждается в посторонней помощи и уходе. По данным Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) только 8% больных смогли вернуться к полноценной жизни [6]. Соответственно, инсульт является не только медицинской проблемой, но и социально-экономической. Больные инсультом требуют больших материальных затрат со стороны государства. Для уменьшения этих потерь и повышения качества жизни самих больных необходима эффективная постинсультная реабилитация.

Реабилитация после инсульта требует огромных усилий, терпения пациента и его близких, которые должны быть готовы к долгому, трудному процессу восстановления утраченных функций больного. Для каждого больного продолжительность реабилитации индивидуальна, длительность зависит от типа инсульта и степени его тяжести [3].

На сегодняшний день в России существует трехэтапная система реабилитации больных после инсульта:

- острая стадия инсульта (I этап) – первичные сосудистые отделения;
- ранний восстановительный период (II этап) – специализированная помощь в отделениях раннего восстановительного лечения (стационар);
- поздний восстановительный период (III этап) – поликлиника и реабилитационные центры [8].

К сожалению, программа реабилитации больных инсультами в России недостаточно эффективна. Широкая распространенность, высокая степень инвалидизации больных и низкий уровень эффективной реабилитации делают крайне актуальной проблему усовершенствования действующих и развитие новых технологий в нейрореабилитации. Исходя из вышеизложенного, существует необходимость улучшить привычные схемы реабилитации и включить в них технологии, ускоряющие процесс восстановления утраченных функций у пациентов, перенесших инсульт, и снижающие процент инвалидности.

В настоящее время появляются новые методики, которые оказывают прямое воздействие на структуры головного мозга и способны восстановить утраченные функции

после перенесенного инсульта, помимо уже имеющихся методов в нейрореабилитации (массаж, физиотерпия и т. д.).

Известно, что количество нейронов в головном мозге во много раз превышает необходимое количество для реализации наших повседневных задач. Одни ученые утверждают, что в течение жизни человек использует всего лишь 1% нервных клеток, другие – около 7%. В результате гибели части из функционирующих клеток, есть надежда на то, что у человека получится «пробудить» некоторую часть из «покоящихся» нервных клеток. В свою очередь это может привести к образованию новых межнейронных связей и восстановлению утраченной функции.

В современной нейрореабилитации одним из перспективных методов восстановления двигательных расстройств после инсульта является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). Данная методика на протяжении уже длительного времени с успехом применяется в зарубежных странах. Для России рТМС – относительно новый метод, который используется главным образом в психиатрической практике. Перспективным является применение рТМС в неврологии, в частности для реабилитации больных после перенесенного инсульта.

рТМС – это неинвазивный метод, способствующий развитию в нервных клетках деполяризации или гиперполяризации. В основе рТМС лежит принцип электромагнитной индукции, целью которой является создание слабых электрических токов за счет применения быстро меняющихся магнитных полей, посредством чего можно вызвать определенную активность в заданных областях головного мозга. После воздействий на поврежденную ткань головного мозга и на проводящие пути серией магнитных импульсов со временем отмечается положительный результат: повышается активность нейронов, образуются новые межнейронные связи, восстанавливается проводимость нервной ткани и улучшаются движения в парализованных конечностях. Процедура дискомфорта пациенту не доставляет. Важной особенностью рТМС является то, что данная процедура дает положительный результат даже при позднем сроке начала реабилитации. Таким образом, ТМС является перспективным неинвазивным методом нейростимуляции с большим диагностическим и терапевтическим потенциалом [2].

По данным А. К. Акимжановой и др. [1], результаты исследования пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде показали достоверно значимое улучшение общего состояния больных, показателей шкал Ренкена, NIHSS, MMSE; усиление мышечной силы верхних и нижних конечностей после включения в систему реабилитации рТМС: высокочастотной на неповрежденные, низкочастотной на поврежденные зоны двигательной коры.

Схожие результаты по эффективности низко- и среднечастотной рТМС у больных с гемипарезами после инсульта получены в исследованиях К. Hosomi и др. Отмечались улучшения по показателям шкал NIHSS и MMSE, по мышечной силе и улучшению сознательного контроля за движениями [11].

Wan-Yu Hsu et al. [13] проанализировали результаты реабилитации больных и отметили, что проведение среднечастотной ТМС у больных с гемипарезами после инсульта приводило к более быстрому восстановлению навыков ходьбы, улучшению моторных функций верхних и нижних конечностей, повышению общей активности, а также к более эффективной бытовой адаптации.

S. H. Elkholy et al. [10] в эксперименте также отметили значительное улучшение показателей работы мышц как верхних, так и нижних конечностей: увеличилась амплитуда и сила движений, уменьшились явления мышечного спазма, ускорилось формирование навыка ходьбы.

N. Weiduschat et al. [14] проводили исследования влияния рТМС на реабилитацию больных с постинсультной афазией и отметили эффективность стимуляции низкочастотной ТМС центра Брока.

J. T. Chen et al. [9] обследовали мужчин пожилого возраста с подергиванием угла рта, развившимся после инсульта ствола головного мозга и ассоциированным с небным движением. Исследователи отметили, что рТМС уменьшает степень подергивания, причем эффективность метода тесно связана с интенсивностью магнитного стимула, а повторное появление признаков нарушения после данной методики развивается через больший промежуток времени [9].

К сожалению, работы отечественных авторов, посвященные изучению эффективности рТМС в реабилитации больных после инсультов, в доступных источниках встречаются крайне редко.

С. М. Кузнецова и Н. А. Скачкова [4] оценивали динамику биоэлектрической активности мозга у больных после инсульта на фоне проведения рТМС терапии и без включения данной методики в программу реабилитации. Было отмечено значительное и достоверно значимое улучшение состояния электрической активности мозга и выраженная положительная динамика ЭЭГ у больных под воздействием рТМС.

И. В. Седякина и др. [12] проводили реабилитацию навигационной рТМС пациентов с постинсультным гемипарезом и отмечали снижение среднего балла NIHSS, увеличение индекса Бартеле, характеризующего степень функциональной независимости. На основании полученных данных исследователи рекомендовали рТМС навигацию в качестве способа реабилитации опорно-двигательного аппарата после инсульта.

В нашей стране данный метод используется преимущественно в психиатрической практике, но с недавнего времени он стал активно применяться в решении вопросов реабилитации в детской неврологии.

Тем не менее, результаты исследования позволяют говорить о необходимости более углубленного изучения влияния рТМС на головной мозг, величины и стойкости полученных эффектов, а также разработать оптимальную программу стимуляции при различных клинических вариантах течения инсульта. Решение этих задач позволит повысить эффективность реабилитации больных после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимжанова А. К., Гржибовский А. М., Хайбуллин Т. Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации пациентов с мозговым инсультом // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 50–65.
2. Белова А. Н., Балдова С. Н. Транскраниальная магнитная стимуляция: клиническое применение и научные перспективы // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9(1). – С. 34–42.
3. Ибрагимов М. Ф., Хабиров Ф. А., Хайбуллин Т. И., Гранатов Е. В. Современные подходы к реабилитации больных, перенесших инсульт // Практическая медицина. – 2012. – № 2(57) – С. 74.
4. Кузнецова С. М., Скачкова Н. А. Полушарные особенности влияния ТМС на биоэлектрическую активность головного мозга пациентов, перенесших инсульт // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 2 – С. 406–411.
5. Машин В. В. Инсульты: статистика и актуальность для нашей страны // Неврология и ревматология. – 2014. – № 2. – С. 24–25.
6. Покровский А. В., Кияшко В. А. Ишемический инсульт можно предупредить // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 12. – С. 691–695.
7. Суслина З. А., Пирадов М. А., Домашенко М. А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 11. – С. 5.
8. Хатькова С. Е., Акулов М. А., Орлова О. Р., Орлова А. С. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта // Нервные болезни. – 2016. – № 3. – С. 27–33.
9. Chen J. T., Yu H. Y., Wu Z. A., Kao K. P., Hallett M., Liao K. K. Modulation of symptomatic palatal tremor by magnetic stimulation of the motor cortex // Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. – 2000. – Vol. 111(7). – pp. 1191–1197.

10. Elkholy S. H., Atteya A. A., Hassan W. A., Sharaf M., Gohary A. M. E. Low Rate Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Gait Rehabilitation after Stroke [Электронный ресурс] // International Journal of Neurorehabilitation. – 2014. – Vol. 1. – Режим доступа: <http://www.omicsonline.org/open-access/low-rate-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-and-gait-2376-0281-1000109.php?aid=28276>.
11. Hosomi K., Morris Sh., Sakamoto T. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 7. – pp. 1655–1664.
12. Sidiakina I. V., Dobrushina O. R., Baïdova T. V., Degterev D. A. Navigated transcranial magnetic stimulation as a method of early motor activity disorders rehabilitation after stroke // Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury. – 2013. – Vol. 4. – pp. 27–30.
13. Wan-Yu H., Chia-Hsiung Ch., Kwong-Kum L. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke a meta-analysis // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – pp. 1849–1857.
14. Weiduschat N., Thiel A., Rubi-Fessen I., Hartmann A., Kessler J., Merl P., Kracht L., Rommel T., Dieter Heiss W. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke (A Randomized Controlled Pilot Study) // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – pp. 409–415.

СЛАСТНИКОВ Е. Д., БАТАРШЕВА А. А., СТЕПАНЕНКО И. С., КОСТИНА Ю. А.
ВЫДЕЛЕНИЕ *STAPHYLOCOCCUS SPECIES* СО СЛИЗИСТОЙ НОСА
И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ

Аннотация. Среди этиологических факторов развития внутрибольничных инфекций особое место занимают хорошо известные и изученные грамположительные микроорганизмы рода *Staphylococcus*. Проведено изучение микробиоты носа у 30 ординаторов специальности «Хирургия» в возрасте 22-24 лет. Забор материала, исследование микробиоты носа и выявление антибиотикочувствительности стафилококков к традиционным антибиотикам проводили в соответствии с общепринятыми методиками. Проведенные исследования показали, что у практически здоровых ординаторов было выделено 25 штаммов рода *Staphylococcus*.

Ключевые слова: гемолитические штаммы стафилококков, *Staphylococcus species*, нормальная микробиота, антибиотикочувствительность.

SLASTNIKOV E. D., BATARSHEVA A. A., STEPANENKO I. S., KOSTINA YU. A.
SELECTION OF *STAPHYLOCOCCUS SPECIES* OF NASAL MUCOSA
AND STUDYING ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF ALLOCATED STRAINS

Abstract. Among the etiological factors in the development of nosocomial infections a special place is hold by the well-known and thoroughly studied gram-positive bacteria of the genus *Staphylococcus*. The nasal microbiota of 30 surgery interns aged 22-24 with no acute and chronic respiratory diseases was studied. The material sampling, the nasal microbiota studying and the detection of antibiotic sensitivity of staphylococci to traditional antibiotics was carried out in accordance with the standard procedures. The study results show that among apparently healthy interns 25 strains of bacteria of the genus *Staphylococcus* were allocated.

Keywords: hemolyticus strains of staphylococci, *Staphylococcus species*, normal microbiota, antibiotic sensitivity.

Введение. Нозокомиальные инфекции, то есть инфекции, возникающие у больных в условиях пребывания в медицинских учреждениях, в последнее время представляют особую проблему как для медицинских работников, так и для ученых во всем мире. Как правило, возбудителями этих заболеваний являются условно-патогенные микроорганизмы, чаще составляющие нормальную микробиоту тела человека. Среди этиологических факторов развития внутрибольничных инфекций особое место занимают грамположительные

микроорганизмы *Staphylococcus (S.) species (spp.)*, например *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* [1].

У большого количества людей обнаруживается бессимптомное носительство *S. aureus* [2], которое может приводить к развитию заболеваний [3–5] при снижении защитных механизмов организма и возможным распространением стафилококков с кожи и слизистых внутрь макроорганизма. Медицинские работники, чья профессиональная деятельность связана с длительным нахождением в условиях стационара, могут стать источником развития внутрибольничных заболеваний в медицинских учреждениях различного профиля, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами и, в частности, *S. aureus* [6].

Использование антибактериальных препаратов привело к снижению количества летальных исходов заболеваний, вызванных стафилококками, однако не решает проблему полностью [7], т. к. в связи с возникновением неблагоприятных условий происходит усиление механизмов агрессии условно-патогенных микроорганизмов, а также возникает устойчивость к действию антибиотиков [8].

В связи с этим еще одной мировой проблемой становится антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекции в стационарах, где находятся больные с изначально сниженным иммунитетом и восприимчивые к различным инфекционным заболеваниям.

Колонизация *S. aureus* слизистых медицинских работников, особенно хирургов, угрожает возникновением послеоперационных осложнений и внутрибольничных инфекций, поэтому она должна выявляться и санироваться [9; 10].

Цель работы – выявить частоту колонизации гемолитическими штаммами стафилококков слизистой носа ординаторов специальности «Хирургия» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» и изучить антибиотикограммы выделенных штаммов.

Материал и методы. Для определения частоты колонизации условно-патогенными стафилококками было проведено изучение микробиоты слизистой носа у 30 ординаторов специальности «Хирургия» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» 2-го года обучения. В исследовании приняли участие молодые люди обоих полов в возрасте от 22 до 24 лет, у которых на момент исследования отсутствовали острые респираторные заболевания и в анамнезе хронические инфекционные заболеваний верхних дыхательных путей. Материалом выделения микроорганизмов служило отделяемое носа. Забор материала и исследование микробиоты носа проводили в соответствии с общепринятыми методиками [11]. Для выявления антибиотикочувствительности стафилококков к традиционным

антибиотикам использовали диско-диффузионный метод в соответствии с общепринятыми методиками [12; 13].

Результаты. В ходе исследования отделяемого носа 30 ординаторов, без острых и хронических респираторных заболеваний, у 83% молодых людей (рис. 1) было выделено 25 штаммов микроорганизмов рода *Staphylococcus*.

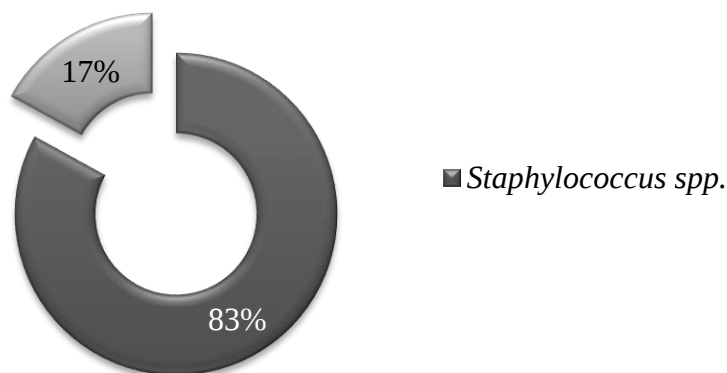


Рис. 1. Выделение штаммов *Staphylococcus spp.* в отделяемом слизистой носа, (%).

При конечной верификации выявили, что из 25 штаммов 5 (20%) изолятов представлены *S. warneri*, 17 (68%) изолятов – *S. epidermidis*, 3 (12%) изолята – *S. saprophyticus* (рис. 2).

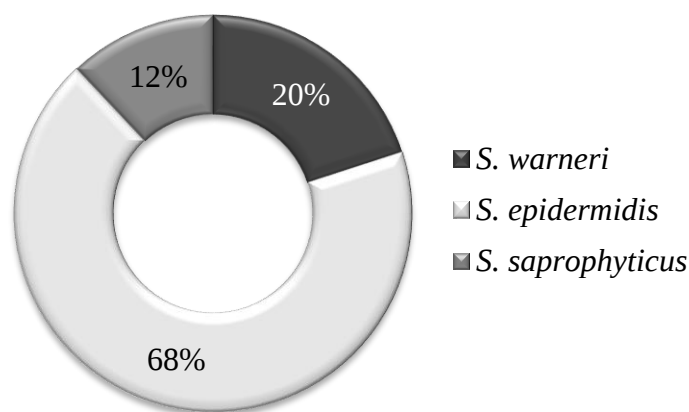


Рис. 2. Выделение видов *Staphylococcus spp.* в отделяемом слизистой носа, (%).

Чувствительность выделенных штаммов изучали к 13 традиционно применяемым для исследования *Staphylococcus spp.* антимикробным препаратам: ванкомицин, линезолид, эритромицин, левофлоксацин, фузидин, клиндамицин, левомицетин, гентамицин, доксициклин, оксациллин, рифампицин, цiproфлоксацин, ко-тримаксозол. Исследуемые изоляты *S. warneri* оказались высокочувствительны (100% чувствительных штаммов) к ванкомицину, линезолиду, эритромицину, левофлоксацину, фузидину, клиндамицину, гентамицину, доксициклину, оксациллину, рифампицину. К левомицетину исследуемые штаммы были чувствительны в 94% случаев и к ко-тримоксазолу в 64% случаев (рис. 3).

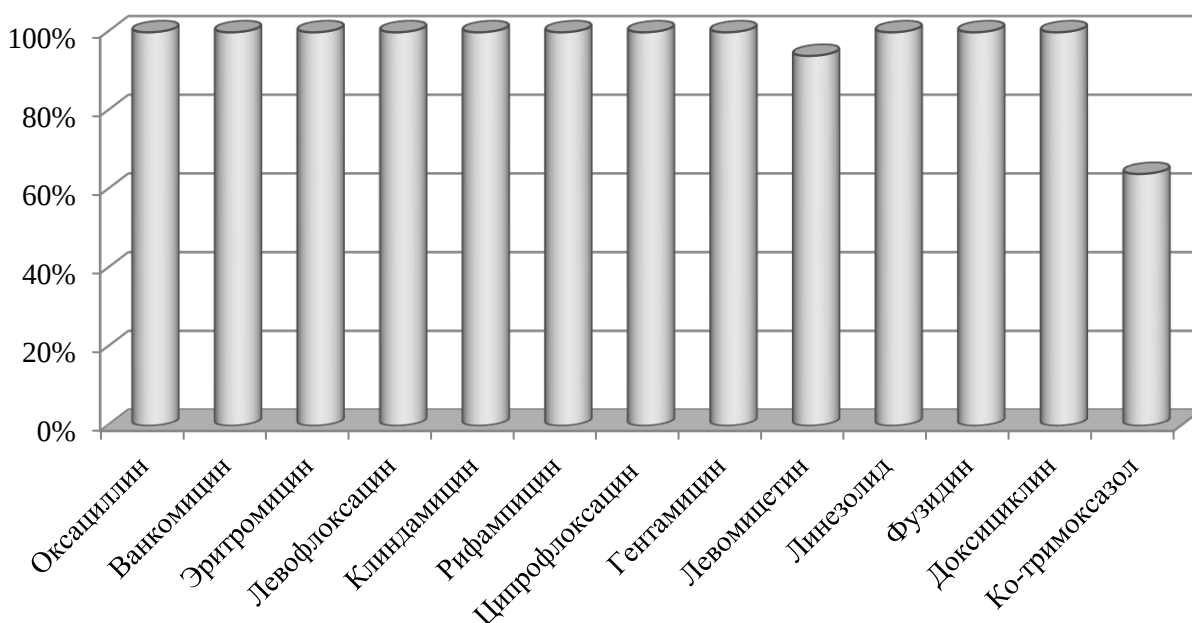


Рис. 3. Антибиотикочувствительность штаммов *S. warneri*, (%).

Выделенные штаммы *S. epidermidis* оказались высокочувствительны в 100% случаев к оксациллину, ванкомицину, левофлоксацину, левомицетину и ципрофлоксацину (рис. 4). Гентамицин вызывал задержку роста у 73% исследуемых штаммов, к доксициклину были чувствительны 75% микроорганизмов, к эритромицину – 98%. К фузидину и клиндамицину были чувствительны 65 и 69 % исследуемых штаммов *S. epidermidis* соответственно. Выделенные штаммы показали низкую чувствительность к рифампицину и ко-тримоксазолу.

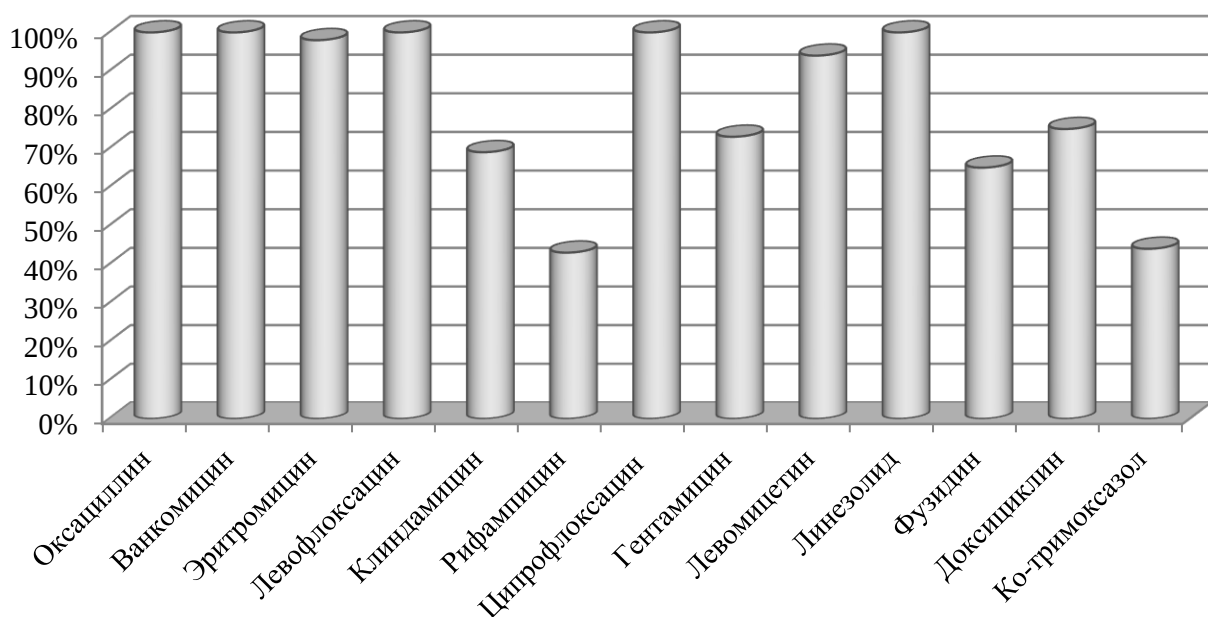


Рис. 4. Антибиотикочувствительность штаммов *S. epidermidis*, (%).

Изученные штаммы *S. saprophyticus* проявили высокую чувствительность к оксациллину, ванкомицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, гентамицину, левомицетину, линезолиду и доксициклину (рис. 5). К эритромицину были чувствительны 57% штаммов, к клиндамицину – 29%, к рифампицину – 41%, к фузидину – 36% и к ко-тримаксозолу – 32% штаммов *S. saprophyticus*.

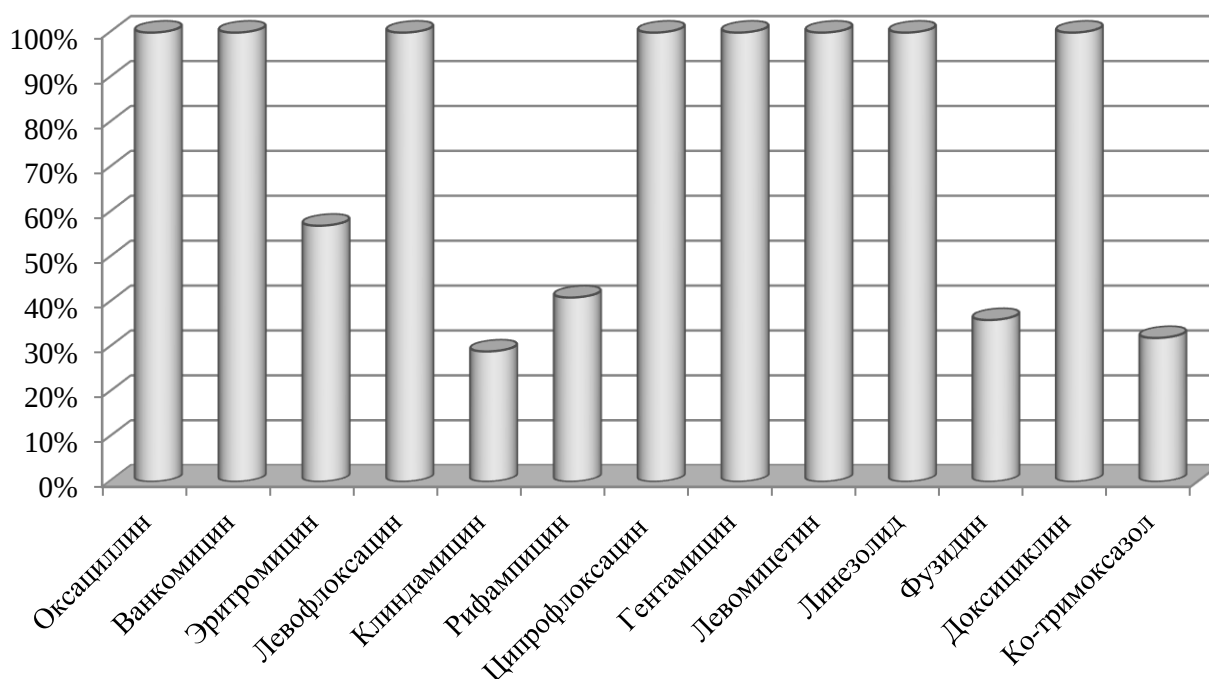


Рис. 5. Антибиотикочувствительность штаммов *S. saprophyticus*, (%).

Таким образом, в ходе микробиологического исследования отделяемого носа ординаторов Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» 2-го года обучения выявлены условно-патогенные представители нормальной микробиоты носа рода *Staphylococcus spp.* – *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*. Штаммы *S. aureus* не выявлены. Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus spp.* не выявлены. Слизистые верхних дыхательных путей человека являются поставщиком микроорганизмов для замкнутых помещений, в том числе и медицинских учреждений, но данное исследование показало, что биоценоз слизистой носа участвующих в исследовании молодых людей, находится в динамическом равновесии. Они не являются носителями *S. aureus* и могут работать в хирургических отделениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Царуева Т. В., Саидов М. С., Гаджиева А. Д., Джалилова А. Н., Джалилова Д. Н., Саидова Б. М. Носительство и антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных у студентов Дагмедакадемии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2014. – № 4 (13). – С. 43–46.
2. Дерябин Д. Г. Стафилококки: экология и патогенность. – Екатеринбург: Изд-во УРО РАН, 2000. – 238 с.
3. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М. О. Биргера. – М., 1982. – С. 125–129.
4. Perl T. M. New approaches to *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage // *Annals of Pharmacotherapy*. – 1998. – Vol. 32, № 1. – зрр. 7–16.
5. Wenzel R. P., Edmind M. B. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: infection control considerations // *Clinical infectious diseases*. – 1998. – Vol. 27. – pp. 245–251.
6. Крамарь О. Г., Жадченко Ю. В. Частота и закономерности колонизации золотистыми стафилококками сотрудников соматического стационара [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7928>.
7. Дехнич А. В., Данилов И. А. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 295–313.
8. Бакшеева С. С. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных от резидентных бактерионосителей // Вестник КрасГАУ. – 2013. – № 10. – С. 106–108.
9. Савельев В. С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Герфельда, С. В. Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с.
10. Соколова Е. А., Горовиц Э. С., Тимашева О. А., Фрейнд Г. Г. Видовой состав и биологические свойства бактерий рода *Staphylococcus*, выделенных при внутриутробных пневмониях [Электронный ресурс] // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/9-1-2014.pdf>.
11. Приказ Министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования,

применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 5–12.
13. Системы здравоохранения и проблемы инфекционных заболеваний. Опыт Европы и Латинской Америки / под ред. R. Coker, R. Atun, M. McKee. – 2009. – 308 с.
14. Степаненко И. С., Костина Ю. А. Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов гемолитических стафилококков микробиомы зева студентов медицинского института // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 7-3. – С. 489–492.

ЖУЧКОВА Т. Е.

**«ЗАГАДОЧНЫЙ» ЛИПОПРОТЕИН (А) И АТЕРОГЕНЕЗ:
МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Аннотация. В статье приводятся сведения о роли липопротеина (а) в патогенезе кардиоваскулярной патологии. Анализируется его участие в экспрессии рецепторов на клеточной поверхности, активации тромбоцитарной агрегации, миграции воспалительных клеток и индукции сосудистого ремоделирования.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеин (а), тромбоз, фибриноген, гладкомышечные клетки, воспаление, эндотелий, адгезия, сосудистое ремоделирование.

ZHUCHKOVA T. E.

**"MYSTERIOUS" LIPOPROTEINE (A) AND ATHEROGENESIS:
MOLECULAR-CELL INTERACTIONS**

Abstract. The article includes a review of experimental and clinical studies on the role of lipoprotein (a) in the pathogenesis of cardiovascular pathology. The author analyzes its involvement in the expression of receptors on the cell surface, the activation of platelet aggregation, the migration of inflammatory cells and the induction of vascular remodeling.

Keywords: atherosclerosis, lipoprotein (a), thrombosis, fibrinogen, smooth muscle cells, inflammation, endothelium, adhesion, vascular remodeling.

Введение. В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы вышли на первое место как причина потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения большинства экономически развитых стран. На основе многих экспериментальных и клинических исследований липопротеин (а) признан проатерогенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Строение липопротеина (а). Липопротеин (Lp)(а) – это липопротеин плазмы крови, состоящий из липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в котором молекула апобелка В100 при помощи дисульфидного мостика связана с дополнительным апобелком (а), имеющим гомологию с плазминогеном. Сходство с ЛПНП заключается в наличии центрального ядра, состоящего из эфиров холестерина и триглицеридов, окруженных фосфолипидами и одной молекулы апобелка В [7].

Тромбоз и липопротеин (а). Известно, что Lp(а) влияет на активацию/агрегацию тромбоцитов. Но потенцирует или ослабляет эти механизмы?

Сообщается, что влияние Lp(а), на агрегацию тромбоцитов зависит от концентрации коллагена. Так, при концентрации коллагена 4 мкг/мл, липопротеин (а) подавляет агрегацию

тромбоцитов, а при концентрации коллагена 10 мкг/мл ингибирующее влияние Lp(a) на агрегацию тромбоцитов исчезает. Обнаружено [20], что Lp(a), угнетает агрегацию тромбоцитов в присутствии фактора активации тромбоцитов (ФАТ).

Lp(a) может проявлять дезагрегационный эффект и через его взаимодействие с интегрином $\alpha\text{IIb}\beta 3$ на поверхности тромбоцитов. Соединение интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ с фибриногеном стимулирует агрегацию тромбоцитов, но при действии Lp(a), молекула апобелка(a) соединяется с фибриногеном, удаляет его от рецептора и устраняет взаимодействие фибриногена с интегрином $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [20].

Участие в тромбозе тканевого фактора. Обработка моноцитов Lp(a) увеличивает вдвое продукцию тканевого фактора и его связывание с мембранами моноцитов в результате активации интегрина $\alpha\text{v}\beta 2$ и нуклеарного фактора кВ . В свою очередь, тканевой фактор активирует тромбин, запуская тем самым систему коагуляции. Lp(a) проявляет тромботические свойства путем связывания с ингибитором тканевого фактора [16].

Нарушение активации плазминогена. Первичная структура молекулы апобелка (a) имеет высокую степень гомологии (до 90%) с молекулой плазминогена. Известно, что плазминоген является энзимом фибринолитической системы, состоит из домена трипсиноподобной протеазы и пяти гомозиготных доменов – кринглов, имеет сериновую протеазу. Кринглы являются структурами, которые стабилизированы тремя внутренними дисульфидными мостиками [8].

Несмотря на структурную гомологию с плазминогеном, Lp(a) может подавлять образование активного плазмина. Активация плазминогена происходит внеклеточным путем при участии тройного комплекса, состоящего из тканевого активатора плазминогена, плазминогена и фибрина [13]. Активный плазмин, в свою очередь, способен активировать трансформирующий фактор роста β (ТФР β) и разрушать фибрин внутри кровяных сгустков [4]. Однако в присутствии Lp(a) фрагмент апобелка (a) связывается с фибрином, и вместо классического третичного комплекса образуется четвертичный комплекс, что в значительной степени угнетает скорость активации плазминогена. Lp(a) конкурирует как с плазминогеном, так и с тканевым фактором активации за связывание с фибрином.

Lp(a) в крови может нарушать активацию плазминогена за счет конкуренции с плазминогеном и тканевым активатором плазминогена (ТАП) за связывание с фибрином, повышения экспрессии ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) и ассоциации с SERPINA1, приводящими к угнетению ТАП; взаимодействия с $\alpha 2$ -макроглобулином, являющимся ингибитором плазмина. Подавлять активацию плазминогена Lp(a) может как через весь четвертичный комплекс, так и через связывание с ингибиторами каждого из компонентов этого комплекса [4].

Подавление активации ТФРβ. Поскольку ТФРβ (ингибитор пролиферации лимфоцитов) является одним из субстратов плазмина, то Lp(a) подавляя активацию плазминогена, предупреждает активацию и ТФРβ, что в большей степени зависит от субъединицы апобелка (а). Исследователи [5] обнаружили, что 96-часовая экспозиция гладкомышечных клеток аорты с рекомбинантным апобелком (а) не вызывает секрецию латентного (неактивного) ТФРβ *per se*, но обнаружено зависящее от крингля 4 типа 9 подавление активности ТФРβ.

Согласно результатам исследования, 72-часовая экспозиция эндотелиальных клеток пуповины человека с рекомбинантным апо(а) предупреждает снижение активности ТФРβ за счет 50% уменьшения его общей секреции эндотелиальными клетками. Это дает основание предположить о непосредственной роли Lp(a) на биодоступность ТФРβ. В этих условиях как подавление активности ТФРβ, так и снижение его образования в эндотелиальных клетках зависят от лизин-связывающего сайта крингля 4 типа 10 и крингля 5, а также от интегрина $\alpha_v\beta_3$ [5].

Вовлечение клеток в процесс воспаления с адгезией их на эндотелии. Lp(a) является маркером воспалительного процесса. Это подтверждается повышением его концентрации в крови при миокардите эндокардите, перикардите, остром инфаркте миокарда, васкулитах, остром холецистите и болезни Крона [19]. Окисленные фосфолипиды имеют провоспалительные свойства, и обнаруживается их ассоциация с АпоВ-100. Носителем окисленных фосфолипидов в кровотоке является Lp(a) [17].

Lp(a) может оказывать провоспалительный эффект в низких концентрациях – связывает и удаляет окисленные фосфолипиды из циркулирующей крови и атерогенный эффект в высоких концентрациях – откладывает такие комплексы внутри сосудистой стенки.

Известно [4], что Lp(a) усиливает экспрессию воспалительных цитокинов специфическим клеточным путем.

В ходе молекулярного анализа было установлено, что Lp(a) повышает интенсивность транскрипции мРНК интерлейкина (IL)-8 в 12 раз, в то время как, апобелок (а) всего лишь в 3 раза. Однако индукция IL-8 в макрофагах не наблюдается, если эти клетки контактируют изолированно с Lp(a), лишенным апобелка (а). Следовательно, ведущая роль принадлежит апо(а).

В рамках исследования [18] эксперты определили, что Lp(a) дополнительно индуцирует экспрессию моноцитарного хемоаттрактного протеина-1 (MCP-1), туморнекротизирующего фактора α (TNF α) и IL-1 β . Lp(a) может не только индуцировать хемотаксис, но и оседание на эндотелии сосудов моноцитов.

Также эксперты обнаружили, что эндотелиальные клетки пуповины человека,

обработанные Lp(a), продуцируют MCP-1 и I-309, которые притягивают к эндотелию лейкоциты [9]. I-309 – клеточный хемокин, продуцируемый моноцитами и Т-лимфоцитами. 17 крингль рекомбинантной молекулы апоБелка (a) оказывает стимулирующее влияние на активность I-309, который притягивает к эндотелию лейкоциты. Было установлено, что Lp(a) активирует G_i-протеины на поверхности клеточных мембран, повышает активность фосфокреатинкиназы, увеличивает концентрацию внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), приводя к хемокинезу [18].

Lp(a) способен не только увлекать моноциты к сосудистому эндотелию, но и облегчать их миграцию через эндотелий. Результаты показали, что в присутствии Lp(a) и рекомбинантного апоБелка (a), наблюдалась миграция моноцитов через мембрану, опосредованная интегрином $\alpha\beta_2$ Mac-1. Было установлено, что взаимодействие апоБелка (a) с интегрином $\alpha\beta_2$ Mac-1 усиливает и адгезию моноцитов к эндотелию [3].

Lp(a) индуцирует экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. Обработка эндотелиальных клеток пуповины человека липопротеином (a) способствует повышению экспрессии сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1) и Е-селектина. Интересно, что обработка эндотелиальных клеток средой, содержащей 17 β -эстрадиол, способствует подавлению экспрессии молекул адгезии. Это, в свою очередь, может служить доказательством кардиопротективного действия эстрогенов [9].

Сосудистое ремоделирование и Lp(a). Сосудистое ремоделирование – это адаптация сосудистой стенки к воздействию патологических стимулов. Патологическими процессами при сердечно-сосудистых заболеваниях являются: эндотелиальная дисфункция, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток.

Lp(a) усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток через подавление активации ТФР β . При обработке гладкомышечных клеток рекомбинантным апоБелком (a) с последующей экспозицией на 24–96 часов выяснено, что пролиферация гладкомышечных клеток возрастает на 60% [5].

Согласно результатам проведенного ранее исследования [10], Lp(a) индуцирует внутрисосудистую пролиферацию гладкомышечных клеток через повышение экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток тромбоцитарного фактора роста. Так, в присутствии окисленной формы Lp(a) наблюдалось повышение экспрессии тромбоцитарного фактора роста на поверхности эндотелиальных клеток пуповины, что в дальнейшем усиливало внутрисосудистую пролиферацию гладкомышечных клеток [10].

Обнаружено, что в присутствии Lp(a) пролиферация эндотелиальных клеток пуповины повышается в 4,5 раза, в то время как ЛПНП повышает их пролиферацию в 6 раз. Отсюда следует, что АпоВ-100/ЛПНП фрагмент молекулы липопротеина (a) является более

мощным активатором пролиферации эндотелиальных клеток, чем апо(а) фрагмент [15]. Когда эндотелиальные клетки обрабатывались только апо(а), их пролиферация зависела от лизин-связывающего сайта в крингле 4 10-го типа, крингля 5 и интегрин $\alpha_v\beta_3$. Когда эндотелиальные клетки контактировали только с молекулой липопротеина(а), лизин-связывающий сайт апо(а) фрагмента не играл существенной роли в митогенном ответе [19].

Кроме этого, Lp(а) повышает экспрессию и фибробластный фактор роста (ФФР-2) на поверхности эндотелиальных клеток пуповины человека и этот стимулирующий эффект угасает при взаимодействии с ингибиторами ФФР-2 или Gi-протеинами. Возможно, между Lp(а) и ФФР-2 существует синергия в пролиферативном ответе эндотелиальных клеток [6].

Обнаружено, что рекомбинантный апобелок (а) способен активировать в эндотелиальных клетках пуповины человека целый каскад внутриклеточных сигналов, которые усиливают пролиферацию: фокально-адгезивную киназу, активированные митогеном киназы (MAPKs) – p38, p42/44 эндотелийзависимые киназы (ERK) и p54c-jun N – терминальную киназу (JNK). Фосфорилирование перечисленных киназ зависит от интегрин $\alpha_v\beta_3$. Было установлено, что окисленный Lp(а) может выступать в роли фактора апоптоза. Проапоптотический эффект окисленного Lp(а) на эндотелиальных клетках пуповины человека опосредуется окислительным стрессом и нейтрализуется при добавлении к клеточной среде супероксид дисмутазы и каталазы. Окисленный Lp(а)/апо(а) повреждает эндоплазматический ретикулум макрофагов, вызывая их апоптоз. Апоптоз реализуется за счет окисленных форм липопротеина, носителем которых выступает апо(а), включения апоптотического сигнального рецептора CD36-TLR2 и продукции свободных радикалов кислорода [14]. Таким образом, все это обеспечивает благоприятную почву для развития эндотелиальной дисфункции.

Кроме нарушенной пролиферации, патологическая миграция гладкомышечных и эндотелиальных клеток вносит существенный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Установлено, что интенсивная миграция гладкомышечных клеток, обработанных рекомбинантным апобелком (а), наблюдается в течение 24–96 часов и зависит от крингля 49-го типа. Однако имеющиеся сегодня данные позволяют заключить, что в сравнении с частицами ЛПНП Lp(а) является более мощным стимулятором миграции эндотелиальных клеток пуповины человека. Сообщается [10], что апо(а) по сравнению с ЛПНП/АпоВ-100 фрагментом молекулы Lp(а) обладает более выраженным пролиферативным эффектом.

В основе клеточной миграции лежит координированная дезорганизация активного цитоскелета с повышенным образованием активированных f-актином волокон, стимулирующих клеточную подвижность. Апобелок (а) может влиять на образование таких

волокон в условиях клеточного стресса. При инкубации эндотелиальных клеток пуповины человека и эндотелиальных клеток коронарных артерий человека в среде с концентрацией рекомбинантного апобелка (а) ниже 25 нмоль/л наблюдается значительное образование стрессовых волокон. Аналогичный эффект воспроизводится в присутствии Lp(a). Инкубация тех же клеточных культур с плазминогеном или ЛПНП не приводит к желаемому результату, что подтверждает непосредственную роль апобелка (а) в образовании стресс-волокон.

Сообщается [12], что рекомбинантный апобелок (а) повышает проницаемость эндотелия, индуцирует сокращение эндотелиальных клеток и трансэндотелиальную миграцию моноцитов. Более детальное изучение механизма сокращения эндотелиальных клеток обнаружило его зависимость от лизин-связывающего сайта крингля 4 10-го типа в культуре эндотелиальных клеток пуповины человека с присутствующим в ней рекомбинантным апобелком (а).

Было выяснено [12] два механизма, которые обеспечивают повышенное образование стресс-волокон и клеточное сокращение через фосфорилирование миозина легких цепей. Первый заключается в повышении активности киназы миозина легких цепей, второй – в повышении активности целевой субъединицы-1 миозиновой фосфатазы (ингибитора фосфатазы миозина легких цепей). Реализация этих механизмов стимулирует фосфорилирование и активность миозина легких цепей. Установлено, что фосфорилирование миозина легких цепей зависит от активации RhoA-киназы, а апо(а) в культуре эндотелиальных клеток пуповины человека активирует RhoA-киназу.

Заключение. Lp(a) обладает широким спектром негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему благодаря наличию в составе молекулы двух фрагментов: ЛПНП/АпоВ-100 и апобелка (а). Lp(a) вносит весомый вклад в повышение кардиоваскулярного риска и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний через модуляцию тромбоцитарной агрегации, снижение фибринолиза, вовлечение воспалительных клеток, индукцию сосудистого ремоделирования.

К сожалению, традиционная гиполипидемическая терапия не влияет на уровень циркулирующего в крови Lp(a). Для того, чтобы приблизиться к решению данной проблемы необходимо углубленное изучение сигнальных механизмов влияния Lp(a) на клетки сердечно-сосудистой системы, которые в будущем могут стать точками-мишенями терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Теблов К. И. Атеросклероз и факторы риска: клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС: руководство для врачей. – М.: Литера, 2008. – 240 с.

2. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 896 с.
3. Deb A., Caplice N. M. Lipoprotein (a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis // *Clinical Cardiology*. – 2004. – Vol. 27. – pp. 258–264.
4. Garelnabi M., Mahini H., Wilson T. Quercetin intake with exercise modulates lipoprotein metabolism and reduces atherosclerosis plaque formation // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. – 2014. – Vol. 11. – pp. 11–22.
5. Hong L., Daugherty A. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins // *Current Opinion in Lipidology*. – 2013. – Vol. 24, No. 1. – pp. 107–109.
6. Ioanna G. B., Heiner K. B. Lipoprotein (a): a current perspectives // *Current Vascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 9, No. 6. – pp. 682–692.
7. Koschinsky M. L., Marcovina S. M. Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity // *Current Opinion in Lipidology*. – 2004. – Vol. 15. – pp. 167–174.
8. McCormick S. P. Lipoprotein (a): biology and clinical importance // *The Clinical Biochemist Review*. – 2004. – Vol. 25, No. 1. – pp. 69–80.
9. Nakagami F., Nakagami M., Osako K. Estrogen attenuates vascular remodeling in Lp(a) transgenic mice // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211, No. 1. – pp. 41–47.
10. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Ray K. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, No. 23. – pp. 2844–2853.
11. Peyton K. J., Liu X., Yu Y. Activation of AMP-activated protein kinase inhibits the proliferation of human endothelial cells // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2012. – Vol. 342, No. 3. – pp. 827–834.
12. Pellegrino M., Furmaniak-Kazmierczak E., Leblank J. C. The apolipoprotein (a) component of Lipoprotein (a) stimulates actin stress fiber formation and loss of cell-cell contact in cultured endothelial cells // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279, No. 8. – pp. 6526–6533.
13. Rowland C. M., Pullinger C. R., Luke M. M. Lipoprotein(a), LPA Ile4399Met, and fibrin clot properties // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133, No. 5. – pp. 863–867.
14. Seimon T. A., Nadolsky M. J., Liao X. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress // *Cell Metabolism*. – 2010. – Vol. 12, No. 5. – pp. 467–482.
15. Siekmeir R., Scharnagl H., Kostner G. M. Variation of Lp(a) plasma concentrations in health and disease // *The Open Clinical Chemistry Journal*. – 2010. – Vol. 3. – pp. 72–

16. Sortirion S. N., Orlova V. V., Al-Fakhri N. Lipoprotein (a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin // *FASEB Journal*. – 2006. – Vol. 20, No. 3. – pp. 559–561.
17. Taleb A., Witztum J., Tsimikas S. Oxidized phospholipids on apoB-100-containing lipoproteins: a biomarker predicting cardiovascular disease and cardiovascular events // *Biomarkers in Medicine*. – 2011. – Vol. 5, No. 5. – pp. 673–694.
18. Tasci T., Sukur Y. E., Ozmen B. Effect of transdermal and oral hormone replacement therapies on monocyte chemoattractant protein-1 levels: a randomized clinical trial // *European Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 176. – pp. 50–54.
19. Tayal D., Goswami B., Koner B., Mallika V. Role of homocysteine and lipoprotein (a) in atherosclerosis: an update // *Biomedical Research*. – 2011. – Vol. 22, No. 4. – pp. 391–405.
20. Tsimikas S., Witztum J. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity // *Current Opinion in Lipidology*. – 2008. – Vol. 19, No. 4. – pp. 369–377.

СЕМЕНОВА Е. В., МИНАЕВА О. В., ЗУЛЬФУГАРОВ П. К.,

АЛИМОВА Д. И., ВАТИНА А. Б.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА
С ПОМОЩЬЮ МТТ-ТЕСТА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК L929**

Аннотация. Целью исследования было изучение цитотоксичности диметилсульфоксида на культуре клеток фибробластов мыши L929. Цитотоксичность оценивали при помощи МТТ-теста по стандартной методике. Клетки инкубировали 24 часа, затем добавляли диметилсульфоксид в концентрациях от 1 до 0,0625% (в 0,9% физиологическом растворе), титруя концентрацию 1 : 2. В качестве пассивного контроля использовали растворитель (0,9% физиологический раствор), добавлявшийся в лунки в том же объеме. Время экспозиции с диметилсульфоксидом составило 48 часов. Все эксперименты были выполнены в трех повторностях. Было установлено, что диметилсульфоксид оказывал статистически значимое цитотоксическое действие на мышинные фибробласты L929 при инкубации в течение 48 часов в концентрациях 1 и 0,5%. Данный факт необходимо учитывать при добавлении диметилсульфоксида в качестве растворителя для неполярных липофильных веществ, эффект которых будет изучаться на данной линии клеток.

Ключевые слова: диметилсульфоксид, цитотоксичность, колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток, фибробласты мыши.

SEMENOVA E. V., MINAEVA O. V., ZULFUGAROV P. K., ALIMOVA D. I., VATINA A. B.

**A STUDY OF DIMETHYL SULFOXYDE CYTOTOXICITY
BY MTT-TEST ON L929 CELL CULTURE**

Abstract. The study objective was to investigate the cytotoxicity of dimethyl sulfoxide on the cell culture of the murine fibroblasts L929. The cytotoxicity was studied by the standard procedure of MTT-test. The cells were incubated during 24 hours. Then dimethyl sulfoxide in concentrations from 1 to 0,0625% (by titration 1 : 2) was added. The standard medium without dimethyl sulfoxide was added in equivalent amount as passive control. The exposition time of the studied substances was 48 hours. All experiments were repeated three times. It was found that dimethyl sulfoxide has cytotoxic activity on the cell culture of the murine fibroblasts L929 after 48 hours of incubation at 1 and 0,5% concentration. This fact should be taken into consideration if dimethyl sulfoxide is used as solvent for nonpolar lipophilic substances testing on the cell culture of the murine fibroblasts.

Keywords: dimethyl sulfoxide, cytotoxicity, colorimetric test to assess metabolic activity of cells, murine fibroblasts.

Актуальность. Диметилсульфоксид (ДМСО) является малотоксичным веществом, его ЛД₅₀ для различных видов животных при пероральном введении находится в пределах от 2 до 12 г диметилсульфоксида на 1 кг живого веса. ДМСО относится к широко используемым растворителям для веществ, плохо растворимых в воде [1–3]. Его нередко добавляют в водные растворы в небольшой концентрации для увеличения растворимости тестируемых соединений [4; 5]. Однако сам диметилсульфоксид не является инертным в отношении биологических объектов веществом и может оказывать влияние на получаемые результаты.

По данным ряда экспериментальных исследований [1–3], было показано, что ДМСО обладает противовоспалительным и антимикробным действием.

По результатам клинических исследований [4–6] ДМСО оказался эффективен в качестве болеутоляющего средства при острых травматических заболеваниях, особенно мускульно-скелетной системы, при острой невралгии, определенных урологических нарушениях. ДМСО применяется в качестве местного анальгетика для ослабления или устранения болевых ощущений, в частности при радикулитах. ДМСО высоко эффективен в качестве криопротектора и применяется для консервации крови и тканей. Имеются работы, демонстрирующие радиопротекторные свойства диметилсульфоксида.

В ряде работ [3–6] на различных клеточных культурах (клетки HeLa, гемопоэтические опухолевые клеточные линии) было установлено цитотоксическое действие диметилсульфоксида в определенных диапазонах концентраций. При этом цитотоксический эффект ДМСО существенно отличался в зависимости от типа клеточной линии, что обуславливает необходимость предварительного изучения влияния предполагаемого рабочего диапазона концентраций ДМСО на целевую клеточную линию в случае его использования в качестве вещества, повышающего растворимость тестируемых соединений.

Цель работы: изучение цитотоксичности диметилсульфоксида по результатам колориметрического теста для оценки метаболической активности клеток (МТТ-теста).

Материалы и методы. Цитотоксичность диметилсульфоксида исследовалась с помощью МТТ-теста на культуре клеток фибробластов мыши L929 (получены из Коллекции культур тканей НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского) в рамках подготовки исследования цитотоксичности новых синтетических аналогов ресвератрола на той же культуре клеток, где планируется применение диметилсульфоксида как растворителя с предполагаемым диапазоном рабочих концентраций от 1 до 0,1%.

Фибробласты мыши культивировались на среде DMEM с добавлением в качестве стимулятора роста 10% эмбриональной телячьей сыворотки в общепринятых условиях: атмосфера 5% CO₂, при температуре 37 °C и влажности 5% в инкубаторе Sanyo (Япония).

Для эксперимента в экспоненциальную фазу роста клетки были рассеяны в 96-луночный планшет (по 2×10^3 кл/лунка) в объеме 100 мкл среды DMEM с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки инкубировали 24 часа, затем добавляли диметилсульфоксид в концентрациях от 1 до 0,0625 %, разведенный в 0,9 % физиологическом растворе, титруя концентрацию 1 : 2. В качестве пассивного контроля использовали растворитель (0,9 % физиологический раствор), добавлявшийся в лунки в том же объеме. Время экспозиции с диметилсульфоксидом составило 48 часов.

МТТ-тест проводился по методике, описанной ранее [7]. После указанного выше интервала времени инкубации среду заменяли на свежую и добавляли микродозатором 30 мкл раствора МТТ (концентрация 5 мг/мл). После чего клетки инкубировали в течение 3 ч в стандартных условиях инкубатора, затем среду аспирировали и в лунки добавляли 150 мкл 100 % ДМСО (который использовали в данном случае для лизирования клеток). Далее планшеты помещали в шейкер на 20 минут для полного растворения образовавшегося формазана. Для оценки оптической плотности (ОП) использовали микропланшетный ИФА-ридер (ЭФОС 9305, Россия) при длине волны 492 нм против референсной 620 нм. Клеточную жизнеспособность определяли как соотношение ОП образца к ОП контроля, выраженное в процентах.

Все эксперименты повторяли 3 раза. Статистический анализ данных проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа в программе Statistica 10.0. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным МТТ теста, представленным на рисунке 1 и в таблице 1, было выявлено, что диметилсульфоксид в концентрациях 1 и 0,5% оказывал статистически значимое цитотоксическое действие на мышинные фибробласты L929 при инкубации в течение 48 часов.

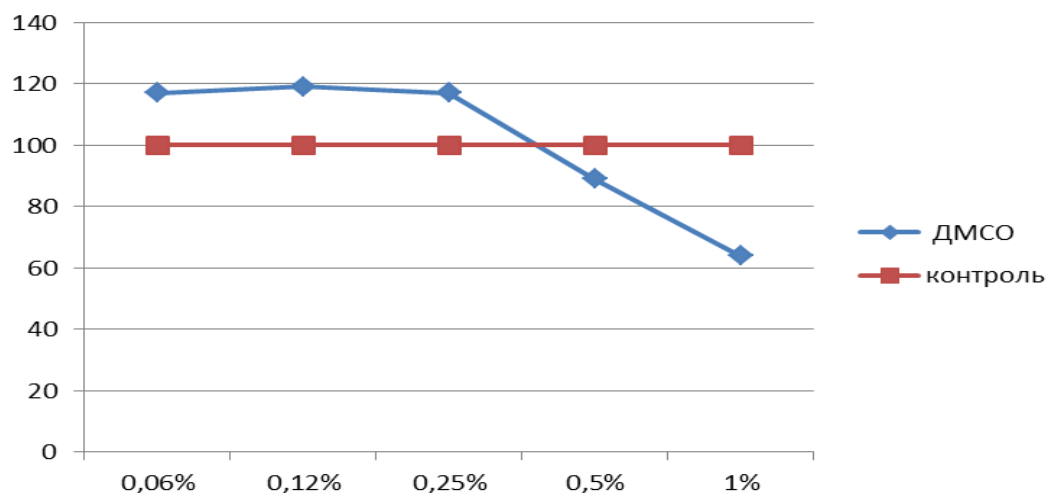


Рис. 1. Выживаемость фибробластов L929 на фоне воздействия диметилсульфоксида по данным МТТ-теста.

Выживаемость фибробластов мыши L929 на фоне воздействия диметилсульфоксида в течение 48 часов по данным МТТ-теста (результаты колориметрической оценки)

	Контроль	ДМСО				
		1 %	0,5 %	0,25 %	0,125 %	0,0625 %
Выживаемость фибробластов мыши L929	0,62±0,015	0,40±0,01 *	0,55±0,02 *	0,73±0,01	0,74±0,03	0,73±0,01

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,05$

При этом жизнеспособность клеток в диапазоне концентраций диметилсульфоксида от 0,25 до 0,0625% была несколько выше, чем в контроле, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

При световой микроскопии планшетов с фибробластами мыши линии, проведенной до постановки МТТ-теста, было выявлено, что при добавлении диметилсульфоксида в концентрации менее 0,5%, также как и в контроле, визуально заметных признаков отклонений от нормы не наблюдается. На фоне добавления диметилсульфоксида в концентрациях 0,5 и 1% нарушается целостность «клеточного ковра», появляются фибробласты с признаками дистрофии, зернистостью цитоплазмы, а также отдельные фрагментированные фибробласты, определяются зоны деструкции и лизиса клеток.

Закключение. Было установлено, что диметилсульфоксид оказывает статистически значимое цитотоксическое действие на мышинные фибробласты L929 при инкубации в течение 48 часов в концентрациях 1 и 0,5%. Данный факт необходимо учитывать при добавлении диметилсульфоксида в качестве растворителя для неполярных липофильных веществ, эффект которых будет изучаться на данной линии клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben Trivedi A., Kitabatake N. Toxicity of dimethyl sulfoxide as a solvent in bioassay system with HeLa cells evaluated colorimetrically with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide // Agricultural and biological chemistry. – 1990. – Vol. 54(11). – pp. 2961-2966.
2. Svalgaard J. D., Haastrup E. K., Reckzeh K., Holst B., Glovinski P. V., Kørlov J. S., Hansen M. B., Moench K. T., Clausen C., Fischer-Nielsen A. Low-molecular-weight carbohydrate Pentaisomaltose may replace dimethyl sulfoxide as a safer cryoprotectant

- for cryopreservation of peripheral blood stem cells // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56(5). – pp. 1088–1095.
3. Koiri R. K., Trigun S. K. Dimethyl sulfoxide activates tumor necrosis factor α -p53 mediated apoptosis and down regulates D-fructose- 6-phosphate-2-kinase and lactate dehydrogenase-5 in Dalton's lymphoma in vivo // *Leukemia Research*. – 2011. – Vol. 35. – pp. 950–956.
 4. Fatemeh H., Shaghayegh T. Assessment of cytotoxicity of dimethyl sulfoxide in human hematopoietic tumor cell lines // *Iranian Journal of Blood and Cancer*. – 2017. – Vol. 9(2). – pp. 48-53.
 5. Chao S. C., Chen Y. J., Huang K. H. Induction of sirtuin-1 signaling by resveratrol induces human chondrosarcoma cell apoptosis and exhibits antitumor activity // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 3180.
 6. Сипров А. В., Соловьева М. А. Морфофункциональное состояние эритроцитов крыс с карциномой WALKER-256 при сочетанном применении доцетаксела и ксимедона // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2017. – Т. 164. – № 7. – С. 56-60.
 7. Бродовская Е. П., Минаева О. В., Коляденкова О. С. Сравнительное исследование цитотоксичности некоторых наноматериалов на культуре клеток фибробластов L929 // *Материалы XX научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва: в 3-х частях: Ч. 2.* – 2016. – С. 37–39.

ЦЫГАНКОВА М. А., ДМИТРИЕВА О. А., ГРОМОВА Е. В., КОКОРЕВ А. В.

**ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К ПРОБЛЕМАМ ЗДОРОВЬЯ
И УРОВЕНЬ ИНФОРМИРОВАННОСТИ О ФАКТОРАХ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Резюме. В исследование включены данные опроса сотрудников инженерно-технического отдела предприятия «Электровыпрямитель» городского округа Саранск посредством анонимного анкетирования. Опрошено 63 человека в возрасте от 18 до 69 лет. Участникам анкетирования предлагалось ответить на вопросы, касающиеся их отношения к проблемам здоровья и информированности о роли факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты опроса свидетельствуют о высокой распространенности факторов риска ССЗ среди населения и недостаточной информированности опрошенных о них.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика.

TSYGANKOV M. A., DMITRIEVA O. A., GROMOVA E. V., KOKOREV A. V.

**POPULATION ATTITUDES TO HEALTH PROBLEMS
AND LEVEL OF AWARENESS OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES**

Abstract. The study includes an employee survey data obtained by means of anonymous questioning of the employees of the engineering department of Electrovypriyatel Ltd., Saransk city. 63 respondents aged 18 to 69 were interviewed. The survey participants were asked about their attitudes to health issues and awareness of the role of risk factors in cardiovascular diseases (CVD) development. The survey results show a high prevalence of CVD risk factors among the population and insufficient awareness of the respondents about them.

Keywords: risk factors, cardiovascular diseases, prevention.

Введение. В структуре общей смертности населения России в течение последних 15–20 лет первое место устойчиво занимают болезни сердечно-сосудистой системы (50–55%). Среди них 85,5% приходится на долю патологии, обусловленной атеросклерозом – ишемической болезни сердца (46,8%) и мозгового инсульта (38,7%) [1, с. 5–8].

Факторы риска ишемической болезни сердца и атеросклероза условно подразделяют на немодифицируемые (неподдающиеся изменению – возраст, пол, наследственность), модифицируемые (корректируемые, изменяемые – уровень артериального давления (АД), курение, несбалансированное питание, ожирение, гиподинамия), частично корректируемые – гиперлипидемия (ГЛ), снижение липопротеидов высокой плотности, сахарный диабет, психоэмоциональное напряжение [2, с. 4–8; 3, с. 156–163; 4, с. 3–5].

Цель работы: изучить отношение населения к своему здоровью, информированность о роли факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, оценить приверженность к лечению.

Материалы и методы. Были опрошены сотрудники инженерно-технического отдела предприятия «Электровыпрямитель» городского округа Саранск посредством анонимного анкетирования. Участникам анкетирования предлагалось ответить на вопросы, касающиеся их отношения к проблемам здоровья и информированности о роли факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Вопросы анкеты были нацелены на выяснение следующих пунктов:

1. Состояние здоровья респондентов (наличие ССЗ и других хронических заболеваний).
2. Антропометрические параметры (рост, масса тела).
3. Факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность, вредные привычки, показатели АД, сахара и общего холестерина).
4. Отношение к здоровью и приверженность к лечению (соблюдение здорового образа жизни, профилактики ССЗ, рекомендаций врача).

Результаты. Всего опрошено 63 человека (47 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст составил $42 \pm 1,6$ года (рис. 1).

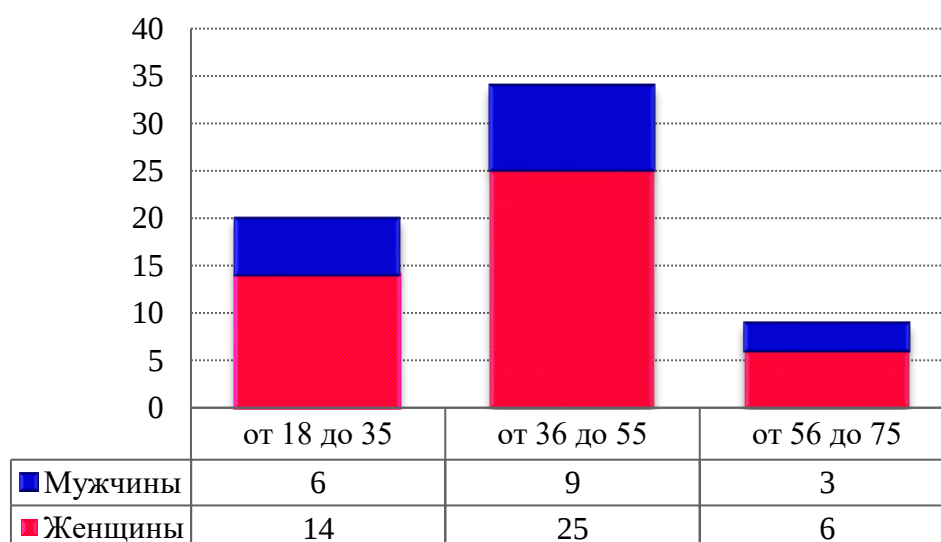


Рис. 1. Распределение респондентов по полу и возрасту.

Выявлено, что практически половина опрошенных – 27 (43%) страдают ССЗ. Из них у 11 (41%) диагноз был установлен при диспансерном обследовании, 11 (41%) обратились к врачу по собственной инициативе, 3 (11%) – по «скорой помощи» и 2 (7%) по настоянию родственников или друзей (рис. 2).

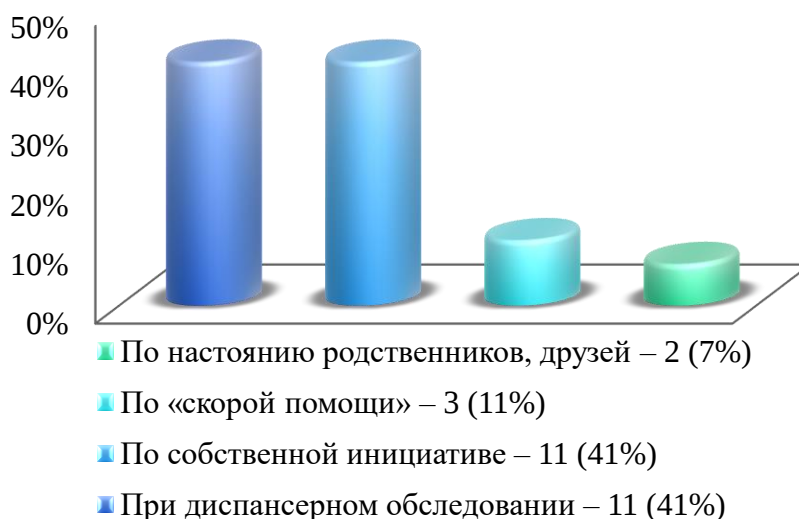


Рис. 2. Условия постановки диагноза сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее частым из указанных заболеваний являлась артериальная гипертензия (АГ) – 17 (63%) опрошенных, ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 4 (15%) опрошенных, у 3 (11%) имеются нарушения ритма сердца.

37% респондентов указывают причиной развития своего заболевания отягощенную наследственность по ССЗ, 22% отмечают социально-экономический фактор, 19% – образ жизни, 15% – атеросклероз сосудов, 8% опрошенных – экологический фактор.

Среди факторов риска у большинства 46 (73%) опрошенных имеется отягощенная наследственность по ССЗ (раннее начало ИБС у ближайших родственников 29 респондентов, АГ – у 17), среди них 25 (93%) из числа страдающих ССЗ и 21 (58%) из числа не страдающих ССЗ (рис. 3).

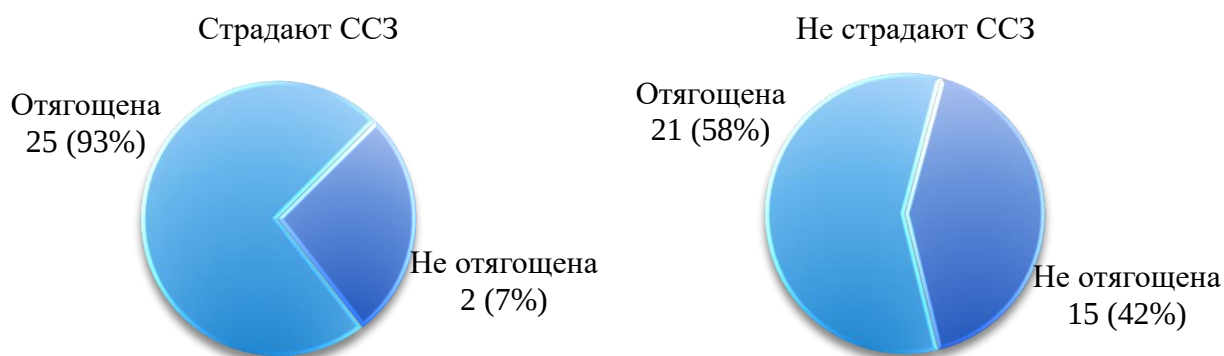


Рис. 3. Отягощенная наследственность по ССЗ у респондентов.

Из числа опрошенных курят в настоящее время 9 (56%) мужчин. Один мужчина курил ранее, но бросил в связи с развитием ИБС. Абсолютное большинство опрошенных – 62 (98%) – отметили, что употребляют алкоголь менее 1 раза в неделю.

В исследуемой группе индекс массы тела повышен у половины (52%) опрошенных, среди больных этот показатель увеличивался до 67% (рис. 4).



Рис. 4. Показатели индекса массы тела в исследуемой группе.

По результатам опроса стараются придерживаться нормальных показателей массы тела лишь 15 (24%) респондентов, периодически пытаются снизить массу тела до нормы 14 (22%), 34 (54%) респондента не следят за ее параметрами.

Показатели своего артериального давления знают 36 (57%) респондентов, среди них 21 (78%) из числа, имеющих ССЗ, и 15 (42%) из числа, не имеющих ССЗ. Обращает внимание, что у 18 (29%) оно чаще повышенное, у 8 (13%) – чаще пониженное.

Исследование показало, что 38 (60%) респондентов не знают свой уровень сахара крови, среди которых 12 (44%) из числа, имеющих ССЗ, и 26 (72%) из числа, не имеющих ССЗ. Большинство (89%) опрошенных не знают уровень общего холестерина крови, из которых 22 (81%) из числа, страдающих ССЗ, и 34 (94%) из числа, не страдающих ССЗ (рис. 5).

На вопрос о ведущей причине смерти населения 60% респондентов указали ССЗ, 37% опрошенных – онкологические заболевания, 3% – другие хронические заболевания, что отражает реальную структуру смертности в нашей стране.

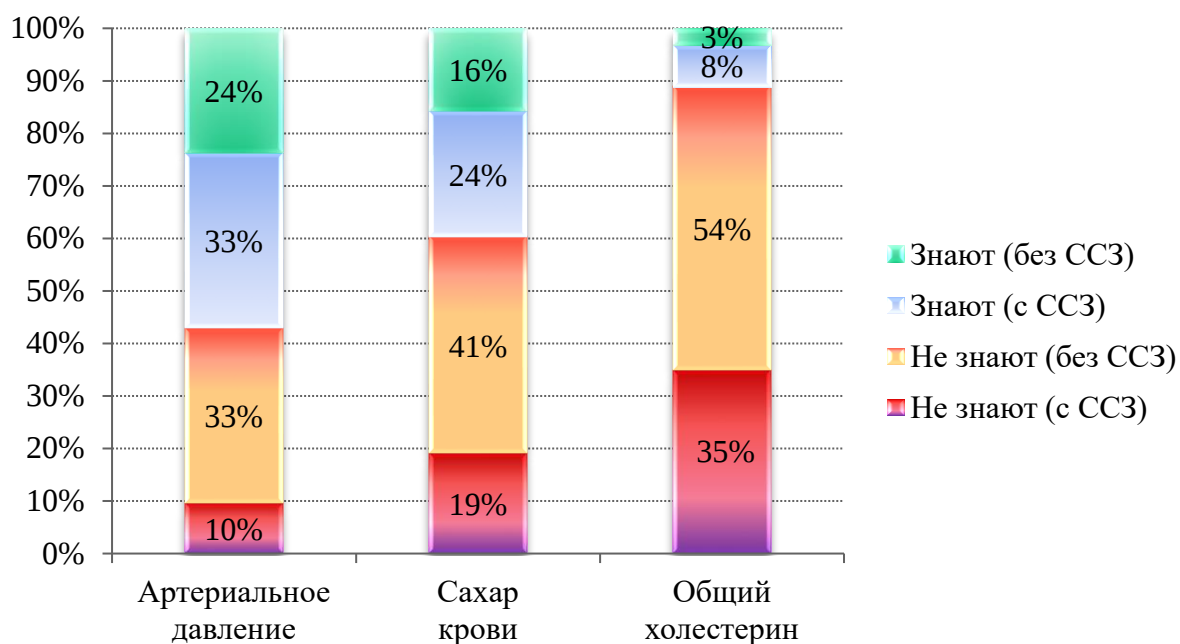


Рис. 5. Информированность респондентов о клинико-лабораторных показателях.

Среди факторов, оказывающих наибольшее влияние на продолжительность жизни, 35% опрошенных выделили социально-экономический фактор, по 24% – вредные привычки (курение, гиподинамия, переедание, злоупотребление алкоголем) и экологический фактор, 13% связывают с влиянием наследственности и 5% на первый план выносят качество оказания медицинской помощи (рис. 6).

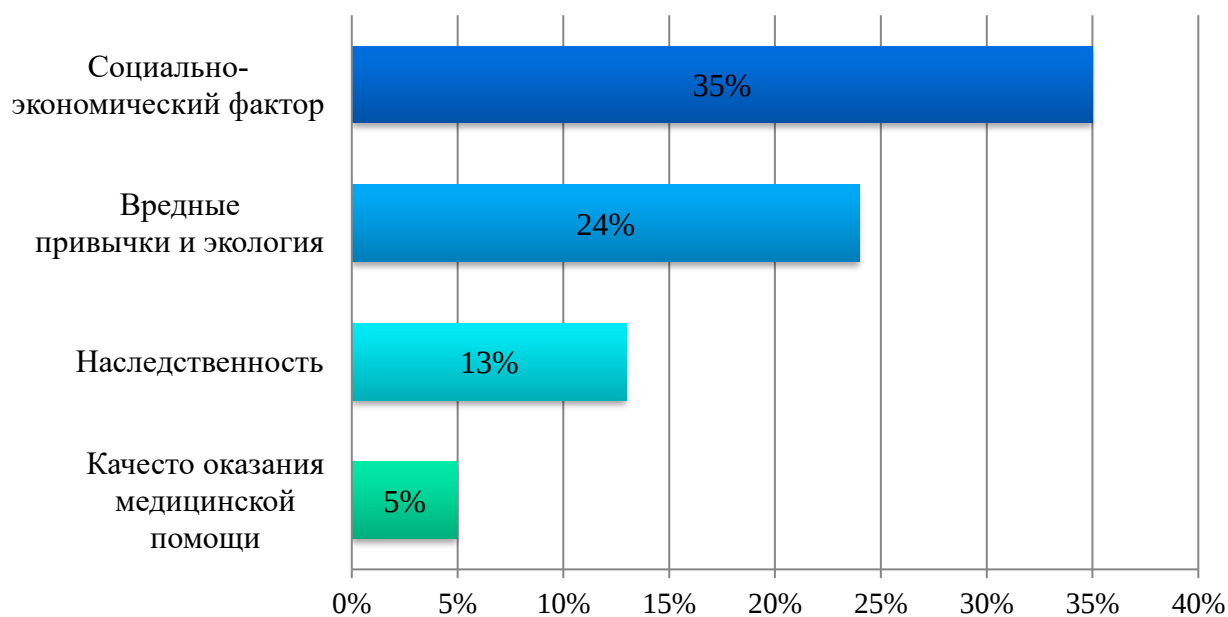


Рис. 6. Факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни.

Большинство респондентов (71%) уверены, что на продолжительность жизни можно повлиять, практикуя правильный образ жизни.

При оценке состояния своего здоровья 17% опрошенных считают себя абсолютно здоровыми, 19% – практически здоровыми, 13% – часто болеют. Практически у половины (49%) имеются хронические заболевания. 73% отмечают, что обращают внимание на здоровье только когда заболеют, 14% вообще стараются не думать о своих болезнях. Регулярно проходят профилактические осмотры лишь 7 человек (11%).

Своевременно обращаются к врачу по поводу заболевания 14 (22%) опрошенных, остальные объясняют несвоевременность обращения отсутствием времени (38%), затруднительным доступом к врачу (30%), отсутствием доверия к врачу (10%).

Строго следуют рекомендациям врача 29% респондентов; 63% частично придерживаются данных рекомендаций; 5% обычно не следуют им и предпочитают самолечение; 3% больше доверяют народным способам лечения. 10% опрошенных неудовлетворительно оценивают профессионализм врачей поликлиники; 76% – удовлетворительно; 14% – хорошо. Более половины (62%) опрошенных указали на недостаточную приверженность к лечению, рекомендованному врачом. Большинство больных (78%) не выполняют рекомендации по изменению образа жизни.

Заключение. Результаты опроса свидетельствуют о высокой распространенности факторов риска ССЗ среди населения и недостаточной информированности опрошенных о них. Выявлена слабая приверженность к соблюдению здорового образа жизни среди респондентов. Более 60% респондентов несвоевременно обращаются к врачу и лишь частично придерживаются врачебных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлева Н. Г. Гипертония: жизнь без страха. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ИК «Невский проспект», 2001. – 160 с.
2. Оганов Р. Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 7. – С. 4–9.
3. Сторожаков Г. И. Внезапная сердечная смерть // Сердце. – 2007. – № 3. – С. 156–163.
4. Дмитриева О. А. Пути оптимизации терапии аллапинином при нарушениях ритма и проводимости сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2012. – 18 с.

СЕРГАЧЕВА А. С.

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ:
ПОНЯТИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
И РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ**

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы этиологии и диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Представлен подробный статистический отчет за пятилетний период, отражающий особенности эпидемиологии ГИСО в Республике Мордовия. Цифры, полученные в ходе исследования, даны в сравнении с показателями по Российской Федерации в целом. Эти результаты могут послужить основой для дальнейшего изучения данной патологии.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпидемиология, желудочно-кишечный тракт, метастаз, диагностика.

SERGACHEVA A. S.

**GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: DEFINITION, PREVALENCE
IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE REPUBLIC OF MORDOVIA**

Abstract. The article deals with the issues of etiology and diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GISO). A detailed statistical report for the five-year period reflecting the features of GISO epidemiology in the Republic of Mordovia is provided. The figures obtained in the course of the study are presented in comparison with the total figures for the Russian Federation. The results can serve as a basis for further study of this pathology.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, epidemiology, gastrointestinal tract, metastasis, diagnostics.

Введение. На сегодняшний день новообразования являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В 2012 г. было выявлено около 14 млн. новых случаев злокачественных образований. Ожидается, что в ближайшие 20 лет число новых заболевших возрастет на 70% [1].

По статистическим данным, в США каждый год регистрируется 10–20 новых случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) на 1 млн. населения. Частота ГИСО в Европе составляет от 6,6 до 14,5 на 1 млн. населения в год. В Швеции выявляемость ГИСО достигает 129 новых случаев на 1 млн. населения в год.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – это опухоли мезенхимального происхождения, которые в настоящее время выделены в самостоятельную нозологическую единицу как новообразования, имеющие определенные биологические и клинические

характеристики [2]. Наиболее часто ГИСО локализуются в желудке (60–70%), тонком кишечнике (25–35%), толстом кишечнике (5%), пищеводе и аппендиксе – менее 2% всех случаев заболевания. Помимо типичной локализации ГИСО могут развиваться в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве.

В качестве диагностического термина ГИСО были предложены в 1983 году профессорами М. Т. Мазуром и Х. Б. Кларком. До конца 1990-х годов гастроинтестинальными стромальными опухолями называли многие гладкомышечные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – лейомиомы, лейомиосаркомы, фибромы, невриномы и др. Ранее патогистологически было невозможно отличить ГИСО от других опухолей. В настоящее время доказано, что подобные опухоли резко отличаются от других неоплазий своим молекулярным строением [3].

Считается, что ГИСО возникают из интерстициальных клеток Кахаля. Данные клетки задают ритм сокращений полых органов ЖКТ. Некоторые особенности клеток Кахаля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Особенности строения и локализации клеток Кахаля в организме

Признак	Интерстициальные клетки Кахаля
Цитологическое строение	Плохо развита гранулярная ЭПС, большое число митохондрий, есть базальная мембрана и кавеолы
Иммуногистохимические характеристики	Позитивны для c-kit (CD117)
Локализация в ЖКТ	В субмукозном слое локализуются в стенке поперечно-ободочной кишки и пилорическом отделе желудка, в субсерозном слое внутри циркулярных и продольных мышечных слоев в области регионарного нервного межмышечного (Ауэрбахова) сплетения
Морфология	Имеют по два отростка с ориентацией вдоль оси кишечника, а у клеток, расположенных рядом с Ауэрбаховым и глубоким межмышечным сплетением, наблюдают от трех до пяти отростков.

Генетические особенности данных опухолей заключаются в том, что 85–90% ГИСО несут онкогенные мутации c-kit или PDGFRA [4]. В норме эти гены являются мембранными рецепторами факторов роста. Активация мутаций данных рецепторов стимулирует пролиферацию клеток опухоли. В 85% случаев ГИСО обнаружены нарушения работы сигнального пути c-kit. При этом c-kit присутствует на поверхности интерстициальных клеток Кахаля и других клеток организма. Молекула c-kit содержит длинный внеклеточный домен, трансмембранный сегмент и внутриклеточную часть. 90% всех мутаций c-kit происходит в ДНК, кодирующей внутриклеточный домен, который работает как активатор

других ферментов. Мутантные формы c-kit могут функционировать независимо от активации фактором стволовых клеток, что приводит к высокой частоте деления клеток и их геномной нестабильности, является первым звеном патогенеза ГИСО. Известно [4], что при ГИСО наблюдаются мутации в 9, 11 и редко в 13 и 17 экзонах гена c-kit. Определение места локализации мутаций позволяет прогнозировать течение заболевания и определять тактику лечения. Около 30% ГИСО имеют мутацию в другом кодирующем тирозинкиназу гене PDGFRA [4]. Большинство мутаций PDGFRA представлено заменой нуклеотида во втором тирозинкиназном домене, что придает клеткам опухоли первичную устойчивость к иматинибу и создает трудности при выборе лекарственной терапии.

Около 85% ГИСО у детей и 10–15% ГИСО у взрослых не несут мутаций в экзонах гена c-kit и гена PDGFRA. Подобные новообразования называют опухолями дикого типа. Постепенно накапливаются данные о том, что ГИСО дикого типа представляют собой разнородную группу опухолей, различающихся по движущим мутациям. Примерно половина таких опухолей синтезирует повышенное количество рецептора инсулиноподобного фактора роста. Описано [4] несколько мутаций, характерных для ГИСО дикого типа, однако их значение на сегодняшний день не определено.

Большинство ГИСО являются не наследуемыми. Характерно, что менее чем 5% развиваются в рамках наследственных семейных или идиопатических мультиопухолевых синдромов, таких как: нейрофиброматоз I типа, триада Карни, эмбриональные мутации в c-kit/PDGFRA, диада Карни-Стратакиса [5].

Наиболее достоверным методом диагностики ГИСО является иммуногистохимический метод исследования. В частности, выявление CD117 или c-kit протеина: экспрессия рецептора c-kit отмечается в 95% случаев. В таблице 2 представлены иммуногистохимические маркеры, используемые для дифференциальной диагностики мезенхимальных опухолей ЖКТ.

Таблица 2

Иммуногистохимические маркеры мезенхимальных опухолей ЖКТ (цит. по [5])

Тип опухоли	c-kit	CD34	SMA	Десмин	S-100
ГИСО	+	+	+	+	+
		(60-70 %)	(30-40 %)	(1-2 %)	(5%)
Гладкомышечные опухоли	-	+	+	+	-
		(10-15%)			
Шваннома	-	+	-	-	+
Фиброматоз	?	-	+	+	-

Больные предъявляют жалобы на затруднение глотания, желудочно-кишечные кровотечения (50%), боли в животе без четкой локализации (20–50%), непроходимость в 10–30% случаев, а также на увеличение живота в объеме, анемию, слабость, потерю массы тела, тошноту, рвоту, пальпируемые опухолевые массы. В клинической картине ГИСО не существует специфических симптомов, т.к. все перечисленные выше признаки могут быть присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

С 2008 года риск прогрессирования ГИСО стратифицируется по Джоенсуу (табл. 3).

Таблица 3

Стратификация риска прогрессирования ГИСО [2]

Риск	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	< 2,0	< 5	Любая
Низкий	2,1–5,0	< 5	Любая
Промежуточный	2,1–5,0	< 5	Желудок
	< 5,0	6,0–10,0	Любая
	5,1–10,0	< 5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	> 10	Любой	Любая
	Любой	> 10,0	Любая
	> 5,0	> 5,0	Любая
	2,1–5,0	> 5,0	Вне желудка
	5,1–10,0	< 5,0	Вне желудка

Частота встречаемости первичной локализации ГИСО представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота встречаемости первичной локализации ГИСО, в %

Локализация	Данные НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (%)	Данные зарубежных авторов (%)
Желудок	50	70
Тонкая кишка	33,3	20
Внеорганный опухоль	5,6	Редко
Толстая и прямая кишка	1,1	5
Пищевод	0	Меньше 5

ГИСО могут метастазировать в печень (60%), сальник (30%), кости (6%), легкие (2%), регионарные лимфоузлы (6–8%). Однако метастазирование для ГИСО не является показателем злокачественности, все определяет размер опухоли и место ее расположения в ЖКТ (табл. 5).

Самая высокая частота ГИСО в России отмечена в возрасте 50–65 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 39 к 61%. При этом 69% людей с ГИСО обратились за помощью в лечебные учреждения из-за нарастающих клинических симптомов, у 10% пациентов ГИСО выявлены на аутопсии, а у 21% выявляются случайно (микроГИСО) [7].

Таблица 5

Определения риска злокачественности в зависимости от размера опухоли

Риск агрессивности	Размер опухоли, см	Митотическая активность (на 50 ПЗ)
Очень низкий	< 2	< 5/50 ПЗ
Низкий	2–5	< 5
Умеренный	< 5	6–10
	5–10	< 5
Высокий	> 5	> 5
	> 10	Любая
	Любой	> 10

Примечание: ПЗ – поле зрения при сильном увеличении.

Данные по выявляемости ГИСО в России и отдельных ее федеральных округах (ФО) представлены в таблице 6.

Таблица 6

Выявленные случаи ГИСО на территории Российской Федерации

Регион/год	1998–2004	2008	2009	2010	Всего
РФ	48	483	602	454	1587
Приволжский ФО					453
Москва					358
Южный ФО					166

При анализе данных с 2011 г. по 2016 г., всего в Республике Мордовия (РМ) было первично выявлено с подозрением на ГИСО 11 пациентов (рис. 1). Диагноз был подтвержден морфологически в 10 клинических случаях.

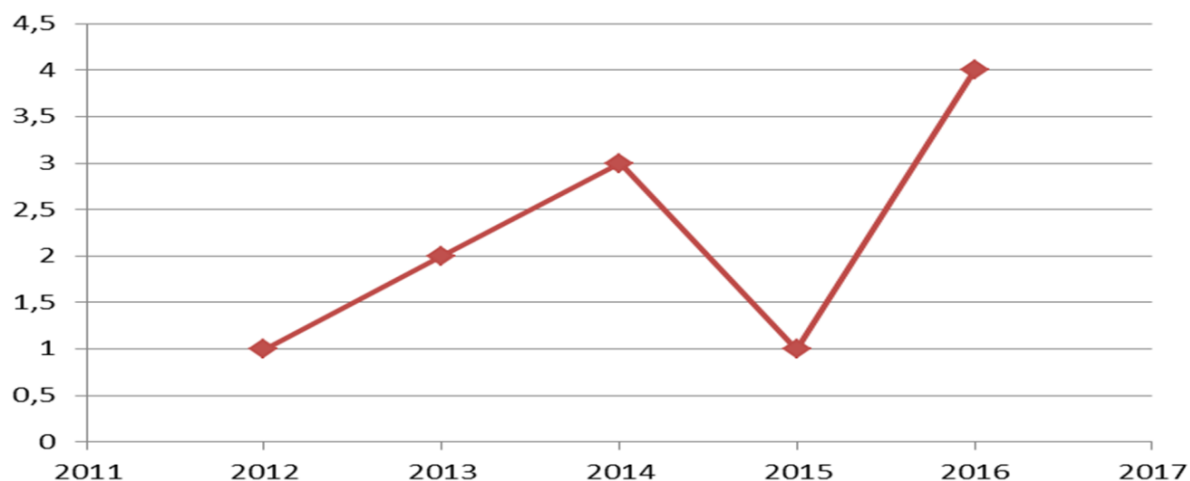


Рис. 1. Выявленные случаи ГИСО в Республике Мордовия в 2011–2016 гг.

Соотношение мужчин и женщин составило 20 к 80% соответственно. Все пациенты вне зависимости от пола были старше 55 лет.

Первичная локализация ГИСО наиболее часто определялась в желудке (у 4 пациентов), в тонкой кишке (3 случая), реже – в двенадцатиперстной кишке (1 случай), у 2 пациентов первичная локализация не была установлена.

Выживаемость в Республике Мордовия в течение первых пяти лет после проведенного радикального лечения составляет 90%.

Клинический пример. Больная Н., 64 года, обратилась к врачу с жалобами на примесь крови в моче, обследована. По данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии с контрастированием поставили диагноз: Опухоль левой доли печени. Через 5 недель при компьютерной томографии было получено заключение: Данных на опухоль печени нет. Подозрение на внеоргannую опухоль, ГИСО и кисту поджелудочной железы. Проведено хирургическое лечение Республиканском онкологическом диспансере: лапаротомия, удаление опухоли с плоскостной резекцией желудка. Заключение: ГИСО T4NxM0Gx. Опухоль локализуется в желудке, проросла все его слои, затронула печень и поджелудочную железу, невозможно оценить степень поражения регионарных лимфатических узлов, метастазов нет.

Выводы.

1. В Республике Мордовия ГИСО выявляются у лиц старше 55 лет, что совпадает с данными РФ (50–65 лет).
2. В Республике Мордовия ГИСО чаще болеют женщины, соотношение женщин к мужчинам составляет 80 : 20% (в России это соотношение равно 61 : 39%).
3. В Республике Мордовия наиболее частая первичная локализация ГИСО – желудок (40%), как и по России в целом (50%), так и в зарубежных странах (70%).

4. Выживаемость в Республике Мордовия в течение первых пяти лет после проведенного радикального течения составляет 90%. Данные по РФ не представлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Рак. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru>.
2. Клинические рекомендации по лечению ГИСО [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – 2015. – Пересмотр от 2017 года. – Режим доступа: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/giso.pdf.
3. Носов Д. А. Гастроинтерстенальные стромальные опухоли: новая нозологическая единица и современные возможности лечения [Электронный ресурс] // VII Российская онкологическая конференция: RosOncoWeb–2017. – Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/07/13.php>.
4. Мещеряков А. А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли – современные возможности лекарственного контроля [Электронный ресурс] // Трудный пациент. – 2007. – Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6063/>.
5. Гастроинтестинальная стромальная опухоль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://novoston.com/news/gastrointestinalnaya-stromalnaya-opuhol-40832>.
6. Fletcher C.D.M. Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors // Human Pathology. – 2002. – Vol. 33, Issue 5. – P. 455.
7. Сложные случаи в абдоминальной хирургии [Электронный ресурс] // Управление делами президента РФ. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Объединенная больница с поликлиникой». – 2015. – Режим доступа: <http://fgu-obp.ru/stat/hirur/full/Slozhnye-sluchai-v-abdominalnoj-hirurgii/Gastrointestinalnaya-stromalnaya-opuhol-zheludka-oslozhnyonnaya/>.

ВАГАПОВА А. Ф., ГАЛКИНА М. В., АЧАПКИНА Е. И., СЕЛЕЗНЕВА Н. М.
ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов пульмонологического отделения многопрофильного стационара, умерших от пневмонии. Определены факторы угрозы летального исхода внебольничной пневмонии: поздняя госпитализация (5 дней спустя от начала заболевания); недооценка тяжести состояния пациента при первичном осмотре; сопутствующая соматическая патология и двусторонний характер пневмонии; ошибки начальной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, летальность, факторы риска.

VAGAPOVA A. F., GALKINA M. V., ACHAPKINA E. I., SELEZNEVA N. M.
A STUDY OF SOME RISK FACTORS OF LETHAL OUTCOME
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN IN-PATIENT CITY HOSPITAL

Abstract. The article presents a retrospective analysis of medical records of patients who died of pneumonia in the pulmonology department of a general hospital. The factors of lethal outcome of community-acquired pneumonia are defined: late hospitalization (5 days from the beginning of the disease); underestimation of seriousness of patient condition at primary examination; accompanying somatic pathology and bilateral pneumonia; mistakes of initial antibacterial therapy.

Keywords: community-acquired pneumonia, mortality, risk factors.

Введение. Внебольничная пневмония является одной из самых актуальных проблем современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и социальных аспектов. Парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты впечатляющие результаты в понимании патогенеза инфекционного процесса, повышении эффективности химиотерапии, а с другой – происходит увеличение числа больных с тяжелым течением болезни и смертности. Прослеживается недооценка данных клинико-лабораторных исследований, предлагаются сложные методики прогноза, а нередко игнорируется и комплексный подход к обследованию пациентов. В связи с этим актуальность проблемы комплексной количественной оценки тяжести состояния больного с внебольничной пневмонией и прогнозирования течения заболевания на ранних сроках госпитализации возрастает [1].

В Российской Федерации за январь 2016 г. зарегистрировано на 26,1% случаев внебольничных пневмоний больше, чем в 2015 г. Показатель заболеваемости составил 44,25 на 100 тыс. населения против 35,09 в 2015 году. Самые высокие показатели заболеваемости (от 75,02 до 134,20 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в республиках Мордовия, Адыгея, Карачаево-Черкесской Республике, Свердловской, Архангельской, Волгоградской областях. При этом за год летальность от пневмонии по Республике Мордовия выросла с 0,83 до 0,91 % [2].

Цель работы – изучить факторы риска неблагоприятного прогноза при внебольничной пневмонии в условиях городского стационара.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов пульмонологического отделения многопрофильного стационара, умерших от пневмонии.

Результаты. В период с января по февраль 2016 г. в отделении пульмонологии умерло от внебольничной пневмонии (ВП) 9 пациентов, из них 3 (33%) мужчины и 6 (67%) женщин в возрасте от 34 до 88 лет. Важным условием выборки была верификация диагноза на патологоанатомической секции.

Все пациенты поступили в приемное отделение многопрофильного стационара в дежурный день, из них после 16:00 (время работы дежурного (неосновного) персонала) – 55% больных: 8 (89%) пациентов доставлены были бригадами скорой медицинской помощи, 1 (11%) пациент обратился за медицинской помощью самостоятельно. В день поступления в приемное отделение 5 (60%) пациентов были госпитализированы в отделение пульмонологии, 4 (40%) пациента – в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Изучая анамнез заболевания, нами выявлено, что первые симптомы заболевания появились у пациентов в среднем за 5 дней до госпитализации. Наши данные согласуются с результатами исследования Р. Ф. Хамитова [3], который отмечает, что поздняя госпитализация (5 дней спустя от начала заболевания) является неблагоприятным фактором угрозы летального исхода ВП.

Нами установлено, что к амбулаторно-поликлинической помощи на догоспитальном этапе прибегли лишь 2 (22%) пациента. Остальные – 7 (88%) пациентов – либо вообще не лечились, либо лечились самостоятельно, принимая преимущественно жаропонижающие средства. При анализе стартового режима антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, выявлено, что оба пациента получали цефтриаксон внутримышечно в дозе 1 г в сутки, что соответствует федеральным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с внебольничной пневмонией.

У всех пациентов в начале заболевания отмечали характерные для пневмонии симптомы: острое начало заболевания, высокая лихорадка, озноб, кашель – в первые дни сухой, на 2-3 день – с отхождением мокроты, перед вызовом бригады скорой помощи все пациенты отмечали жалобы на нарастающую одышку.

У 66% пациентов клинический диагноз пневмонии был выставлен в течение первых суток, у 34% – на второй день.

Структура клинического диагноза внебольничной пневмонии полностью соответствовал требованиям классификации лишь в 33% случаях. Пульсоксиметрия была проведена в условиях приемного покоя у 6 (66%) пациентов. При этом в 33% случаев на основании данных сатурации капиллярной крови у больных диагностирована дыхательная недостаточность (ДН) I степени, в 33% случаев – ДН II степени, а в 34% случаев мы не нашли в медицинских картах стационарных больных указаний на сатурацию кислорода.

Тем не менее, данные литературы свидетельствуют о необходимости оценки сатурации кислородом уже в условиях приемного покоя у всех пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью пневмонии [4]. Наряду с более адекватной оценкой выраженности дыхательной недостаточности это позволяет объективировать показания к кислородотерапии, подключению к искусственной вентиляции легких (запоздалое подключение малоэффективно) и отлучению от аппарата, и вместе с адекватной оценкой тяжести состояния – к своевременному переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Для оценки прогноза при тяжелой ВП целесообразно использовать шкалу CURB/CRB-65 или индекс тяжести пневмонии PSI/шкалу PORT; прогноз является неблагоприятным при наличии ≥ 3 баллов по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности к классу риска V по индексу тяжести пневмонии PSI/шкале PORT [5]. Однако ни в одной анализируемой нами медицинской карте не была отмечена тяжесть пневмонии ни по одной известной шкале тяжести пневмонии ни в условиях приемного отделения, ни в отделении пульмонологии, ни в ОРИТ.

В клиническом диагнозе правосторонний характер пневмонии имел место у 2 (22%) пациентов, в 78% случаев была диагностирована двусторонняя пневмония. На последнее обстоятельство как на немедикаментозный фактор риска летального исхода ВП, на которых необходимо акцентировать внимание и учитывать в лечебном плане уже в течение первых суток, указывает Л. В. Круглякова [6].

Анализируя эмпирический режим антибактериальной терапии как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, нами установлено, что неадекватные режимы начальной антибактериальной терапии (АБТ) имели место в 44% случаев. Актуальными ошибками

начальной АБТ умерших пациентов явились нерациональность путей введения препаратов (49%), неадекватность режима монотерапии (27%), недостаточные суточные дозы (25%) и частота введения препаратов (9%). Таким образом, нами отмечена низкая приверженность врачей существующим стандартам АБТ.

Структура сопутствующей патологии, верифицированной патологоанатомическим вскрытием, выглядела в нашем исследовании следующим образом: лидировали заболевания сердечно-сосудистой системы (превалировала ишемическая болезнь сердца – 55%), второе место занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и цирроз печени – 33%). Аналогичные данные приводят Д. А. Самсонова и соавт. [7].

Обзор литературы свидетельствует несколько об ином спектре коморбидной патологии у пациентов, умерших от ВП. Так, в исследовании Б. Е. Бородулина [8] наиболее распространенной сопутствующей патологией умерших пациентов являлись желудочно-кишечная (80%), кардиоваскулярная (52%) и почечная (27%) патологии, в первую очередь алиментарно-токсического происхождения (86%); половина пациентов хронически злоупотребляли алкоголем, 23% страдали наркозависимостью, 12,5% были ВИЧ-инфицированы.

При анализе медицинских карт стационарных больных, нами установлено, что в анамнезе жизни пациентов не было указаний на злоупотребление алкоголем или прием наркотических средств или психотропных веществ, в то время как по результатам патологоанатомического исследования диагностирован цирроз печени. Подобные данные приводят Т.А. Куняева и соавт. [9].

Заключение. Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Неблагоприятными факторами угрозы летального исхода ВП являются: поздняя госпитализация (5 дней спустя от начала заболевания); недооценка тяжести состояния пациента при первичном осмотре; сопутствующая соматическая патология и двусторонний характер пневмонии.

2. Актуальными ошибками начальной АБТ умерших пациентов явились нерациональность путей введения препаратов (49%), неадекватность режима монотерапии (27%), недостаточные суточные дозы (25%) и частота введения препаратов (9%).

3. Первичная недооценка тяжести госпитализированных пациентов определила неправильное формирование клинического диагноза без указания тяжести течения пневмонии (33%) и степени дыхательной недостаточности (37%) с последующим отражением на лечебных подходах.

4. Наиболее распространенной сопутствующей патологией умерших пациентов являлась кардиоваскулярная (55%) и желудочно-кишечная (33%).

5. Проведение первичного осмотра пациентов, поступивших на госпитализацию после 16.00 дежурным врачом сопряжено с повышенным риском последующего развития летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюменталь И. Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология? // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 1. – С. 52–55.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2016 (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804.
3. Хамитов Р. Ф., Якупова З. Н. Летальные исходы внебольничных пневмоний у госпитализированных лиц // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, вып. 4. – С. 46–60.
4. Хамитов Р. Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 23–26.
5. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Consilium medicum. – 2015. – № 3. – С. 8–37.
6. Круглякова Л. В., Нарышкина С. В., Налимова Г. С. Динамика исходов внебольничной пневмонии в свете соблюдения рекомендаций Российского респираторного общества // Материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск, 2007. – С. 72–74.
7. Самсонова Д. А., Неяскина О. А., Селезнева Н. М. Факторы риска летального исхода при внебольничной пневмонии // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2017. – С. 200–204.
8. Бородулин Б. Е., Черногаева Г. Ю., Бородулина Е. А., Поваляева Л. В., Виктор Н. В. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет // Медицинский альманах. – 2012. – № 2(21). – С. 34–36.
9. Куняева Т. А., Смирнова О. А., Селезнева Н. М. Анализ факторов, влияющих на развитие и прогноз внебольничной пневмонии в Республике Мордовия // Терапия. – 2017. – № 3, приложение. – С. 32–35.

ЩЕКИНА С. А., КАПРАНОВ В. А., РАДАЕВА О. А., КОПНИНА Д. А., ЛОМТЕВА А. И.
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ИНФОРМИРОВАННОСТИ СТУДЕНТОВ О ВИРУСНЫХ
ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДКАХ И МЕРАХ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Аннотация. Целью исследования стало изучение уровня знаний основных мер профилактики геморрагических лихорадок и их применение среди студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва. Была выявлена взаимосвязь между степенью информированности обучающихся и их возрастом, выбранной специальностью обучения, частотой посещения эндемичных стран, отношением к прохождению ежегодного обязательного медицинского осмотра, местом проживания.

Ключевые слова: профилактика, вирусная геморрагическая лихорадка, вирус Эбола, лихорадка Денге, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эндемичные заболевания.

SHCHEKINA S. A., KAPRANOV V. A., RADAIEVA O. A.,
KOPNINA D. A., LOMTEVA A. I.

ASSESSMENT OF AWARENESS OF VIRAL HEMORRHAGIC FEVERS
AND MEASURES FOR THEIR PREVENTING AMONG UNIVERSITY STUDENTS

Abstract. The study objective was to examine the level of knowledge about the key measures for preventing viral hemorrhagic fevers and their application among the students of National Research Mordovia State University. The relations between the students' awareness and their age, specialty, frequency of visits to endemic countries, attitude towards annual medical examination, place of residence were identified.

Keywords: prevention, viral hemorrhagic fever, Ebola virus, Dengue fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, endemic diseases.

Введение. Геморрагические лихорадки (ГЛ) – контагиозные особо опасные вирусные инфекции, которые вызывают острые тяжелые заболевания с выраженным геморрагическим синдромом, сопровождающиеся поражением различных органов и тканей и характеризующиеся высокой летальностью [1].

Впервые в качестве самостоятельной нозологической формы геморрагическую лихорадку (геморрагический нефрозонефрит) описал в 1941 г. А. В. Чурилов (профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии). В последующие годы был описан целый ряд геморрагических лихорадок в различных странах мира. В группу геморрагических лихорадок были включены некоторые болезни, которые были описаны раньше (Денге, желтая лихорадка) [2–5].

ГЛ характеризуются высокой потенциальной эпидемичностью, необычайно высокой летальностью, достигающей в отдельных случаях 80% и более, трудностями в диагностике, лечении и профилактике [6–8].

В России официальной регистрации подлежат три нозологические формы: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, крымская и омская геморрагические лихорадки. Но с развитием международного туризма, а так же с учетом неоднократных поездок жителей России в эндемичные регионы, нельзя исключить развития у них различных форм геморрагических лихорадок, и возможность повторных заражений. Так, по данным ВОЗ [9], в мире ежегодно болеет лихорадкой Денге до 50 млн. человек, из них 25 тыс. умирает.

Интерес представляют вирусные геморрагические лихорадки (ВГЛ) эндемичные для тропических и субтропических стран, но на сегодняшний день, данные территории являются популярными местами отдыха российских туристов и первичным местом жительства иностранных студентов Республики Мордовия (РМ). В связи с отсутствием мер специфической профилактики важна информированность населения о мерах неспецифической профилактики данной группы заболеваний. Профилактические мероприятия по предупреждению геморрагических лихорадок включают ряд направлений, главное из которых – защита от переносчиков [3–8].

Цель исследования: проанализировать степень информированности студентов РМ, в том числе иностранных граждан, об основных мерах профилактики геморрагических лихорадок; оценить риск распространения данных заболеваний в регионе.

Материалы и методы. Было проведено исследование, в котором приняли участие 120 студентов в возрасте от 17 до 25 лет, проживающих в РМ и приехавших в данный регион из других стран. В исследовании участвовали студенты Медицинского института и других факультетов/институтов Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва: студенты Медицинского института – 70 человек (58%), института физики и химии – 30 человек (25%), других институтов и факультетов – 20 человек (17%).

Для анализа информированности респондентов была разработана анкета, включающая 10 вопросов. Из всех опрошенных студенты, постоянно проживающие в Республике Мордовия, прибывшие из Индии, приехавшие из других стран, распределились поровну – по 40 человек (33,3%).

Респонденты относились к следующим возрастным группам: 17–19 лет – 48 человек (40%), 20–22 года – 42 человека (35%), 23–25 лет – 24 человека (20%), больше 25 лет – 6 человек (5%).

Результаты исследования. На вопрос анкеты «Знаете ли вы о таких геморрагических лихорадках как вирус Эбола, лихорадка Денге?» 84 человека (70%) дали положительный ответ, 24 человека (20%) – мало знают о данных геморрагических лихорадках и 12 человек (10%) – не обладают никакой информацией.

Также была выявлена зависимость между направлением обучения студентов и их информированностью о данной патологии: из 70 студентов Медицинского института знают о геморрагических лихорадках 96%, в то время как из 50 студентов других факультетов/институтов информированность составляет лишь 20%. Возможно, это связано не только с объемом получаемых знаний, но и большим процентом иностранных студентов в числе респондентов Медицинского института.

Были заданы вопросы о мерах профилактики геморрагических лихорадок (предупреждение или прекращение контакта с грызунами, борьба с ними, использование средств индивидуальной защиты, выявление частоты посещения студентами эндемичных по геморрагическим лихорадкам стран). Выявлены следующие особенности: по мере увеличения возраста опрашиваемых студентов возрастали корректность и объем знаний по анализируемому вопросу. Из 48 17–19 летних студентов информированы о мерах профилактики геморрагических лихорадок 20%, из 42 20–22 летних студентов – 68%, из 24 23–25 летних студентов – 70%, у 6 студентов в возрасте более 25 лет информированность составила 100%. Количество иностранных студентов, знающих о мерах профилактики и об их практическом применении, больше, чем процент студентов, проживающих в Республике Мордовия. Из 40 студентов, проживающих в Индии, информированы о мерах профилактики и их применении 80% (35 человек), в то время как из 40 студентов из Республики Мордовия проинформированы об этом лишь 15% (14 человек).

Был задан вопрос «Посещали ли вы такие страны, как Сингапур, Филиппины, Таиланд?». Получили следующие результаты: «Да, посещал», – ответили 84 человека (70%), «Один раз» – ответили 12 человек (10%), отрицательный ответ дали 24 человека (20%).

Нами были выделены 3 группы студентов: 1-я группа – 48 (40%) студентов, которые посещают эндемичные страны по геморрагическим лихорадкам и мало проинформированы по мерам их профилактики; 2-я группа – 20 (17%) студентов, не посещающих данные страны и достаточно проинформированные по профилактике данных лихорадок; 3-я группа – 52 (43%) студента с разными вариантами ответов.

Был задан вопрос «Считаете ли вы необходимым проведение ежегодного обязательного медицинского осмотра иностранных студентов?». Получены следующие результаты: «Да, это необходимо» – ответили 95% (38 человек) из 40 студентов из Индии, в

то время как данный ответ у 40 студентов из других стран наблюдается в 10% случаев (4 человека) (см. табл.).

Таблица

Итоговые показатели опроса и соотношение полученных данных в зависимости от выборки студентов по определенным критериям

Информированность студентов о геморрагических лихорадках						
	Все студенты, %		Студенты Медицинского института, %		Студенты других институтов/факультетов, %	
Знают о геморрагических лихорадках	70		96		20	
Мало информированы о геморрагических лихорадках	20		2		40	
Не знают о геморрагических лихорадках	10		2		40	
Информированность о мерах профилактики геморрагических лихорадок						
	Возраст студентов				Студенты, проживающие в Индии, %	Студенты, проживающие в Республике Мордовия, %
	17-19 лет, %	20-22 лет, %	23-25 лет, %	>25 лет, %		
Знают о мерах профилактик	20	68	70	100	80	15
Не знают о мерах профилактики	80	32	30	0	20	85
Посещение стран, эндемичных по геморрагическим лихорадкам						
	Посещают эндемичные страны, %		Редко посещают эндемичные страны, %		Не посещают эндемичные страны, %	
Опрошенные студенты	70		10		20	
Проведение ежегодного обязательного медицинского осмотра иностранных студентов						
	Студенты, проживающие в Индии, %			Студенты, проживающие в других странах, %		
Необходимо	95			10		
Необязательно	5			90		

По результатам данного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Объем знаний о мерах профилактики геморрагических лихорадок прямо пропорционально связан с возрастом студентов.
2. Выбранная специальность обучения студентов влияет на объем знаний о мерах профилактики геморрагических лихорадок. Студенты Медицинского института лучше информированы по данному вопросу, чем студенты других факультетов и институтов.

3. Количество студентов, которые посещают эндемичные страны по геморрагическим лихорадкам и мало проинформированы о мерах их профилактики, превышает количество студентов, не посещающих данные страны и достаточно проинформированных по профилактике данных заболеваний. Это может представлять риск потенциально возможного распространения вирусных геморрагических лихорадок на территории России.

5. Наибольшее число иностранных студентов, считающих, что прохождение медицинского осмотра является обязательным и значимым мероприятием выявлено среди студентов из Индии. Возможно, студенты из данной страны более осознанно относятся к этому вопросу в связи тем, что Индия является одной из стран, эндемичных по геморрагическим лихорадкам, что диктует необходимость более полного знания мер профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А. Г. Диагностика, лечение и профилактика геморрагической лихорадки, вызванной вирусами Эбола и Марбурга // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – Вып. 4. – С. 20–23.
2. Андрюков Б. Г. Раскрывая тайны хантавирусной инфекции: открытие и изучение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на Дальнем Востоке // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – Т. 68, вып. 1. – С. 61–65.
3. Жданов К. В., Холиков И. В. Болезнь, вызываемая вирусом Эбола: от теории к практике // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, вып. 1. – С. 5–14.
4. Shetty N., Tang J. W., Andrews J. Infectious Disease: Pathogenesis, Prevention and Case Studies. – 1st edition. – Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2009. – 664 p.
5. Lauenroth S. Hantavirus Pulmonary Syndrome. – Chelsea House Publishers, 2006. – 102 p.
6. Masci J. R., Bass E. Ebola: Clinical Patterns, Public Health Concerns. – CRC Press, 2017. – 273 p.
7. Charles D. E., Steffen R., Isaäcson M. Viral Hemorrhagic Fever Hazards for Travelers in Africa // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Vol. 33, No. 10. – pp. 1707–1712.
8. Shears P., O'Dempsey T. J. D. Ebola virus disease in Africa: epidemiology and nosocomial transmission // The Journal of Hospital Infection. – 2014. – Vol. 90, No. 1. – pp. 1–9.
9. ВОЗ. Денге и тяжелая денге. Информационный бюллетень [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/ru/>.