

2022. ТОМ 11. № 1

НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года,
1 раз в 3 месяца

Учредитель:

федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

**Территория
распространения:**

Российская Федерация

Зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору
в сфере связи,
информационных
технологий
и массовых
коммуникаций
ПИ № ФС77-49267
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен
в Реферативный журнал
и Базы данных ВИНИТИ РАН
и зарегистрирован в НЭБ
(научной электронной библиотеке)
в базе данных РИНЦ (Российского
индекса научного цитирования)
на основании сублицензионного
договора № 596-12/2012
от 21 декабря 2012 г.

E-mail:
smu@stgmu.ru

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Перевод
Владимирова О.В.

Журналист
Недосекова М.В.

Тираж: 550 экз.

Адрес редакции:
355017, Ставрополь,
ул. Мира, 310

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

Главный редактор

ХРИПУНОВА А. А., к.м.н., доцент (Ставрополь)

Заместители главного редактора

Минаев С. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

Долгалев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь)

Научный редактор

Щетинин Е. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

Ответственный секретарь

Максименко Е.В., к.ф.-м.н. (Ставрополь)

Редакционная коллегия

Айрапетов Г.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);
Амлаев К.Р., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Батурич В.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Владимирова О.В., к.м.н., доцент (Ставрополь);
Гаража С.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Голубева М.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Гришилова Е.Н., к.м.н., доцент (Ставрополь);
Ефременко А.А., к.м.н., доцент (Ставрополь);
Корой П.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Трубушкина Е.М., к.м.н., доцент (Ставрополь);
Фаткулина Н., д.м.н., профессор (Литва);
Цатурян Л.Д., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Юсупов Р.Д., д.м.н., профессор (Пятигорск)

Редакционный совет

Jingbo Hou, д.м.н., профессор (Китай);
Аксельров М.А., д.м.н., профессор (Тюмень);
Алиева Е.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Барычева Л.Ю., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Воротников А.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Гладких Н.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Губарева Л.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Дайхес Н.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);
Жакиев Б.С., д.м.н., профессор (Казахстан);
Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);
Иванова Н.Е., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
Исмагулова Э.К., д.м.н., профессор (Казахстан);
Карпов С.М., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Киргизов И.В., д.м.н., профессор (Москва);
Климов Л.Я., д.м.н., доцент (Ставрополь);
Койчурев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);
Кошель И.В., д.м.н., доцент (Ставрополь);
Манвелян Э.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Обедин А.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Суворов А.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург);
Суховская О.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
Ходжаева Д.Т., д.м.н., профессор (Узбекистан);
Чумаков П.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);
Юнусов А.С., д.м.н., профессор (Москва)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

М. А. ВИТКОВСКАЯ, Е. Д. АСТАХОВА,
К. А. ЛУГАНСКАЯ, О. В. АГРАНОВИЧ, Е. С. ЛОБОДА
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПЕРВОГО ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТА НУСИНЕРСЕН У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

1

РЕВМАТОЛОГИЯ

И. Н. ЩЕНДРИГИН
«РЕВМАТОИДНОЕ ПЛЕЧО» КАК ПРИЧИНА
ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

7

СТОМАТОЛОГИЯ

Ф. С. ХУБАЕВА, Е. Н. ГРИШИЛОВА, Е. Е. ИЛЬИНА, Е. Ф. НЕКРАСОВА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА
ПРИ ПОМОЩИ СОРБИРОВАННЫХ КОКСИБОВ И
ФОТОАКТИВИРУЕМОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ

10

МИКРОБИОЛОГИЯ

В. К. ИЛЬИН, З. О. СОЛОВЬЕВА, А. С. ШЕБЛАЕВА,
Э. М. ДЖАФАРОВ, У. Б. ЭДИШЕРАШВИЛИ, Е. Ф. НЕКРАСОВА
ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА
У ЧЕЛОВЕКА В ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЕ ОБИТАНИЯ

13

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В. А. ПОДСВИРОВ, С. С. ПОДСВИРОВА, А. В. ОДИНЕЦ
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАСПРОСТРАНЕННОГО
БУЛЛЕЗНОГО ИМПЕТИГО У РЕБЁНКА

18

ОБЗОР

М. М. БАТЧАЕВА, А. И. РАЕВСКАЯ, И. А. ВЫШЛОВА
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

22

А. В. ДЕНЬГИНА, В. А. БАТУРИН
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ
И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

27

Т. Р. ДУДОВ
СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

32

Т. А. ДОТДАЕВА, В. А. БАТУРИН
ПОСТКОВИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА

41

ORIGINAL RESEARCH

NEUROLOGY

M. A. VITKOVSKAYA, E. D. ASTAKHOVA,
K. A. LUGANSKAYA, O. V. AGRANOVICH, E. S. LOBODA
THE EFFICIENCY OF THE FIRST YEAR APPLICATION
OF NUSINERSEN AT CHILDREN WITH SPINAL
MUSCULAR ATROPHY IN THE STAVROPOL REGION

RHEUMATOLOGY

I. N. SCHENDRIGIN
«RHEUMATOID SHOULDER» AS A CAUSE
OF HUMEROSCAPULAR PAIN SYNDROME

STOMATOLOGY

F. S. KHUBAEVA, E. N. GRISHILOVA, E. E. ILYINA, E. F. NEKRASOVA
EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF CHRONIC
PERIODONTITIS USING SORBED COXIBES
AND PHOTOACTIVATED DISINFECTION

MICROBIOLOGY

V. K. ILYIN, Z. O. SOLOVIEVA, A. S. SHEBLAEV
E. M. DZHAFAROV, U. B. EDISHERASHVILI, E. F. NEKRASOVA
FEATURES OF MICROFLORA AND LOCAL IMMUNITY
IN HUMANS IN ARTIFICIAL HABITAT

CLINICAL CASE

V. A. PODSVIROV, S. S. PODSVIROVA, A. V. ODINETS
CLINICAL CASE OF THE SPREADED
BULLOUS IMPETIGO IN A CHILD

REVIEW

M. M. BATCHAEVA, A. I. RAEVSKAYA, I. A. VYSHLOVA
MODERN CONCEPTS OF THE NEUROPLASTICITY

A. V. DENGINA, V. A. BATURIN
ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT
OF CHRONIC ADENOIDITIS

T. R. DUDOV
MATRIX METALLOPROTEINASE
SYSTEM IN CHRONIC LIVER PATHOLOGY

T. A. DOTDAEVA, V. A. BATURIN
POSTCOVID LUNG AND HEART LESIONS

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПЕРВОГО ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НУСИНЕРСЕН У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

М. А. Витковская¹, Е. Д. Астахова, К. А. Луганская¹, О. В. Агранович¹, Е. С. Лобода²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
Российская Федерация

² Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

THE EFFICIENCY OF THE FIRST YEAR APPLICATION OF NUSINERSEN AT CHILDREN WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN THE STAVROPOL REGION

Vitkovskaya M. A.¹, Astakhova E. D., Luganskaya K. A.¹, Agranovich O. V.¹, Loboda E. S.²

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это наследственное нервно-мышечное заболевание. Причиной развития данного заболевания является поломка в гене Survival Motor Neuron 1 (SMN1), который располагается на длинном плече 5 хромосомы в области 5q11.2-q13,3. Частота встречаемости СМА 1-го типа 1 на 6000 – 11 000, а частота носительства мутации в гене SMN1 от 1:38 до 1:70. Существует два типа генов SMN: SMN1 и SMN2. Ген SMN1 ответственен за кодирование белка, который необходим для нормального функционирования мотонейронов. Ген SMN2 похож на ген SMN1, между ними имеется 99 % совпадений последовательностей. Основным их отличием друг от друга является то, что в 7 экзоне гена SMN2 происходит замена нуклеотидной последовательности. По этой причине ген SMN2 является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMN Δ 7, неспособного компенсировать последствия делеций в SMN1. Количество копий SMN2 обратно пропорционально тяжести заболевания. Основой терапии СМА являются препараты для патогенетического лечения. Одно из таких лекарственных средств – препарат Нусинерсен. Механизм его действия заключается в том, что он исправляет дефекты сплайсинга матричной РНК гена SMN2, что, в свою очередь, увеличивает продукцию нормально функционирующего SMN-белка. Для оценки эффективности патогенетической терапии, необходимо проводить оценку моторных функций по специальным шкалам в динамике, начиная с первого введения препарата. Для этой цели наиболее часто используют шкалы CHOP INTEND и HFMSE. В отличие от шкалы HFMSE, шкала CHOP INTEND используется у детей и взрослых не способных к самостоятельному передвижению.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, орфанные заболевания, нервно-мышечное заболевание, генетические заболевания, патогенетическая терапия, Нусинерсен, CHOP INTEND, HFMSE.

Spinal muscular atrophy (SMA) is a hereditary neuromuscular disease. The cause of the disease is a disorder in the Survival Motor Neuron 1 (SMN1) gene, which is found on the long arm of chromosome 5 in the 5q11.2-q13.3 region. The frequency of occurrence of type 1 SMA is 1 per 6000 – 11000, the frequency of carriage of mutations in the SMN1 gene is from 1:38 to 1:70. There are two types of SMN genes in our environment: SMN1 and SMN2. The SMN1 gene is responsible for encoding a protein that is necessary for the normal functioning of motor neurons. The SMN2 gene is similar to the SMN1 gene, with a 99 % sequence match between them. Their main difference from each other is that in the 7th exon of the SMN2 gene, the nucleotide sequence is replaced. Due to this, the SMN2 gene is a source of synthesis of an altered, unstable, and rapidly degrading isoform of the SMN Δ 7 protein, which is unable to compensate for the consequences of deletions in SMN1. The number of copies of SMN2 is inversely proportional to the severity of the disease. The basis of SMA therapy are drugs for pathogenetic treatment. One of such drugs is Nusinersen. The mechanism of its action is in ability to correct the defects in mRNA splicing of the SMN2 gene, which in turn increases the production of a normally functioning SMN protein. To assess the effectiveness of pathogenetic therapy, it is necessary to evaluate motor functions using special scales in dynamics, starting from the first administration of the drug. For this purpose, the following scales are most often used: CHOP INTEND, HFMSE. Unlike the HFMSE scale, the CHOP INTEND scale is used in children and adults who are unable to move independently.

Keywords: spinal muscular atrophy, orphan diseases, neuromuscular disease, genetic diseases, pathogenetic therapy, Nusinersen, CHOP INTEND, HFMSE.

Для цитирования: Витковская М. А., Астахова Е. Д., Луганская К. А., Агранович О. В., Лобода Е. С. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПЕРВОГО ГОДА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НУСИНЕРСЕН У ДЕТЕЙ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):1-7.

For citation: Vitkovskaya M. A., Astakhova E. D., Luganskaya K. A., Agranovich O. V., Loboda E. S. THE EFFICIENCY OF THE FIRST YEAR APPLICATION OF NUSINERSEN AT CHILDREN WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN THE STAVROPOL REGION. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):1-7.

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это наследственное нервно-мышечное заболевание, причиной которого является постепенное и необратимое нарушение функций мотонейронов передних рогов спинного мозга (СМ) и (или) ствола мозга, приводящее к прогрессирующей мышечной слабости, атрофии и параличу мышц [3, 4, 11]. Хотя это заболевание относится к редким (орфанным), оно является вторым (после муковисцидоза) по распространенности из наследственных.

Причиной развития данного заболевания является поломка в гене Survival Motor Neuron 1 (SMN1), который располагается на длинном плече 5 хромосомы в области 5q11.2-q13,3.

Частота встречаемости СМА 1-го типа 1 на 6000 – 11 000 [5, 11], а частота носительства мутации в гене SMN1 от 1: 38 до 1: 70 [3]. Каждый 35-й человек является бессимптомным носителем мутации, приводящей к СМА, и больной ребенок рождается, когда встречаются две таких мутации, со стороны матери и со стороны отца (рис. 1). Это происходит примерно 1 раз на 6 000 рождений.

SMN – «ген выживаемости мотонейронов». Существует два типа генов SMN: SMN1 и SMN2. Ген SMN1 ответственен за кодирование белка, который необходим для нормального функционирования мотонейронов. Важной частью этого белка является фрагмент, информация о котором содержится в 7 экзоне гена SMN1. Любая мутация, которая приводит к отсутствию этого фрагмента в белке или же значительно нарушает строение белка, приводит к развитию заболевания.

Ген SMN2 похож на ген SMN1, между ними имеется 99 % совпадений последовательностей. Основным их отличием друг от друга является то, что в 7 экзоне гена SMN2 происходит замена нуклеотидной последовательности. Эта нуклеотидная замена 6 С>Т в 7-м экзоне гена SMN2 приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона примерно в 90% транскриптов гена SMN2. По этой причине ген SMN2 является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMNΔ7, неспособного компенсировать последствия

делеций в SMN1 [1]. Количество копий SMN2 обратно пропорционально тяжести заболевания. В результате ошибок синтеза белка, которые иногда случаются в нашем организме, с гена SMN2 может синтезироваться небольшое количество правильного, функционального белка, необходимого для работы двигательных нейронов (рис. 2).

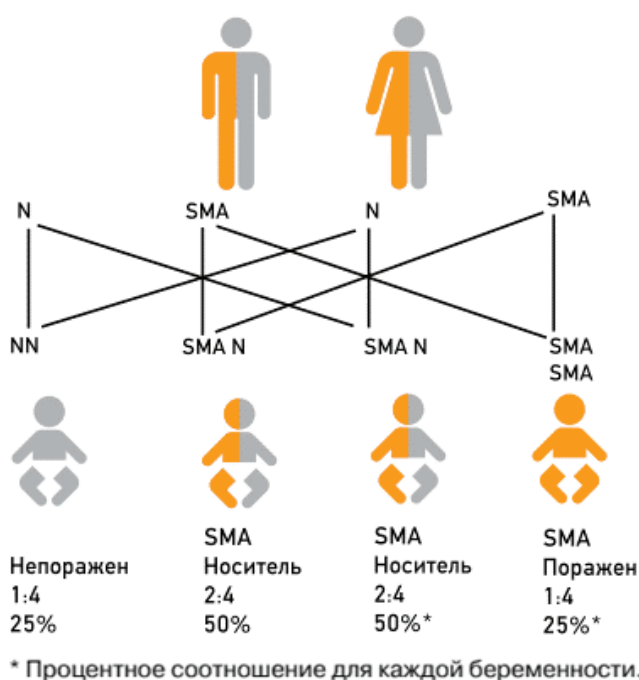


Рис. 1. Схема наследование поломки в гене SMN1.

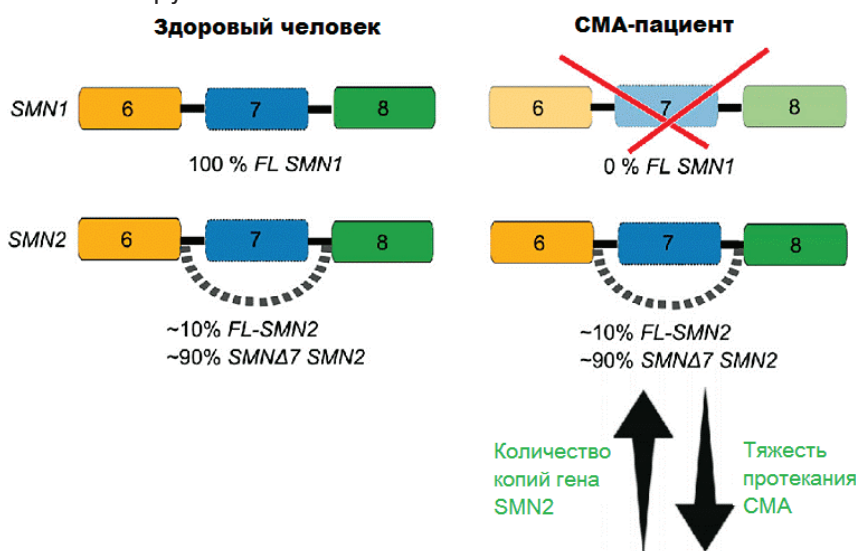


Рис. 2. Схематическое отображение разницы в синтезе SMN-белка у здоровых людей и СМА-пациентов [9].

От количества копий гена *SMN2* и будет зависеть клиническая картина, тяжесть течения, тип болезни, а также скорость ее прогрессирования. Чем больше копий *SMN2* у человека, тем позже появляются первые признаки заболевания и тем легче его симптомы [8]. Несмотря на

то, что сейчас существует множество вариаций классификаций СМА, наиболее наглядной для практической деятельности является классификация в зависимости от степени выраженности клинической картины. Выделяют 4 типа СМА (табл. 1) [7].

Таблица 1

Классификация типов СМА

Тип СМА	Возраст дебюта заболевания	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
Тип 0	Пренатальный период	Дыхательная недостаточность при рождении	Несколько недель	Заболевание манифестирует еще <i>in utero</i> и сопровождается сниженной двигательной активностью плода. В раннем постнатальном периоде у новорожденных отмечаются нарушения глотания и дыхания, двусторонний парез мышц лица и контрактуры в суставах [10]
Тип 1 Болезнь Верднига-Гофманна	0-6 месяцев	Не сидит	До 2-х лет	Глубокая слабость и гипотония, трудности контроля головы, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип 2 Хронический инфантильный тип	6-18 месяцев	Не стоит	От 2-х лет	Задержка моторного развития и набора веса, слабый кашель, тремор рук, контрактуры и сколиоз
Тип 3 Болезнь Кугельберга-Веландер	Старше 18 месяцев	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, потеря способности ходить с некоторого момента жизни
Тип 4 Поздний тип	В Под-ростковом или взрослом возрасте	Могут потерять способность самостоятельно передвижению	Зрелый возраст	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, фасцикуляции

Основой терапии СМА являются препараты для патогенетического лечения. Одно из таких лекарственных средств – препарат Нусинерсен.

Нусинерсен – первое лекарственное средство, одобренное управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [10] и Европейским медицинским агентством (EMA) [2] для патогенетической терапии СМА. Он представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (АСО), механизм действия которого заключается в том, что происходит увеличение доли транскриптов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) с включением экзона 7 гена *SMN2*, связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (intronic splice silencing site – ISS N1), расположенным в интроне 7 предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена *SMN2*. Связываясь с ним, АСО

вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК *SMN2*. После синтеза мРНК *SMN2* может происходить её трансляция в белок SMN с полной длиной цепи и сохранённой функциональной активностью (рис. 3). Лекарство вводится интратекально. Терапия является пожизненной. В первый год ребенка получает 6 инъекций препарата, из них 4 являются нагрузочной дозой, последующие года по 3 инъекции в год.

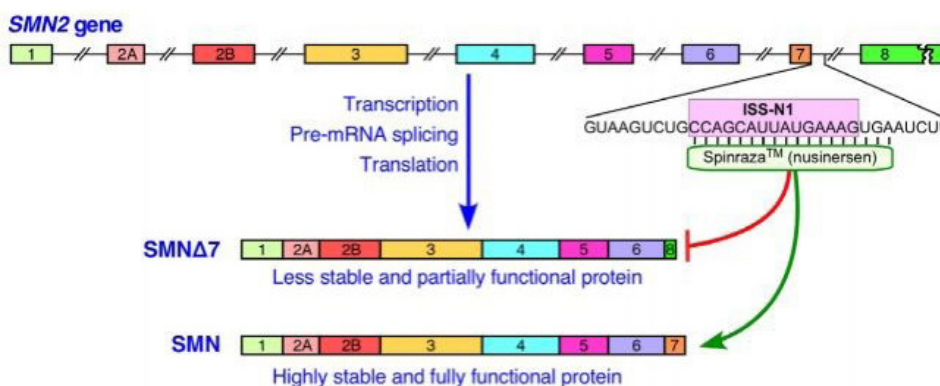


Рис 3. Механизм действия препарата Нусинерсен.

Ведение таких пациентов осуществляет команда врачей, состоящая из неврологов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов, ортопедов, физиотерапевтов. Необходим комплексный подход к лечению пациентов со СМА, который включает в себя патогенетическую терапию, занятия лечебной физкультурой (ЛФК), массаж, дыхательную гимнастику, использование ортопедических корсетов, вертикализаторов, ортресов [6, 12].

Для оценки эффективности патогенетической терапии, необходимо проводить оценку моторных функций по специальным шкалам в динамике, начиная с первого введения препарата. Для этой цели наиболее часто используют следующие шкалы: тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND) и расширенную шкалу оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) [5]. В отличие от шкалы HFMSE, шкала CHOP INTEND используется у детей и взрослых, не способных к самостоятельному передвижению.

Материалы и методы. Оценка моторных функций у детей с генетически подтвержденной СМА проводилась по шкалам CHOP INTEND и HFMSE. Статистический анализ осуществлялся с использованием специализированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Проверку на соответствие нор-

мальному распределению в группах проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Если количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, их представляли в виде медианы (Me) и 25-й (P25) и 75-й (P75) процентиля. Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %). Значимость различий между количественными показателями в группах с нормальным распределением определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент в Ставропольском крае зарегистрировано 34 генетически подтвержденных случая СМА у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Из них патогенетическую терапию препаратом Нусинерсен получают 16 детей (47 %). Всего за год применения препарата было введено 89 флаконов.

1 тип СМА зарегистрирован у 3 детей (18,75 %), 2 тип СМА у 7 детей (43,75 %), 3 тип СМА у 6 детей (37,5 %). Далее в таблице 2 описано сравнение типов СМА по определенным параметрам.

Таблица 2

Сравнение типов СМА

Тип СМА	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Количество копий гена SMN 2	2 копии – 66,7 % 3 копии – 33,3 %	3 копии – 100 %	3 копии – 33,3 % 4 копии – 66,7 %
Возраст появления клинической картины СМА	2 месяца – 33,3 % 3 месяца – 66,7 %	6 месяцев – 28,6 % 1,3 года – 14,3 % 1,5 года – 42,8 % 2 года – 14,3 %	2 года – 16,7 % 3 года – 66,6 % 5 лет – 16,7 %
Возраст на момент постановки генетически подтвержденного диагноза	5 месяцев – 33,3 % 1 год – 66,7 %	1,2 года – 14,3 % 1,7 года – 14,3 % 1,8 года – 14,3 % 1,9 года – 14,3 % 2 года – 28,5 % 2,2 года – 14,3 %	2,5 лет – 16,7 % 3,5 лет – 16,7 % 4 года – 16,6 % 5,6 лет – 16,7 % 6,7 лет – 16,6 % 9 лет – 16,7 %
Мышечная сила верхних конечностей на момент начала терапии	3 балла – 66,7 % 4 балла – 33,3 %	1 балл – 14,3 % 3 балла – 71,4 % 4 балла – 14,3 %	3 балла – 16,7 % 4 балла – 83,3 %
Мышечная сила нижних конечностей на момент начала терапии	1 балл – 66,7 % 2 балла – 33,3 %	1 балл – 28,6 % 2 балла – 42,9 % 3 балла – 28,6 %	2 балла – 16,7 % 3 балла – 66,7 % 4 балла – 16,7 %
Нахождение на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) (менее 16 часов в день) на момент начала терапии	2-е детей – 66,7 %	1 ребенок – 14,3 %	Никто не использует
Наличие сколиоза на момент начала терапии	66,7 %	85,7 %	100 %

Наблюдается следующее изменение количества копий гена SMN 2 в зависимости от типа СМА: при первом типе наиболее часто встречается 2 копии (66,7 %), при втором типе в 100 % случаев – 3 копии, при третьем типе

большинство детей имеют 4 копии (66,7 %). Таким образом, можно заметить, что чем меньше копий гена SMN 2 имеется у ребенка, тем более тяжелая клиническая картина наблюдается.

Дебют клинических проявлений варьировал от 2 до 3 месяцев при 1 типе, от 6 месяцев до 2 лет при 2 типе, от 2 до 5 лет при 3 типе. При этом диагноз был генетически подтвержден и поставлен при 1 типе от 5 месяцев до года, при 2 типе – от 1,2 до 2,2 лет, при 3 типе – от 2,5 до 9 лет. Исходя из этого, можно отметить, что чем меньше количество копий гена SMN 2 присутствует в организме, тем раньше происходит манифестация клинической картины СМА.

В неврологическом статусе на момент начала терапии обращают на себя внимание изменения мышечного тонуса и мышечной силы. Так, степень выраженности гипотонии прогрессировала по мере развития клинических проявлений болезни и была более выражена у детей с 1 типом СМА. Что касается мышечной силы, то у детей с 1 типом СМА в большинстве случаев наблюдается снижение мышечной силы верхних конечностей до 3 баллов – 66,7 %, а нижних конечностей до 1 балла – 66,7 %. При 2 типе СМА сила в верхних конечностях снижена до 3 баллов в 71,4 % случаев, а нижних до 2 баллов 42,9 % случаев. У детей с 3 типом в 83,3 % случаев сила в верхних конечностях снижена до 4 баллов и в 66,7 % случаев сила в нижних конечностях снижена до 3 баллов. Данное процентное соотношение снижения мышечного тонуса и силы у детей, свидетельствует о том, что меньшее количество копий гена SMN 2 вероятно определяет большую степень повреждения и гибели мотонейронов и прогрессирующее развитие периферического пареза.

Учитывая, что при СМА поражается и дыхательная мускулатура, оценивая тяжесть течения, необходимо обращать внимание на нахождение

детей на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). 66,7 % детей с 1 типом СМА находятся на НИВЛ. В группе детей со 2 типом заболевания на НИВЛ находится всего 1 ребенок (14,3 %). Среди детей с 3 типом нет ни одного ребенка, использующего НИВЛ. Таким образом, наиболее сильно дыхательная мускулатура поражена у детей с 1 типом СМА, большинство из которых имеют наименьшее количество копий гена SMN 2, а именно 2 копии (66,77 %).

У детей с 1 типом СМА сколиоз выявлен у 66,7 % из группы со 2 типом – у 85,5 % детей, с 3 типом – у 100 % детей. Оценивая данный критерий тяжести течения СМА важно понимать, что наличие сколиоза зависит не только от слабости скелетной мускулатуры, но и от качества ухода за ребенком, занятий ЛФК и массажем, использованием вспомогательных ортезов. Также важен временной фактор развития сколиоза. Учитывая, что в группе с 3 типом СМА находятся более взрослые дети, можно объяснить такой высокий процент развития сколиоза (100 %) именно длительностью патологического влияния паретичной мускулатуры на архитектуру позвоночника.

Для оценки моторных функций у детей с 1 типом СМА в 100 % случаев использовали шкалу CHOP INTEND, со 2 типом у 4 пациентов (57,1 %) шкалу CHOP INTEND и у 3 пациентов (42,9 %) шкалу HFMSE, в то время как у детей с 3 типом в 100 % случаев использовали шкалу HFMSE.

Для выявления эффективности применения препарата Нусинерсен, проведено сравнение баллов, полученных при оценке моторных функций по шкалам при 1-ом, 4-м и 6-ом введении. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение изменения баллов в шкалах CHOP INTED и HFMSE при 1-ом, 4-ом и 6-ом введении

Тип СМА	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Шкала CHOP INTED сравнение 1 и 4 введение	Больше на 11 баллов – 33,3 % Больше на 5 баллов – 33,3 % Больше на 3 балла – 33,3 %	Больше на 3 балла – 25 % Больше на 2 балла – 50 % Больше на 1 балл – 25 %	Не использовалась
Шкала CHOP INTED сравнение 4 и 6 введение	Больше на 4 балла – 66,7 % В 33,3 % случаев уменьшение на 20 баллов	Больше на 0 баллов – 33,3 % Больше на 1 балл – 33,3 % Больше на 2 балла – 33,3 %	Не использовалась
Шкала HFMSE сравнение 1 и 4 введение	Не использовалась	Больше на 0 баллов – 33,3 % Больше на 2 балла – 33,3 % Больше на 5 баллов – 33,3 %	Больше на 4 балла – 16,7 % Больше на 3 балла – 33,3 % Больше на 2 балла – 16,7 % Больше на 1 балл – 16,7 % Больше на 0 баллов – 16,7 %
Шкала HFMSE сравнение 4 и 6 введение	Не использовалась	Больше на 2 балла – 50 % Больше на 10 баллов – 50 %	Больше на 3 балла – 25 % Больше на 2 балла – 50 % Больше на 0 баллов – 25 %

Сравнивая между собой 1-е и 4-е введение, получили следующие данные: среди детей с 1 типом отмечалось увеличение в среднем на 6,3 баллов ($p > 0,05$), при 2 типе по шкале CHOP INTED на 2 балла ($p > 0,05$), по шкале HFMSE на 2,3 балла ($p > 0,05$), в группе с 3 типом – увеличение на 2,2 балла ($p > 0,05$). Также мы провели сравнительный анализ данных перед 4-м и 6-м введением препарата. Введение 6 дозы препа-

рата Нусинерсен еще не проводилось 2 детям со 2 типом (28,6 %) и 2 детям с 3 типом (33,3 %) СМА. В группе с 1 типом у одного пациента наблюдалась отрицательная динамика на 20 баллов ($p > 0,05$), что может быть обусловлено развитием тяжелой церебральной гипоксии на фоне острой аспирации рвотными массами, а у 2 пациентов (66,7 %) произошло увеличение в среднем на 4 балла ($p > 0,05$). В группе со 2 типом

СМА произошло среднее увеличение по шкале CHOP INTED на 1 балл ($p > 0,05$), по шкале HFMSE на 5 баллов ($p > 0,05$). При 3 типе СМА увеличение по шкале HFMSE составило в среднем 1,8 баллов ($p > 0,05$). Полученные данные рассматриваются как статистически не значимые.

Анализируя данные, полученные при сравнении баллов по шкалам CHOP INTED и HFMSE при 1-ом, 4-ом и 6-ом введении, можно отметить, что у 15 детей из 16 (93,8 %) после введения препарата Нусинерсен наблюдается положительная динамика.

У 100 % пациентов наблюдалось отсутствие побочных реакций, заявленных в инструкции к препарату Нусинерсен. Вероятнее всего это связано с четким соблюдением протокола введения препарата: перед введением препарата необходимо извлечь объем цереброспинальной жидкости, эквивалентный объему вводимого препарата, длительность процедуры интратекального введения не менее 3-х минут, пребывание пациента в горизонтальном положении после введения не менее 2-х часов, отсутствие отклонений от регламентированных интервалов введения.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что меньшее количество копий гена SMN 2 определяется у детей с 1 типом СМА (2 копии – 66,7 %), это говорит о том, что от количества копий напрямую зависит тяжесть течения и клинической картины заболевания. На это указывает и процентное соотношение снижения мышечной силы (у 66,7 % детей с 1 типом СМА мышечная сила в нижних конечностях составила 1 балл), а также необходимость использования НИВЛ у детей с 1 типом СМА в 66,7 % случаев, по сравнению с группами со вторым (14,3 %) и третьим типом (0 %). Между количеством копий гена SMN2 и возрастом манифестации заболевания

имеется прямо пропорциональная зависимость: чем меньше число копий, тем меньше возраст дебюта СМА. Но данные о выраженности сколиоза говорят об обратном, 100 % детей с 3 типом СМА страдают сколиозом, в отличие от детей с 1 и 2 типом, где процент наличия искривления позвоночника составил 66,7 % и 85,7 % соответственно. Это связано с тем, что в группе с 3 типом возраст детей старше, а значит дольше длительность патологического влияния паретичной мускулатуры на архитектуру позвоночника. Наблюдая отсутствие побочных явлений, связанных с введением препарата, у всех детей, важно помнить о необходимости четкого соблюдения протокола.

Учитывая, что при 1-ом, 4-ом и 6-ом введении препарата у 93,8 % детей наблюдалась положительная динамика по шкалам CHOP INTED и HFMSE. Положительный эффект наблюдается у 93,8 % детей уже после нагрузочной дозы (первые 4 введения) препарата. Несмотря на то, что полученные данные оказались статистически незначимы, учитывая тяжесть заболевания, каждый балл улучшения имеет клинически важное значение для ребенка со СМА, и говорит о положительном эффекте применения препарата Нусинерсен. Зная о прогрессивном течении СМА, важно понимать, что отсутствие патогенетической терапии приведет к неминуемому ухудшению состояния больного. При этом эффективность терапии тем выше, чем раньше начато лечение.

Также важно не забывать о комплексном подходе в терапии СМА (проведение ЛФК, регулярных курсов массажа и использование ортезов с момента постановки диагноза), что снижает риск возникновения осложнений, таких как сколиоз и регулярная потребность в НИВЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, Kwon DY, Sumner CJ, Fischbeck KH. Regulation of SMN protein stability. *Mol. Cell. Biol.* 2009;29(5):1107–1115.
2. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2019; 33(9): 919–932.
3. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015;62(3):743–766.
4. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, Corti S. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(6):351–359.
5. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723–1732.
6. Gidaro T, Servias L. Nusinersen Treatment of Spinal Muscular Atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(1):19–24.
7. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008;371:2120–2133.
8. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis. Model. Mech.* 2017;10:943–954.
9. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet. Neurol.* 2012; 11(5): 443–452.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine.* 2018. 378(7):625–635.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103–115.
12. Neil EE, Bisaccia EK. Nusinersen: a novel antisense oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J pediatric Pharmacol Ther.* 2019;24(3):194–203.

Сведения об авторах

Витковская Майя Александровна, ординатор 2 года кафедры неврологии и нейрореабилитации
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89993798715; e-mail: neuroAgranovich@yandex.ru

Астахова Елизавета Дмитриевна, ассистент кафедры неврологии и нейрореабилитации
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624002758; e-mail: neuroAgranovich@yandex.ru

Луганская Кристина Александровна, ординатор 2 года кафедры неврологии и нейрореабилитации
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89993798715; e-mail: neuroAgranovich@yandex.ru

Агранович Олег Виленович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89993798715; e-mail: neuroAgranovich@yandex.ru

Лобода Елена Сергеевна, заведующая психоневрологическим отделением
ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»;
тел.: 89993798715; e-mail: neuroAgranovich@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 12.01.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 09.03.2022.
The article was submitted 12.01.2022; approved after reviewing 14.02.2022; accepted for publication 09.03.2022.*

© И. Н. Щендригин, 2022
УДК 616.727.2

«РЕВМАТОИДНОЕ ПЛЕЧО» КАК ПРИЧИНА ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

И. Н. Щендригин

Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

«RHEUMATOID SHOULDER» AS A CAUSE OF HUMEROSCAPULAR PAIN SYNDROME

Schendrigin I. N.

Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Цель исследования: оценить особенности клинической картины так называемого «ревматоидного плеча» в дифференциально-диагностическом ряду плече-лопаточного болевого синдрома.

Проведено поперечное исследование, включающее 14 пациентов с РА, отвечающих классификационным критериям ACR/EULAR 2010, которым планировалась локальная инъекционная терапия триамцинолоном по поводу плече-лопаточного болевого синдрома в течение июня 2019 года. Всем пациентам проводилось клиническое исследование плечевых суставов согласно методике клинического исследования суставов Physical examination of the joints (1965) с обязательным заполнением анкеты простого теста для оценки состояния плеча (Simple Shoulder Test, SST). У каждого пациента оценивали оба плечевых сустава.

Средний возраст пациентов составил 58,6 лет с преобладанием женщин. Средняя продолжительность заболевания РА составила $7,8 \pm 1,2$ лет. Все пациенты имели серопозитивную форму РА. Средний клинический DAS28 составил $5,2 \pm 0,4$. У всех пациентов отмечался плече-лопаточный болевой синдром.

Полученные результаты указывают на то, что наличие плече-лопаточного болевого синдрома у пациентов РА является показателем высокой воспалительной активности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, «ревматоидное плечо», плече-лопаточный болевой синдром, боль.

Purpose of the study: to evaluate the features of the clinical picture of the so-called «rheumatoid shoulder» in the differential diagnostic series of humeroscapular pain syndrome.

A cross-study was provided in 14 patients with RA classified criteria's of ACR/EULAR 2010 and who were scheduled for topical triamcinolone injection therapy for scapulohumeral pain syndrome during June 2019. A cli-

nical examination of the shoulder joints was done to all patients according to the standard method of clinical examination of the joints Physical examination of the joints (1965) with the obligatory completion of a questionnaire for a simple test to assess the condition of the shoulder (Simple Shoulder Test, STT). Both shoulder joints were evaluated in each patient.

The mean age of the patients was 58.6 years with a predominance of women. The average duration of RA disease was 7.8 ± 1.2 years. All patients had seropositive form of RA. The mean clinical DAS28 was 5.2 ± 0.4 . All patients had humeroscapular pain syndrome.

The obtained results showed the presence of humeroscapular pain syndrome in RA patients as an indicator of high inflammatory activity.

Keywords: rheumatoid arthritis, «rheumatoid shoulder», humeroscapular pain syndrome, pain.

Для цитирования: Щендригин И. Н. «РЕВМАТОИДНОЕ ПЛЕЧО» КАК ПРИЧИНА ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА. *Вестник молодого ученого.* 2022;11(1):7-10.

For citation: Schendrigin I. N. «RHEUMATOID SHOULDER» AS A CAUSE OF HUMEROSCAPULAR PAIN SYNDROME. *Journal of young scientists.* 2022;11(1):7-10.

Ревматоидный артрит – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром внесуставных проявлений, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1, 2, 4, 7, 8].

Распространённость РА в России по данным эпидемиологического исследования 2010 года, составляет 0,61 % (610 больных на 100 тыс. населения) [1]. Поражение сухожилий и суставных сумок встречается часто и клинически доминирует на ранних стадиях заболевания. РА может поражать любой сустав, но обычно он обнаруживается в пястно-фаланговом, проксимальном межфаланговом и плюснефаланговом суставах, а также в лучезапястных и коленных суставах [7]. Суставные и околоуставные проявления включают припухлость суставов и болезненность при их пальпации в сочетании с утренней скованностью и выраженными нарушениями движений в пораженных суставах. Клиническая картина РА различна, но наиболее частым проявлением является боль с симметричной припухлостью мелких суставов кистей. Начало РА является острым или подострым примерно у 25 % пациентов, но его формы проявления также включают палиндромное начало, моноартикулярное проявление (как медленные, так и острые формы), поражение околоуставных тканей (тендовагинит, бурсит), полимиалгическое начало и общие симптомы (недомогание, усталость, потеря веса, лихорадка). Палиндромное начало характеризуется повторяющимися эпизодами олигоартрита без остаточных рентгенологических повреждений, в то время как полимиалгическое начало может быть клинически неотличимым от ревматической полимиалгии у пожилых людей. Для РА характерно симметричное эрозивное заболевание. При этом может быть поражен любой сустав, включая дистальные межфаланговые, крестцово-подвздошные и поясничные суставы позвоночника [4]. Утренняя скованность в суста-

вах и вокруг них, длящаяся не менее одного часа до максимального улучшения, является типичным признаком РА. Это субъективный признак, и пациент должен быть тщательно проинформирован о разнице между болью и утренней скованностью. Продолжительность утренней скованности связана с активностью заболевания. Поражение кисти является типичным ранним проявлением ревматоидного артрита. Синовит, поражающий пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые и лучезапястные суставы, вызывает характерную болезненную припухлость при пальпации с ранним нарушением движений и отсутствием рентгенологических признаков повреждения кости. Усталость, лихорадка, потеря массы тела и недомогание являются частыми клиническими признаками, которые могут быть связаны с различными проявлениями внесуставного поражения, такими как ревматоидные узлы, васкулит, гематологические нарушения, синдром Фелти и поражение внутренних органов. Хотя лабораторного теста, позволяющего исключить или подтвердить диагноз ревматоидного артрита, не существует, можно обнаружить несколько лабораторных отклонений. Аномальные значения тестов для оценки системного воспаления являются наиболее типичными гуморальными признаками РА. К ним относятся: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), белки острой фазы. СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) дают наилучшую информацию о реакции острой фазы. Уровень СРБ строго коррелирует с клинической оценкой и рентгенологическими изменениями.

Поражение плечевого сустава, как составляющая локомоторного дефицита РА является общеизвестным. Оно может быть субклиническим и компрометировать функцию верхней конечности за счет возникновения боли и ограничения диапазона движений [7]. Поражение плечевого сустава при ревматоидном артрите следует трактовать, как влияющее на весь так называемый плечевой комплекс, образованный плечевым, акромиально-ключичным и грудиноключичным суставами [5]. Известна корреляция

высокой степени воспалительной активности с вовлечением в процесс плечевых суставов. Воспалительная реакция неизвестной этиологии приводит к синовиту, образованию паннуса и разрушению сустава. Даже когда история болезни пациента и физикальный осмотр предполагают ревматоидное поражение плеча, для установления диагноза часто необходимы лабораторное и рентгенологическое обследование. Нехирургическое лечение является основным методом терапии, включающим фармакологические и физиотерапевтические схемы для пациентов с малоинтенсивной и непродолжительной болью. Хирургическое вмешательство показано пациентам со значительной болью и функциональными ограничениями. Выбор процедуры зависит от тщательной оценки степени повреждения суставного хряща и повреждения околосуставных мягких тканей [12].

Цель исследования – оценить особенности клинической картины так называемого «ревматоидного плеча» в дифференциально-диагностическом ряду плече-лопаточного болевого синдрома. В данном исследовании уточняется распространённость адгезивного капсулита, повреждений вращающей манжеты плеча и импинджмент-синдрома у пациентов РА.

Материал и методы. Проведено поперечное исследование, включающее 14 пациентов с РА, отвечающих классификационным критериям ACR/EULAR 2010 [11], которым планировалась локальная инъекционная терапия триамцинолоном по поводу плече-лопаточного болевого синдрома в течение июня 2019 года. Всем пациентам проводилось клиническое исследование плечевых суставов согласно методике клинического исследования суставов «Physical examination of the joints» (1965) с обязательным заполнением анкеты простого теста для оценки состояния

плеча (Simple Shoulder Test, STT) [3]. У каждого пациента оценивали оба плечевых сустава.

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %). Изучение корреляционных связей между признаками проводили с использованием критерия корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Средний возраст составил $58,6 \pm 5,4$ лет с преобладанием женщин. Средняя продолжительность заболевания РА составила $7,8 \pm 1,2$ лет. Все пациенты имели серопозитивную форму РА. Средний клинический DAS28 составил $5,2 \pm 0,4$. У всех пациентов отмечался плече-лопаточный болевой синдром [9]: односторонний в шести (42,9 %) случаях и двусторонний в восьми (57,1 %) случаях. Синовит был обнаружен у двоих (14,3 %) пациентов. Субакромиальный бурсит отмечен в шести (42,9 %) случаях, адгезивный капсулит – в четырёх (28,6 %) случаях, повреждение вращающей манжеты плеча также в четырёх (28,6 %), а импинджмент-синдром в одном случае (7,1 %).

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии прямой связи между развитием плече-лопаточного болевого синдрома и активностью РА ($r=0,73$; $p=0,036$).

Заключение. Таким образом, наличие плече-лопаточного болевого синдрома у пациентов с РА служит показателем высокой воспалительной активности. Наличие субакромиального бурсита, а также адгезивного капсулита [6] и повреждения вращающей манжеты плеча, по всей видимости, является статистически значимой причиной плече-лопаточного болевого синдрома у пациентов с РА [10].

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). Ревматология: Нац. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008:290–331.
2. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):149–154.
3. Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S174-188. <https://doi.org/10.1002/acr.20630>
4. Chen AL, Joseph TN, Zuckerman JD. Rheumatoid arthritis of the shoulder. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003 Jan-Feb;11(1):12-24. <https://doi.org/10.5435/00124635-200301000-00004>
5. Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. The rheumatoid shoulder. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Feb;24(1):67-82. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70378-1](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70378-1)
6. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician*. 2011 Feb 15;83(4):417-422.
7. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:s18-24. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(98\)00038-2](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(98)00038-2)
8. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 659–672.
9. Mitchell C, Adebajo A, Hay E, Carr A. Shoulder pain: diagnosis and management in primary care. *BMJ*. 2005 Nov 12;331(7525):1124–1128. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7525.1124>
10. Petersson CJ. Das Schultergelenk bei der chronischen Polyarthrit [The shoulder joint in chronic

- polyarthritis]. *Orthopade*. 1986 Aug;15(4):297-303.
11. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):114-123.
12. Thomas T, Noël E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B, GREP. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. 2006 Mar;73(2):139-143. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.03.013>

Сведения об авторах

Щендригин Иван Николаевич, к.м.н., исполняющий обязанности главного врача, руководитель ревматологического центра ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»; тел.: 79614710303; e-mail: rhstav@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.02.2022; одобрена после рецензирования 09.03.2022; принята к публикации 14.03.2022.
The article was submitted 23.02.2022; approved after reviewing 09.03.2022; accepted for publication 14.03.2022.

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.31-085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА ПРИ ПОМОЩИ СОРБИРОВАННЫХ КОКСИБОВ И ФОТОАКТИВИРУЕМОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ

Ф. С. Хубаева, Е. Н. Гришилова, Е. Е. Ильина, Е. Ф. Некрасова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS USING SORBED COXIBES AND PHOTOACTIVATED DISINFECTION

Khubaeva F. S., Grishilova E. N., Ilyina E. E., Nekrasova E. F.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний пародонта приобретает актуальность неинвазивное лечение с использованием минимальной фармакологической нагрузки, которое изменяет реактивность тканей пародонта и снижает бактериальную нагрузку. Для этой цели можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты последнего поколения из группы коксидов. Эффективность препарата значительно возрастает после его сорбции на кремнеземах на фоне снижения бактериальной нагрузки при помощи фотоактивируемой дезинфекции. Эффективность лечения хронического пародонтита при помощи сорбированных коксидов и фотоактивируемой дезинфекции на 38,5 % выше, чем использование однокомпонентного способа терапии, а также сохраняет достигнутый результат на протяжении полугода.

Ключевые слова: пародонтит, фотоактивируемая дезинфекция, воспалительные заболевания пародонта.

Currently, for the treatment of inflammatory periodontal diseases, non-invasive treatment with minimal pharmacological load is becoming relevant, which changes the reactivity of periodontal tissues and reduces bacterial load. For this purpose, nonsteroidal anti-inflammatory drugs of the latest generation from the group of coxibs can be used. The effectiveness of the drug increases significantly after its sorption on silica against the background of a decrease in bacterial load using photoactivated disinfection. The effectiveness of the treatment of chronic periodontitis with the help of sorbed coxibs and photoactivated disinfection is 38.5% higher than the use of a single-component method of therapy, and also preserves the achieved result for six months.

Keywords: periodontitis, photoactivated disinfection, inflammatory periodontal diseases.

Для цитирования: Хубаева Ф. С., Гришилова Е. Н., Ильина Е. Е., Некрасова Е. Ф. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА ПРИ ПОМОЩИ СОРБИРОВАННЫХ КОКСИБОВ И ФОТОАКТИВИРУЕМОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ. *Вестник молодого ученого.* 2022;11(1):10-12.

For citation: Khubaeva F. S., Grishilova E. N., Ilyina E. E., Nekrasova E. F. EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS USING SORBED COXIBES AND PHOTOACTIVATED DISINFECTION. *Journal of young scientists.* 2022;11(1):10-12.

Хронический пародонтит – воспалительно-деструктивная патология полости рта, сопровождающаяся разрушением костной ткани и приводящая к преждевременному удалению зубов. В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний пародонта приобретает актуальность неинвазивное лечение с использованием минимальной фармакологической нагрузки, которое изменяет реактивность тканей пародонта и снижает бактериальную нагрузку [1, 2, 5].

Для этой цели можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты последнего поколения из группы коксибов (эторикоксиб), в том числе и местно, в очаге воспаления. Эффективность препарата значительно возрастает после его сорбции на кремнеземах [1-6]. Применение сорбированного эторикоксиба (СЭ) оправдано на фоне снижения бактериальной нагрузки при помощи фотоактивируемой дезинфекции (ФАД), успешно применяемой в пародонтологии. Однако сочетание этих двух методов изучено недостаточно.

Цель исследования – изучение эффективности лечения хронического пародонтита средней степени тяжести (ХПССТ) с использованием сорбированных коксибов и фотоактивируемой дезинфекции.

Материал и методы. Материалом исследования явились результаты терапии ХПССТ у 90 пациентов в возрасте от 25 до 45 лет, которых разделили на 3 равночисленные группы. Пациенты не имели общей патологии, полость рта была санирована. Перед началом терапии всем выполнена процедура профессиональной гигиены полости рта. Пациенты подписали согласие на выполнение исследования.

Пациентам первой группы (контрольной) согласно рекомендациям Стоматологической ассоциации России назначены полоскания раствором хлоргексидина и аппликации мазью «Метрогил Дента» в течение 5 дней. Пациентам второй группы назначена ФАД аппаратом Fotosan производства SMS. Пациентам третьей группы назначена аналогичная терапия, как и во второй группе, а также в течение 5 дней ежедневно выполнены аппликации СЭ (препарат «Аркоксиа», в равных соотношениях смешан с порошком Полисорб и дистиллированной водой), экспозиция 10 минут.

До лечения, через 1 месяц и полгода после терапии, помимо клинического осмотра, выполнены исследования: пародонтограмма при помощи диагностического комплекса Florida Probe, периостограмма при помощи аппарата «Periotest M» (с определением индекса подвижности зуба (ИПЗ).

С помощью пародонтального зонда, входящего в комплект Florida Probe, измеряли глубину пародонтального кармана (PPD), изучали потерю десневого прикрепления, кровоточивость десен, отмечали наличие зубного налета.

Затем вычисляли индексы: индекс рецессии десны (IR) – расстояние от цементно-эмалевой границы до края десны у зубов Рамфьорда; индекс зубного налета или зубной бляшки межзубных промежутков (API) при помощи окрашивания; индекс кровоточивости десневых сосочков (PBI) при их зондировании; индекс потери десневого прикрепления (CAL), возникающего при рецессии десны.

Статистический анализ осуществлялся с использованием специализированного программного обеспечения Statistica 6.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %). Значимость различий между количественными показателями в группах с нормальным распределением определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Определение значимости различий между качественными показателями проводилось с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2). Для всех видов анализа значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате получены данные, отраженные в таблице.

Анализ полученных данных показал, что IR претерпел наиболее динамичное положительное изменение в третьей группе, причем результат оставался стабильным на протяжении полугода. API, характеризующий уровень гигиены, также имел самые стабильные показатели в третьей группе – на 54,2 % меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и на 42,9 % меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$). Цифровые показатели API доказывают хороший уровень гигиены у пациентов третьей группы.

PBI, как индекс кровоточивости десен, аналогично другим показателям, доказывает наиболее выраженный эффект применяемой терапевтической схемы в третьей исследуемой группе. Полученные данные PBI на 27,6 % меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и на 12,5 % меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$). Индекс CAL в третьей группе продемонстрировал меньшие показатели, чем в контрольной группе на 15,4 % ($p < 0,05$) и на 8,3 % меньше, чем во второй группе. ИПЗ в третьей группе на 17,5 % меньше, чем в контрольной ($p < 0,05$) и на 8,6 % меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$).

Индексные показатели терапии пациентов с ХПССТ

Время исследования	IR, %	API, %	PBI, баллы	CAL, баллы	ИПЗ, баллы
В первой группе					
До лечения	26,4±1,25	78,4±3,26	3,2±0,22	2,8±0,12	24,36±0,11
Через месяц	26,1±1,21	34,4±1,25	2,8±0,12	2,4±0,25	10,12±0,05
Через полгода	26,3±1,22	52,6±1,12	2,9±0,25	2,6±0,15	11,4±1,25
Во второй группе					
До лечения	27,2±1,24	78,8±2,31	3,3±0,21	2,8±0,11	24,41±0,11
Через месяц	25,8±1,19*	31,1±1,15*	2,2±0,25	2,1±0,15*	9,11±0,05*
Через полгода	26,1±1,22*	42,2±1,16*	2,4±0,21*	2,4±0,14*	10,3±1,22*
В третьей группе					
До лечения	26,6±1,23	78,5±2,11	3,2±0,22	2,9±0,14	24,52±0,11
Через месяц	24,3±1,22	22,2±1,13**	1,9±0,21**	1,9±0,07**	7,12±0,09**
Через полгода	24,7±1,23**	24,1±1,15**	2,1±0,15**	2,2±0,05**	9,41±0,25**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность количественных различий с показателями контрольной подгруппы, а также внутри подгрупп.

Заключение. Таким образом, эффективность лечения хронического пародонтита при помощи сорбированных коксидов и фотоактивируемой дезинфекции на 38,5 % выше, чем использование однокомпонентного способа

терапии, а также способствует сохранению достигнутого положительного эффекта на протяжении 6 месяцев.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гаража НН, Ильина ЕЕ, Гаража СН, Хубаева ФС, Гришилова ЕН и др. Неинвазивные методы лечения гингивита и пародонтита легкой степени тяжести. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(1):61-64.
2. Гаража СН, Гришилова ЕН, Хубаева ФС, Ильина ЕЕ, Некрасова ЕФ. Значимость иммобилизации противовоспалительных препаратов для повышения эффективности их применения при лечении хронического пародонтита легкой степени тяжести. *Проблемы стоматологии*. 2021;17(1):58-62.
3. Иманов ЭА. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Современная стоматология*. 2021;3(84):60-62.
4. Синев ИИ, Нестеров АМ, Садыков МИ, Хайкин МБ. Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020;1-2:108-121.
5. Царев ВН, Ягодина ЕА, Царева ТВ, Николаева ЕН. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. *Пародонтология*. 2020;25(2):84-89.
6. Шпагина МХ, Дугаров УИ, Хочиева ЖХ. Применение консервативных методов лечения заболеваний пародонта. *Интернаука*. 2020;45-1(174):42-44.

Сведения об авторах

Хубаева Фатима Саид-Селимовна, аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 79286528181; e-mail: kantemirovckaya@mail.ru

Гришилова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ELenKAstom@yandex.ru

Ильина Екатерина Евгеньевна, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ekaterina.bandurova94@gmail.com

Некрасова Елизавета Федоровна, аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: liza26-92@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ЧЕЛОВЕКА В ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЕ ОБИТАНИЯ

В. К. Ильин¹, З. О. Соловьева¹, А. С. Шеблаева¹,
Э. М. Джафаров², У. Б. Эдишерашвили², Е. Ф. Некрасова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

FEATURES OF MICROFLORA AND LOCAL IMMUNITY IN HUMANS IN ARTIFICIAL HABITAT

Ilyin V. K.¹, Solovieva Z. O.¹, Sheblaeva A. S.¹,
Dzhafarov E. M.², Edisherashvili U. B.², Nekrasova E. F.²

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В статье приведены результаты исследования в условиях смоделированной изоляции в условиях гипербарии, нормобарии, а также в условиях гипокинезии. Данный научный труд дает понимание о процессах, происходящих в организме у исследователей космоса, океана и земных недр, а также в других ситуациях, связанных с длительной изоляцией. В ходе работы были обнаружены достоверные изменения микробиоценоза полости рта, выраженные в увеличении пародонтопатогенных бактерий на фоне уменьшения количества нормофлоры, а также увеличение содержания иммуноглобулинов в ротовой жидкости.

Ключевые слова: изоляция, гипербария, нормобария, космос, гипокинезия, микробиоценоз.

This article presents the results of studies under conditions of simulated international transportation in conditions of hyperbaria, normobaria, as well as in conditions of hypokinesia. This scientific difficulty provides an understanding of the processes associated with the presence in space and the interior of the earth, as well as in other cases associated with long-term isolation. In the course of the work, changes in the microbiocenosis of the oral cavity were found, expressed in the identification of periodontopathogenic bacteria at the frequency of normoflora indicators, as well as an increase in the content of immunoglobulins in the oral fluid.

Keywords: isolation, hyperbarium, normobarium, space, hypokinesia, microbiocenosis.

Для цитирования: Ильин В. К., Соловьева З. О., Шеблаева А. С., Джафаров Э. М. Эдишерашвили У. Б., Некрасова Е. Ф. ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ЧЕЛОВЕКА В ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЕ ОБИТАНИЯ. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):13-18.

For citation: Ilyin V. K., Solovieva Z. O., Sheblaeva A. S., Dzhafarov E. M., Edisherashvili U. B., Nekrasova E. F. FEATURES OF MICROFLORA AND LOCAL IMMUNITY IN HUMANS IN ARTIFICIAL HABITAT. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):13-18.

Искусственно измененная среда обитания создается человеком тогда, когда он познает природу вещей, лежащих вне рамок повседневных условий существования. Это, в первую очередь, касается освоения космоса, океана и земных недр. Для решения этих задач создаются искусственные антропоэкосистемы с измененными параметрами среды обитания. В таких измененных

условиях филогенетически сложившееся взаимоотношение коактантов экологической системы «человек-микроорганизмы» претерпевает изменения. Оно принимает форму синдрома нарушения колонизационной резистентности [1].

Целью работы является характеристика трех основных барьеров зубочелюстной системы, формируемых у человека на пути развития ин-

фекции: микрофлоре защитных групп, покровным тканям и иммунитету, в условиях изоляции в герметично замкнутых объектах с измененной среды обитания: в условиях длительных водолазных погружений, в условиях, имитирующих ряд факторов космического полета (изоляция и гипокинезия), а также в условиях космического полета.

Материал и методы. Определение иммуноглобулинов в слюне проводили нефелометрическим методом. Содержание иммуноглобулинов изучали в смешанной нестимулированной слюне, полученной до еды. Для определения концентрации иммуноглобулинов использовали растворы моноклональных антител против IgA, IgG антигенов. Для идентификации микроорганизмов использовали традиционный метод бактериологического анализа. Для проведения бактериологического анализа выполняли посевы на питательных средах (HiCrome Candida Agar, Staphylococcus Agar No10, Columbia Blood Agar Base, Columbia Blood Agar Base +Staph Strepto Supplement, Columbia Blood Agar +Non Spore Anaerobic Supplement).

Результаты и обсуждение.

Изоляция в гипербарических (до 40 атмосфер) гермообъектах.

В условиях гипербарии в процесс патогенизации микрофлоры вовлекаются практически все биотопы, в том числе область пародонта [4, 5]. Здесь налицо количественная редукция непатогенных защитных групп микроорганизмов и количественный рост условно-патогенных. В этот процесс вовлечены различные микроорганизмы, вне зависимости от тинкториальных свойств, отношения к кислороду воздуха, таксономических характеристик. Прослеживается отрицательное корреляционное взаимоотношение между вейлонеллами (защитная группа) и актиномицетами (возбудителями пародонтита) (табл. 1).

Таблица 1

Количественная характеристика вейлонелл и актиномицет пародонта у водолазов-глубоководников

Оператор, группы микроорганизмов	Сутки длительного погружения			
	0	3	6	10
1. <i>Veillonella sp.</i> <i>Actinomyces naeslundii</i>	7 0	5 7	0 7	0 6
2. <i>Veillonella sp.</i> <i>Actinomyces naeslundii</i>	5 0	5 0	5 7	5 5
3. <i>Veillonella sp.</i> <i>Actinomyces naeslundii</i>	5 0	5 0	5 0	5 0

В отделяемом десневой борозды до погружения обнаруживалась резидентная микрофлора, соответствующая норме. В процессе эксперимента было показано увеличение количества бактерий, способных поддерживать воспалительный процесс и появление пародонтопатогенных бактерий *Prevotella melaninogenica*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii* и *Fusobacterium*

nucleatum на фоне исчезновения групп бактерий (*Veillonella spp.*, *Str. salivarius*), составляющих нормальный микробиоценоз полости рта. Содержание иммуноглобулинов до погружения, как правило, соответствовало нижней границе нормы. Во время эксперимента количество иммуноглобулинов достоверно увеличилось, что, по-видимому, отражает сенсibilизацию тканей антигенами ротовой полости, главным образом – токсинами микроорганизмов.

В процессе эксперимента было показано увеличение количества бактерий, способных поддерживать воспалительный процесс и появление пародонтопатогенных бактерий *Prevotella melaninogenica*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii* и *Fusobacterium nucleatum* на фоне исчезновения групп бактерий (*Veillonella spp.*, *Str. salivarius*) (табл. 2) составляющих нормальный микробиоценоз полости рта. Содержание иммуноглобулинов до погружения, как правило, соответствовало нижней границе нормы. Во время эксперимента количество иммуноглобулинов достоверно увеличилось, что, по-видимому, отражает сенсibilизацию тканей антигенами ротовой полости, главным образом – токсинами микроорганизмов.

Длительная изоляция в нормобарических гермообъектах.

Ниже представлены данные по динамике микрофлоры у четырех обследуемых, находившихся в условиях гермокамеры в течение 110 суток при пользовании обычными гигиеническими средствами (табл. 3).

У обследуемого 1 в течение эксперимента наблюдались разнонаправленные тенденции: активация пародонтопатогенов рода *Fusobacterium sp.*, снижение активности *Streptococcus sanguis* и элиминацию *Peptostreptococcus anaerobius*. Активность антагонистов пародонтопатогенов *S. salivarius*, *Veillonella parvula* снижалась. У обследуемого 2 в течение эксперимента несколько активизировался антагонист пародонтопатогенов *S. salivarius*, но параллельно с этим активизировались патоген *S. sanguis* (пародонт) и *Prevotella melaninogenica* (спинка языка). У обследуемого 3 в течение эксперимента наблюдается активация основных пародонтопатогенов (*P. melaninogenica*, *Fusobacterium sp.*, *Actinomyces naeslundii*, *S. sanguis*) на фоне снижения количества естественных антагонистов пародонтопатогенной флоры (*S. salivarius* *Veillonella parvula*). У обследуемого 4 в течение эксперимента наблюдалась активация фузобактерий и актиномицетов (*Fusobacterium sp.*, *A. naeslundii*, *A. israelii*, *A. viscosus*) Во второй группе прослеживались аналогичные тенденции. Микроорганизмы вида *P. melaninogenica*, полностью отсутствовавшие в исходных посевах у всех участников эксперимента, в конце эксперимента были выделены у одного обследуемого из зубодесневой борозды (10^4 КОЕ). Следует отметить сохранение тенденции к активизации актиномицетов, которые отсутствовали в исходных посевах. У двух членов группы при

посевах из зубодесневой области выявили виды *A. naeslundii* (10^5 КОЕ) и *A. israelii* (10^4 КОЕ).

Таблица 2

Качественный и количественный состав микрофлоры десневой борозды у обследуемых в условиях длительных погружений методом сатурации

Идентифицированные виды	1 обследуемый				
	Время исследования				
	До погружения	Между погружениями	3 сутки ДП*	Окончание ДП.	30 сут. после ДП.
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	8	9	9	6	6
<i>Veillonella .spp</i>	7	5	–	–	6
<i>Streptococcus salivarius</i>	7	5	5	–	7
<i>S.sanguis</i>	6	9	6	8	6
<i>Actinomyces viscosus</i>	6	9	8	–	–
<i>A.naeslundii</i>	–	7	7	6	–
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	–	–	6	–	–
<i>S.pyogenes</i>	–	–	6	–	–
<i>Prevotella melaninogenica</i>	–	–	–	6	–
2-й обследуемый					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	7	6	6	6	7
<i>Veillonella .spp</i>	7	5	–	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	7	5	5	–	–
<i>S.sanguis</i>	6	–	–	7	9
<i>Actinomyces viscosus</i>	6	7	5	–	7
<i>A.naeslundii</i>	–	–	5	5	7
<i>S.pyogenes</i>	–	7	–	–	8
<i>Prevotella melaninogenica</i>	–	–	–	6	8
3-й обследуемый					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	7	9	–	6	6
<i>Veillonella spp</i>	7	7	–	7	6
<i>Streptococcus salivarius</i>	6	8	–	–	–
<i>S.sanguis</i>	6	6	–	8	6
<i>Actinomyces viscosus</i>	6	–	–	6	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–	–	6

Таблица 3

Микрофлора десневой области у обследуемых до и после их изоляции в гермообъекте (без гигиенических рекомендаций и специальных средств по санации полости рта) (Lg КОЕ)

Виды	До	После
Обследуемый 1		
<i>S. sanguis</i>	4	4
<i>S. salivarius</i>	3	3
<i>Veillonella parvula</i>	–	3
<i>Prevotella oralis</i>	–	3
<i>P. melaninogenica</i>	–	2
<i>Fusobacterium sp.</i>	2	–
<i>Corynebacterium sp.</i>	3	–
<i>Propionibacterium sp.</i>	–	3
<i>A. naeslundii</i>	2	–
Обследуемый 2		
<i>S. sanguis</i>	4	7
<i>S. salivarius</i>	3	–
<i>P. niger</i>	–	5
<i>Veillonella parvula</i>	2	–
<i>P. melaninogenica</i>	–	6
<i>Corynebacterium sp.</i>	2	4
<i>Actinomyces sp.</i>	–	4
<i>Staphylococcus sp.</i>	–	6
<i>Lactobacillus sp.</i>	2	–
<i>Acinetobacter sp.</i>	–	5
Обследуемый 3		
<i>S. sanguis</i>	5	3
<i>S. salivarius</i>	3	3
<i>S. intermedius</i>	4	–
<i>P. anaerobius</i>	–	2
<i>Veillonella parvula</i>	–	2
<i>Prevotella oralis</i>	4	3
<i>P. melaninogenica</i>	–	3
<i>Lactobacillus. sp</i>	–	2
Обследуемый 4		
<i>S. sanguis</i>	4	4
<i>S. salivarius</i>	2	3
<i>S. intermedius</i>	–	3
<i>P. anaerobius</i>	–	2
<i>Veillonella parvula</i>	2	2
<i>Prevotella oralis</i>	3	–

У обследуемых отмечали некоторую тенденцию к снижению концентрации иммуноглобулина А, что, возможно, связано с супрессией иммунной системы. Концентрация иммуноглобулина G, напротив, в целом по группе возрастала, что, по-видимому, отражало признаки воспаления в условиях качественного изменения микробиоценоза полости рта, в частности увеличения обсемененности полости рта пародонтопатогенной флорой.

Показатели содержания секреторного иммуноглобулина А, характеризующего состояние

местного гуморального иммунитета в данной группе имели однонаправленную тенденцию к снижению, что, в свою очередь может способствовать дальнейшему нарушению микробиоценоза полости рта (табл. 4).

Таблица 4
Динамика концентрации некоторых иммуноглобулинов в процессе эксперимента у обследуемых до и после их изоляции в гермообъекте (Мг %)

Иммуноглобулин	Обследуемый 1		Обследуемый 2		Обследуемый 3		Обследуемый 4	
	До	После	До	После	До	После	До	После
IgA	5,2	2,0	6,5	6,0	7,5	7,5	7,0	6,0
IgG	26,0	36,0	30,5	61,5	31,0	36,0	25,0	30,5
SIgA	100,0	93,0	83,0	72,0	100,0	32,0	70,5	49,5

Антиорто статическая гипокинезия.

У обследуемых, находившихся в условиях 60- и 120-суточной антиорто статической гипокинезии (АНОГ), были изучены иммунологические и микробиологические показатели, отражающие влияние 60- и 120-суточной гипокинезии на ткани пародонта. В процессе эксперимента показано увеличение количества пародонтопатогенных бактерий *Prevotella melaninogenica*, *Actinomyces naeslundii* и *Fusobacterium nucleatum* на фоне исчезновения групп бактерий (*Streptococcus salivarius* и *Veillonella spp.*), составляющих нормальный микробиоценоз полости рта. Содержание иммуноглобулинов до эксперимента соответствовало норме. Во время эксперимента количество иммуноглобулинов достоверно увеличилось, что, по-видимому, свидетельствует о сенсбилизации тканей антигенами ротовой полости, главным образом токсинами микроорганизмов (табл. 5 и 6).

Таблица 5
Содержание иммуноглобулинов (мг/мл) в ротовой жидкости у обследуемых 120-и суточной гипокинезии

Иммуноглобулины	Сроки эксперимента							
	До начала	7 сут-ки	30 сутки	60 сутки	90 сутки	120 сутки	7 сутки после	30 сутки после
S-IgA	0,23±0,16	0,37 ? 0,12	0,69±0,16±	0,10* 0,05	0,37±0,12	0,29±0,06	0,35±0,05	0,23±0,05
IgA	0,01±0,01	0,03±0,01±	0,07* 0,03±	0,04* 0,03±	0,05* 0,01±	0,03* 0,04±	0,02* 0,03	0,02±0,03
IgG	0,02±0,02	0,02±0,02	0,09±0,05±	0,09* 0,05±	0,22* 0,04±	0,10* 0,03±	0,10* 0,03±	0,09 * 0,01±

Примечание: * – достоверное различие по сравнению с данными до эксперимента, p*0,05.

Таким образом, проведенные исследования дают основание рассматривать изученные нами экстремальные воздействия, определяемые в основном, как специфически измененная среда обитания, в качестве комплекса факторов, провоцирующих развитие патологических изменений в зубочелюстной системе. Эти изменения спо-

собны, в конечном счете, трансформироваться в манифестные формы заболеваний. 60- и 120 - суточная АНОГ приводит к однонаправленным изменениям со стороны микробиоценоза и иммунитета, что выражается в появлении и прогрессирующем количественном увеличении пародонтопатогенных бактерий и увеличении содержания иммуноглобулинов в ротовой жидкости.

Таблица 6
Видовой и количественный состав десневой борозды у лиц, находящихся в 60-и суточной гипокинезии

Микрофлора	Сроки эксперимента (сутки)					
	Фон	7	30	60	+7	+30
Обследуемый А						
<i>Streptococcus sanguis</i>	6	6	8	7	6	6
<i>S.salivarius</i>	4	4	–	–	–	5
<i>Peptostr. anaerobius</i>	5	5	6	7	5	5
<i>Actinomyces . naeslundii</i>	4	4	6	6	4	4
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	4	6	5	4	–
<i>Prevotella. melaninogenica</i>	–	3	4	5	–	–
Обследуемый Б						
<i>Streptococcus sanguis</i>	6	6	8	8	8	5
<i>Peptostr. Anaerobius</i>	5	4	5	5	5	5
<i>Prevotella. melaninogenica</i>	–	–	7	6	–	–
<i>Veillonella</i>	4	–	–	–	–	4
<i>Peptostr. intermedius</i>	5	4	5	5	5	5
Обследуемый В						
<i>Streptococcus sanguis</i>	7	6	6	7	6	4
<i>Peptostr. anaerobius</i>	6	5	5	6	5	3
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	4	4	5	5	–
<i>Peptostr. intermedius</i>	4	4	–	5	–	3
Обследуемый Г						
<i>Streptococcus sanguis</i>	5	7	6	6	6	6
<i>Peptostr. anaerobius</i>	5	7	5	6	5	4
<i>Actinomyces . naeslundii</i>	4	6	4	–	4	4
<i>Fusobacterium sp.</i>	4	6	5	–	–	–
<i>Prevotella. melaninogenica</i>	–	6	6	–	–	–
<i>Veillonella</i>	4	–	–	4	4	4

Микрофлора и местный иммунитет пародонта у космонавтов.

В результате длительного орбитального полета у космонавтов существенно нарушался состав

орального микробиоценоза [2, 3], как качественно, так и количественно, что выражалось в появлении ряда пародонтопатогенных видов, в частности, *Actinomyces naeslundii*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum* и значительном увеличении количества видов бактерий, способных поддерживать воспалительный процесс (табл. 7). Эти изменения были наиболее выражены в первый день после завершения полета и постепенно исчезали к четырнадцатому дню. В результате воздействия факторов космического полета, включая и

приземление, происходило увеличение содержания иммуноглобулинов в ротовой жидкости в первые сутки: S-IgA с $0,07 \pm 0,04$ до $0,27 \pm 0,09$ (мг/мл); IgA с $0,06 \pm 0,01$ до $0, \pm 0,04$ (мг/мл); IgG с $0,1 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,04$ (мг/мл) и, особенно, седьмые сутки: S-IgA – $0,35 \pm 0,11$ (мг/мл); IgA – $0,19 \pm 0,04$ (мг/мл); IgG – $0,37 \pm 0,10$ (мг/мл). Снижение уровня иммуноглобулинов происходило на 14 сутки S-IgA до $0,13 \pm 0,03$ (мг/мл); IgA до $0,08 \pm 0,01$ (мг/мл); IgG – $0,06 \pm 0,04$ (мг/мл). параллельно с нормализацией микробиоценоза полости рта.

Таблица 7

Микрофлора десневой борозды у космонавтов (lg КОЕ шейка 6-го нижнего зуба слева и справа)

Космонавты	Сроки	Микроорганизмы								
		<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Veillonella spp.</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>P. oralis</i>	<i>P. anaerobius</i>	<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>A. israelii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
1	-15 сут.	7	6	5	–	5	5	–	–	–
	+1 сут.	7	6	–	4	5	5	4	5	–
	+7 сут.	7	7	–	–	–	6	–	5	–
	+14 сут.	6	7	–	–	5	6	–	6	–
2	-15 сут.	6	6	–	–	5	5	–	–	–
	+1 сут.	7	6	–	–	6	6	5	–	5
	+7 сут.	6	5	–	–	6	6	–	–	5
	+14 сут.	7	6	5	–	–	7	–	–	5
3	-15 сут.	7	6	5	–	5	6	–	–	–
	+1 сут.	7	6	–	6	5	6	5	5	5
	+7 сут.	7	6	4	–	5	7	–	5	–
	+14 сут.	7	7	–	–	5	7	–	5	–
4	-15 сут.	6	6	5	–	5	5	–	–	–
	+1 сут.	6	5	–	–	5	6	5	–	6
	+7 сут.	7	5	–	5	–	6	–	–	–
	+14 сут.	6	5	6	–	–	6	–	–	–
5	-15 сут.	6	7	–	–	–	6	–	–	5
	+1 сут.	6	–	–	–	5	7	–	–	6
	+7 сут.	7	7	–	–	6	6	–	–	5
	+14 сут.	6	7	5	–	5	6	–	–	5

Примечание: * -15 сут. – до полета; +1, +7, +14 сут. – после полета.

Заключение. Таким образом, опыт проведенных исследований свидетельствует о развитии нарушений колонизационной резистентности пародонта практически во всех случаях использования человеком искусственно измененной среды обитания. При этом определяющими для развития этого синдрома были как специфические факторы, т. е. факторы измененной среды обитания, так и неспецифиче-

ские, предположительно, стрессиндуцированные факторы.

Эти обстоятельства определяют необходимость разработки системы профилактических мер небиоцидного действия, главным образом, с использованием пробиотиков, в частности, аутопробиотиков.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ильин ВК, Воложин АИ, Виха ГВ. Колонизационная резистентность организма в измененных условиях обитания. – М.: Наука, 2005.
 2. Ильин ВК, Царев ВН, Скедина МА, Соловьева ЗО, Николаева ЕН, Ковалева АА, и др. Состояние барьеров микробной колониза-

ции зубочелюстной системы в условиях имитированной невесомости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020;64(1):76-83.

3. Ильин ВК, Шумилина ГА, Соловьева ЗО, Носовский АМ, Каминская ЕВ. Некоторые показатели состояния полости рта и зубов космонав-

- тов при полетах на МКС. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016;50(6):25-30.
4. Царев ВН. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
5. Царев ВН, Николаева ЕН, Ипполитов ЕВ. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;(5):101-112.

Сведения об авторах:

Ильин Вячеслав Константинович – доктор медицинских наук, профессор, ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: piton2004@bk.ru

Шеблаева Анна Сергеевна – научный сотрудник, ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Соловьева Зоя Олеговна – старший научный сотрудник, ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Джафаров Эльнур Матлаб оглы, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: elnur985@mail.ru

Эдишерашвили Ушанги Бесикович, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ushangi.master@mail.ru

Некрасова Елизавета Фёдоровна, аспирант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: liza26-92@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.01.2022; одобрена после рецензирования 15.02.2022; принята к публикации 15.03.2022.
The article was submitted 19.01.2022; approved after reviewing 15.02.2022; accepted for publication 15.03.2022.

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.522-053.5-08

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАСПРОСТРАНЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ИМПЕТИГО У РЕБЁНКА

В. А. Подсви́ров, С. С. Подсви́рова, А. В. Оди́нец

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
Российская Федерация

CLINICAL CASE OF THE SPREADED BULLOUS IMPETIGO IN A CHILD

Podsvirov V. A., Podsvirova S. S., Odinets A. V.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В статье представлен клинический случай и эффективный метод лечения буллезного импетиго у ребёнка 12 лет. Патологический процесс носит распространенный характер. Локализуется на коже подбородка, шее, груди и плечах. Изначально появившиеся пустулы-пузыри вскрыты с образованием множественных эрозий с тонкими листовидными корочками. Приводится эффективный метод лечения кремом фуцидин.

Ключевые слова: пиодермия, буллезное импетиго, эффективность лечения, клинический случай.

The article presents a clinical case and an effective method of treatment of bullous impetigo in a 12-year-old child. The pathological process is widespread. It is localized on the skin of the chin, neck, chest and shoulders. Initially, the pustules-pustules appeared to open with the formation of multiple erosions with thin sheet-like crusts. Given the prevalence of this disease among other skin diseases, we want to share the effective method of treatment with fucidin cream.

Key words: pyoderma, bullous impetigo, effectiveness of treatment, clinical case.

Для цитирования: Подсви́ров В. А., Подсви́рова С. С., Оди́нец А. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ИМПЕТИГО У РЕБѐНКА. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):18-22.

For citation: Podsvirov V. A., Podsvirova S. S., Odinets A. V. CLINICAL CASE AND EFFECTIVE METHOD OF TREATMENT OF THE SPREADED BULLOUS IMPETIGO IN A CHILD. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):18-22.

Вкоже находится большое количество бактерий, которые живут в качестве комменсалов на ее поверхности или в волосяных фолликулах. Иногда избыточный рост этих бактерий вызывает кожные заболевания [9]. Одним из таких заболеваний является пиодермия. Пиодермии – группа гнойничковых заболеваний кожи, в основе которых лежит гнойное воспаление кожи, ее придатков и подкожно-жировой клетчатки [2]. Это одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, поражающее более 162 млн. детей во всем мире [1]. Пиодермии составляют от 30-40 % от общего числа всех кожных заболеваний, могут возникнуть в любом возрасте, но чаще всего встречаются у маленьких детей.

Пиодермию вызывают в основном грамположительные кокки: в 80-90 % случаях – стафилококки (*St. aureus, epidermidis*); в 10-15 % – стрептококки (*S. pyogenes*). Однако в последние годы часто обнаруживаются оба возбудителя одновременно. Помимо воздействия стрептококков и стафилококков, большое значения в развитии заболевания имеет недостаточность гуморального и клеточного иммунитета и неспецифических факторов защиты, снижение бактерицидной функции кожи, хронические формы заболеваний кожи (фурункулез, хроническая язвенная и язвенно-вегетирующая пиодермия), наличие очагов хронической инфекции, а также специфическая сенсibilизация к пиококкам.

Факторы риска пиодермии: посещение детского сада, скученность, плохое питание, сахарный диабет, контактные виды спорта, укусы комаров и др. Доказано, что в большинстве случаев фаготипы патогенных стафилококков, выделенных из очагов поражения, клинически неизменной кожи больных хронической пиодермией и из очагов очаговой инфекции, совпадают. Стафилококки, высеянные из носоглотки, являются наиболее патогенными [5]. Этиологическими агентами пиодермии также могут являться и другие микроорганизмы – вульгарный протей, пневмококки, синегнойная палочка и др. При развитии хронических госпитальных пиодермий ведущую роль играет смешанная инфекция с присоединением грамотрицательной флоры. В основе патогенеза пиодермий лежит взаимодействие микроорганизм-макроорганизм-внешняя среда.

Общепринятой классификации пиодермитов нет. Наиболее распространённой является классификация по этиологическому принципу. Согласно ей, пиодермии классифицируются на стафилококковые, стрептококковые и стрептостафилодермии. Также пиодермии бывают первичные и вторичные. Первичные возникают на неизменной коже, вто-

ричные же возникают как осложнения дерматозов [4]. Стафилококковые пиодермии поражают придатки кожи (волосяные фолликулы, апокриновые и эккриновые потовые железы), они более распространённые, более контагиозные, чаще болеют дети. Морфологическим элементом является фолликулярная пустула, имеет коническую форму, в центре которой образуется полость, которая заполнена гноем. Стафилококковые пиодермии бывают глубокие и поверхностные. К поверхностным относят: остеофолликулит, импетиго стафилококковое, поверхностный фолликулит, сикоз, ячмень, везикулопустулез, эксфолиативный дерматит Риттера. В свою очередь к глубоким относят: фолликулит глубокий, фурункул, карбункул, гидраденит и множественные абсцессы у детей. При стрептодермиях чаще поражается поверхность гладкой кожи и складок. Придатки кожи не поражаются. Для стрептодермии основным морфологическим элементом является фликтена – полость в эпидермисе с тонкой и дряблой покрывкой, заполненная серозно-гнойным содержимым, расположенная на гладкой коже и не связанная с салыно-волосяным фолликулом. Стрептодермии так же, как и стафилодермии делятся на поверхностные (стрептококковые импетиго, простой лишай и др.) и глубокие (вульгарная эктима, рожистое воспаление).

Наиболее распространённой формой является стрептококковое импетиго. Наблюдается у детей разных возрастных групп и является высоко контагиозным заболеванием. Характеризуется появлением фликтен с серозным или серозно-гнойным содержимым. В результате вскрытия пузырей образуются эрозии. Гнойное содержимое сосыхается с образованием желтоватых корок.

Буллезное импетиго начинается с небольших везикул, которые превращаются в пузыри, первоначально с прозрачным содержимым, которое позже становится гнойным. Покрывка пузыря легко разрывается, обнажая эритематозную, блестящую и влажную основу. Буллезное импетиго чаще всего возникает в области подгузников, подмышечные впадины и шея, хотя может поражаться любой участок кожи, включая ладони и подошвы. Характерно повышение температуры, возможны септические осложнения. Региональные увеличенные лимфатические узлы обычно отсутствуют [6].

Щелевидное импетиго (заеда) – воспаление одного или обоих углов рта. Характеризуется появлением поверхностных нефолликулярных пустул, локализующихся в уголках рта и имеющих линейную форму. Часто углы красные, с прободением кожи и образованием корочек. Сопровождается зудом или болью. Может длиться от нескольких дней до нескольких лет. Достаточно частое и распространённое заболевание среди

детей, где триггерным факторами являются постоянное раздражение уголков рта пищей, хронический кариес, риниты, тонзиллиты, а также привычка облизывать языком уголки рта, губы [7].

Поверхностный панариций – воспаление, поражающее околоногтевые валики. В основном развивается у детей при травмах ногтей, налочки заусениц. Ногтевую пластину окружает подковообразное воспаление, сопровождающееся болезненностью.

Интертригинозная стрептодермия (опрелость) образуется в крупных кожных складках. При этой форме в кожных складках вследствие мацерации и потливости образуется сплошная эрозивная поверхность ярко-розового цвета, отграниченная окаймленной подрытым венчиком отслаивающегося эпидермиса от окружающей здоровой кожи. Процесс имеет выраженную тенденцию к периферическому росту, сопровождающийся зудом, болезненностью.

Папуло-эрозивная стрептодермия наблюдается у детей чаще грудного возраста; характеризуется появлением на ягодицах, задней поверхности бедер быстро вскрывающихся фликтен, с образованием эрозий, в основании которых развивается папулезный инфильтрат [4].

Простой лишай наблюдается обычно у детей и подростков. На коже лица появляются розовые пятна различной величины с мелкими папулами и мелкими чешуйками на поверхности, под влиянием солнечных лучей происходит неравномерная пигментация кожи [2].

Рожистое воспаление – это острое воспаление кожи, поражающее верхние слои дермы, которое, как правило, распространяется на поверхностные кожные лимфатические пути. Четкие границы помогают отличить ее от других кожных инфекций. В развитии заболевания большую роль играет аллергическая перестройка организма при проникновении стрептококковой инфекции, которая попадает в кожу через мелкие травмы, укусы насекомых или животных, хирургические разрезы, ожоги и ссадины. Симптомы часто возникают внезапно. В течение 48 часов после первичного заражения может подняться температура, появиться озноб, усталость, головная боль, рвота и общее недомогание. Красная бляшка быстро увеличивается и имеет резко очерченный, приподнятый край, может сопровождаться сильной болью. Может развиваться на любом участке кожи, включая лицо, руки, пальцы, ноги и пальцы ног; но, как правило, поражаются конечности [9].

Эктима (стрептодермия язвенная) характеризуется образованием пустул, локализующиеся на коже голени, однако может встречаться на коже бедер, ягодицах, пояснице. Заболевание начинается с появления крупной фликтены с мутным, иногда геморрагическим содержимым или глубокой эпидермальной пустулы. По периферии этих элементов присутствует яркая воспалительная гиперемическая кайма. Быстро развивающийся некроз приводит к формированию глубокой язвы, покрытой коричневой коркой. Элементы крупные,

диаметр может достигать двух и более сантиметров. Корка глубоко погружена в ткань кожи, вокруг постепенно формируется мягкий инфильтрат. Если удалить корку, то обнажается глубокая, округлая язва с отвесными или подрытыми краями и неровным некротическим дном [9].

С позиций представленных данных приводим клиническое наблюдение распространенного буллезного импетиго у ребенка.

Пациент М., 12 лет обратился в ГБУЗ СК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» с жалобами на возникновение пузырных высыпаний коже подбородка, шеи, плеч, груди.

Из анамнеза: считает себя больным около 2 недель, когда появились первые очаги, причину их возникновения назвать не смог. После водных процедур высыпаний стало больше. В течение данного периода образовались пузыри, после вскрытия которых состояние ухудшилось, поднялась температура. Принимал наружно топические кортикостероиды и противовирусные препараты. Эффект от лечения отсутствовал. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен. Общее состояние больного удовлетворительное.

*Были проведены лабораторные методы обследования: общий анализ крови (умеренный лейкоцитоз), общий анализ мочи и биохимический анализ крови без патологии. При бактериологическом посеве отделяемого из очага выявлен *S. pyogenes*.*

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на коже подбородка, груди и плечах. Представлен многочисленными пузырями с серозно-гнойным содержимым, располагающиеся на гиперемизированном основании. Имеются множественные эрозии с тонкими листовидными корочками (рис. 1).



Рис. 1. Буллезное импетиго на коже подбородка, шеи, груди и плечах

На основании данных анамнеза, локального статуса, а также данных лабораторных и инструментальных обследований был установлен диагноз: «Буллезное импетиго».

Лечение.

– Антибиотикотерапия – амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой по 10 мл суспензии 3 раза в сутки перорально, 7 дней.

– Наружная терапия – фуцидин крем (фузидовая кислота) на пораженные участки кожи тонким слоем 3-4 раза в день, 10 дней.

– С целью предупреждения распространения патологического процесса по всему телу пациенту рекомендовано воздержаться от водных процедур до полной эпителизации очагов.

Через две недели пациент пришел на повторный прием. После назначенной терапии на пораженных участках кожи произошел процесс заживления и эпителизации эрозий, с образованием гипопигментированных пятен (рис. 2).



Рис. 2. Состояние после проведенной терапии.

Эффект от данного лечения был достигнут использованием препарата фуцидин (крем), в состав которого входит фузидовая кислота – антибиотик, выделенный из культуры грибов *Fusidium coccineum*.

Литература

1. Тамразова ОБ, Шмелева ЕА, Миронова АК, Дубовец НФ. Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермий у детей. *Медицинский совет*. 2020;1:118-129.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М., 2016.
3. Черкашина ИВ, Тарасенко ГН. Пиодермия лица: причины и тактика лечения. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;3:75-76.
4. Bangert S, Levy M, Hebert AA. Bacterial resistance and impetigo treatment trends: a review. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:243-248.
5. Bowen AC, Andrews RM, Tong SYC, Carapetis JR, Mahé A, Hay RJ, et al. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136789.

um. Химически она является тетрациклиновым тритерпеноидом.

Важным преимуществом фузидовой кислоты является способность глубоко проникать в кожные покровы за счет относительно не большого размера молекулы и высокой липофильности, которая дает возможность антибиотику быстро распространяться по богатому липидами эпидермису, что позволяет проникать в более глубокие слои кожи.

Фармакологическое действие фуцидина связано с подавлением синтеза белка за счет ингибирования фактора, необходимого для трансляции белковых субъединиц и элонгации пептидной цепи, что приводит в дальнейшем к гибели возбудителя, также фуцидин хорошо проникает как через поврежденную, так и здоровую кожу при низкой системной абсорбции. Фузидовая кислота не имеет перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Может применяться с рождения.

Заключение. Пиодермии являются одной из наиболее распространенных кожных заболеваний, встречающиеся в практике врачей-терапевтов, педиатров, дерматовенерологов, инфекционистов, хирургов и других специалистов. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего встречается у детей. Особое место среди пиодермий у детей занимает буллезное импетиго, ввиду своей распространённости среди дошкольных и школьных коллективов. Своевременное выявление буллезного импетиго и эффективная современная системная и местная антибактериальная терапия – ключевые факторы снижения риска осложнений и быстрого выздоровления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

6. Koch L, Cerpès U, Binder B, Cerroni L. Disseminated bullous impetigo in atopic dermatitis ('eczema staphylococcatum'). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020.
7. May P, Bowen A, Carapetis J, Tong S, Andrews R, Currie B, et al. Protocol for the systematic review of the prevention, treatment and public health management of impetigo, scabies and fungal skin infections in resource-limited settings. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):162.
8. Romani L, Kaldor JM, Steer AC, Whitfield MJ. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(8):960-967.
9. Romani L, Wand H, Kaldor JM, Whitfield MJ, Koroivueta J, Kama M, et al. The epidemiology of scabies and impetigo in relation to demographic and residential characteristics: baseline findings from the skin health intervention fiji trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;97(3):845-850.

Сведения об авторах:

Подсви́ров Вячеслав Александрович, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 7-988-093-09-84; e-mail: dr-vpodsvirov@yandex.ru

Подсвинова Софья Сергеевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 7-928-320-90-77; e-mail: podsvirovasofa@gmail.com

Одинец Алексей Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 7-962-449-89-59; e-mail: odinets1@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 18.01.2022; одобрена после рецензирования 04.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.
The article was submitted 18.01.2022; approved after reviewing 04.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

© Коллектив авторов, 2022
УДК: 616.8-009

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

М. М. Батчаева, А. И. Раевская, И. А. Вышлова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
Российская Федерация

MODERN CONCEPTS OF THE NEUROPLASTICITY

Batchaeva M. M., Raevskaya A. I., Vyshlova I. A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В обзоре представлен анализ исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященный современным представлениям о нейропластичности нервной системы. Рассматриваются морфологические подходы в изучении проблемы нейрогенеза, нейропротекции и нейропластичности, феномен синаптической пластичности, являющейся частью нейропластичности и участвующей в процессах восприятия, обработки и анализа сигналов, определяя формы адаптивного поведения. Обсуждается тема физиологических механизмов нейропластичности, рассматриваемой в качестве основы психических процессов и социально-профессиональной адаптации. Согласно ряду исследований предметная и информационная насыщенность окружающей среды, социальное окружение и характер отношений между членами социальной группы, когнитивная и физическая активность, обучение новым формам поведения и приобретение профессиональных знаний могут оказывать значительное влияние на физиологические механизмы нейропластичности, тем самым увеличивая эффективность адаптации. Изучение нейропластичности является важным для понимания функционирования нервной системы, что в свою очередь позволит создавать новые подходы к терапии нервных болезней и реабилитации пациентов, повысить качество жизни больных.

Ключевые слова: нейропластичность, нейрогенез, нейропротекция, синаптическая активность, долгосрочная потенциация.

The review presents literature data analysis of Russian and foreign authors, devoted to modern ideas of nervous system neuroplasticity. Morphological approaches are considered in study of neurogenesis, neuroprotection and neuroplasticity problem and the phenomenon of synaptic plasticity, which is part of neuroplasticity and involved in the processes of perception, processing and analysis of signals, determining the forms of adaptive behavior. The physiological mechanisms of neuroplasticity, as the basis of mental processes and socio-professional adaptation, is discussed. According to a number of studies, the subject and information saturation of the environment, the social environment and the nature of relations between members of a social group, cognitive and physical activity, learning new forms of behavior and acquiring professional knowledge can have a significant impact on the physiological mechanisms of neuroplasticity, thereby increasing the efficiency of adaptation. The study of neuroplasticity is important for understanding the functioning of the nervous system, which in turn will allow to create new approaches in treatment of nervous diseases and rehabilitation of patients, and improve the quality of patient's life.

Keywords: neuroplasticity, neurogenesis, neuroprotection, synaptic activity, long-term potentiality.

Для цитирования: Батчаева, М. М., Раевская А. И., Вышлова И. А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):22-27.

For citation: Batchaeva M. M., Raevskaya A. I., Vyshlova I. A. MODERN CONCEPTS OF THE NEUROPLASTICITY. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):22-27.

На сегодняшний день результаты исследований нейронаук, а также клинические исследования доказали, что существующее ранее представление о постоянстве организации нервной системы в пренатальном периоде и раннем онтогенезе были ошибочны. Доказано, что на всех стадиях своего функционирования нервная система способна к изменениям – начиная с изменений синаптической проводимости, лежащей в основе памяти, оканчивая неонейрогенезом, который был открыт относительно недавно [19]. Область феноменов, характеризующих способность нервной системы реорганизовывать свою структуру в ответ на воздействие среды, получила название нейропластичность [24].

Цель исследования – провести обзор литературных данных отечественных и зарубежных авторов, посвященный современным представлениям о нейропластичности.

Понятие нейропластичность включает в себя способность нервной системы к восстановлению при различных патологических состояниях, этот многоуровневый процесс состоит из нескольких компонентов: количественных нейрональных перестроек, трансформации нейрональных связей, реакции глиальных элементов, изменений структуры и функции нейрона, а также систем жизнеобеспечения нейрона, включая нейроглию и регуляцию кровообращения головного мозга.

Впервые представление о нейропластичности ввёл А. Бете (1934 г.), когда описывал операцию по сшиванию сухожилия сгибателя запястного сустава с периферическими концами парализованного разгибателя пальцев. Под пластичностью нервной системы Бете понимал её приспособляемость к изменившимся условиям среды за счёт изменения периферической афферентации.

Сам термин «нейропластичность» впервые встречается у J. Koporski при характеристике феномена синаптического спрутинга как постоянного процесса разрушения и образования межнейронных связей [12]. В 2008 году на 4-м международном конгрессе, посвященном данной проблеме, была выработана единая точка зрения, рассматривающая нейропластичность как составляющую единого, постоянно протекающего фундаментального биологического процесса, который условно подразделяется на нейрогенез, нейропротекцию и нейропластичность.

В настоящий момент под нейрогенезом понимается многоступенчатый регулируемый процесс, который состоит из этапа трансфор-

мации мультипотентных нейрональных клеток – предшественников, их миграции, дифференциации и интеграции сформировавшихся нейронов в существующую нейрональную сеть. В многочисленных исследованиях показано, что формирование новых нейронов и нейроглии из клеток прогениторов происходит на всех стадиях онтогенеза, благодаря этому восполняется число погибших в результате патологических процессов или в течении жизни клеток мозга.

Нейрогенез на этапах постнатального развития происходит в нейрогенных регионах мозга [11, 23]. Обращают внимание на два основных региона: субгранулярную зону зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярную зону боковых желудочков (субэпендиму) [2, 15]. Регуляция нейрогенеза осуществляется внутренними молекулярно – генетическими факторами и внешними факторами среды. Внутренние факторы контроля постнатального нейрогенеза реализуется с помощью различных факторов роста, нейромедиаторов и гормонов. Так эксперименты на животных показали, что стимулирует нейрогенез внутрижелудочковое введение: мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain derived neurotrophic factor) в полосатом теле, таламусе, перегородке, субвентрикулярной зоне гиппокампа, ольфакторной зоне; фактора роста нервов NGF (nerve growth factor) в субвентрикулярной зоне; фактора роста фибробластов FGF-2 (fibroblast grown factor 2) в зубчатой извилине [13, 26].

Понятие нейропротекции подразумевает под собой непрерывное приспособление нейрона к новым функциональным условиям, представляющим из себя сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов [22].

К примерам нейропластичности можно отнести увеличение определённых структур мозга, связанных с профессиональной деятельностью. У переводчиков – это увеличение левой височной доли, у музыкантов – первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела, у таксистов, чья профессиональная деятельность связана с пространственным ориентированием, размеров гиппокампа [22].

В настоящее время известно, что нейропластичность лежит в основе обучения и памяти. Процесс нейропластичности обеспечивает работу мозга человека в течение всей жизни. Она обнаруживается на всех уровнях организации нервной системы [14].

Ряд авторов выявили, что информационная насыщенность среды (обогащенная среда), ко-

торая включает в себя социальное окружение и образовательные элементы, также оказывает влияние на физиологические механизмы нейропластичности [27, 28]. Под обогащенной подразумевается среда, содержащая разнообразные социальные и несоциальные стимулы, которые влияют на различные стороны развития и функции головного мозга. Среда является индуктором силы синаптических контактов и долговременной потенциации, которые лежат в основе долговременной памяти. Основу этих процессов составляет интенсификация синтеза основных нейротрофических факторов (BDNF, NGF, GDNF), усиление экспрессии синаптических белков – синаптофизина и синаптотагмина, увеличение экспрессии NMDA- (N-methyl-D-aspartate receptor) и AMPA- (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) рецепторов, снижение уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α – tumor necrosis factor, IL-1 – interleukin-1) и хемокинов, а также возрастание секреции ацетилхолина и селективное усиление экспрессии серотониновых рецепторов [18]. Пребывание в обогащенной среде интенсивно влияет на ветвление нейритов и формирование синапсов в коре, уменьшает интенсивность апоптоза, усиливает локальный кровоток и нейрогенез в гиппокампе, в котором наблюдается возрастание числа астроцитов и увеличение толщины его слоев. За счет этого происходит повышение интенсивности научения, распознавания стимулов и улучшение памяти, а также наблюдается увеличение поисковой активности и снижение уровня тревожности [30]. Это влияние осуществляется за счет сенсорной, моторной, эмоциональной и когнитивной стимуляции, что свидетельствует о неразрывной взаимосвязи между социальной средой и нейропластичностью. Следовательно, нейрогенез является ключевым фактором в регуляции когнитивных и эмоциональных процессов высшей нервной деятельности, которые влияют на обеспечение адаптации организма к условиям внутренней и внешней среды, где происходит освоение опыта и приобретение профессиональных знаний, умений и навыков.

Большой вклад в учение о нейропластичности внесли канадский нейрофизиолог Дональд Хебб, представивший положительное влияние на процесс нейропластичности обогащения окружающей среды, а также Терье Ломо и Тим Блисс, открывшие феномен долговременной потенциации, которая является одной из форм синаптической пластичности, повышающей эффективность синаптической передачи и являющейся основой большинства форм обучения и памяти [14].

Синаптическая пластичность является основным компонентом нейропластичности. Она обеспечивает структурную и функциональную адаптацию нейронных сетей к изменени-

ям, связанным с обучением новым формам поведения и памятью, с влиянием факторов окружающей среды и патологическими процессами, происходящими в головном мозге [16]. Синаптическая пластичность участвует в процессах восприятия, обработки и анализа сигналов, когнитивных и эмоциональных психических процессов, интеллекта, определяя формы адаптивного поведения. Выделяют следующие виды пластичности синапсов: эволюционную, обеспечивающую работу и развитие сверхсложных мультимодульных сетей, которые способны осуществлять высшие психические функции; онтогенетическую, обеспечивающую приспособление организма к внешней и внутренней средам; физиологическую, которая обеспечивает активацию функциональных систем; реактивную, проявляющуюся краткосрочной активацией синапсов после патологического воздействия на них различных факторов (ишемия, гипоксия, токсины); адаптационную, обеспечивающую появлением новых функциональных систем мозга в процессе адаптации организма к окружающей среде; репаративную, способствующую восстановлению функциональных систем мозга после их повреждения, что характеризуется активацией сохранившихся синапсов до неосинаптогенеза и роста нервных отростков [6].

Одним из видов синаптической пластичности является долговременная потенциация синаптического проведения, которая лежит в основе усиления синаптической передачи между двумя нейронами при осуществлении передачи информации в мозге. Долгосрочное потенцирование синапсов (long-term potentiation, LTP) – это важнейший нейрофизиологический механизм формирования энграмм декларативной памяти и научения. В LTP выделяют раннюю и позднюю фазы, которые лежат в основе кратковременной и долговременной памяти. Ранняя фаза длится около 30 минут после стимуляции. Поздняя фаза может длиться несколько дней, недель и даже месяцев, так как она требует экспрессии генов и белков. Синаптическая пластичность возрастает или ослабевает под воздействием различных факторов, среди которых регулирующим является активность нейронов. Многообразие синаптических контактов объясняет разнообразие феноменов нейропластичности [25]. Ключевую роль в этом процессе выполняют интернейроны, они участвуют в регуляции энергетического метаболизма, влияя на число и активность нейронов, а также модулируют активность синаптической передачи. Нейроглия участвует в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны интернейронов в кору [20, 25]. Клетки нейроглии выполняют еще одну немаловажную функцию, они участвуют в выведении из нейронов отходов жизнедеятельности в спинномозговую жидкость. И именно в ночное время эта систе-

ма во много раз активнее, чем во время бодрствования [9].

При различных патологических состояниях, оказывающих влияние на нервную систему, после латентного периода запускаются эндогенные реакции, которые направлены на прерывание и подавление механизмов, приводящих к повреждению мозга. Локальное повреждение мозга вызывает активацию процессов реактивной и репаративной нейропластичности. Реактивная нейропластичность является ответом на патологическое воздействие сохранившихся нейронов, а при репаративной присоединяются все компенсаторно-восстановительные механизмы [17]. Процессы нейропротекции и нейропластичности, являются последовательными реакциями, которые регулируются нейротрофическими факторами [21].

Исследование механизмов нейропластичности на сегодняшний день позволило определить её основные структурно-функциональные составляющие как в норме, так и при патологии. К ним можно отнести: реорганизацию функциональной системы, синаптогенез, спраутинг аксонов и дендритов, ремиелинизацию, гипервозбудимость корковых нейронов, феномен долговременной потенциации, нейрогенез, феномен обогащения окружающей среды [25, 29].

К сожалению, не все процессы нейрогенеза изучены, поэтому оценивать состояние нейрогенеза при различных патологических состояниях довольно сложно.

Сегодня известен ряд неинвазивных способов, с помощью которых можно стимулировать процессы нейропластичности, они используются как для улучшения реабилитации после травм, так и для интенсификации процессов обучения. К примеру, это использование медикаментов, влияющих на механизмы долговременной потенциации [4], транскраниальная электростимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током [3], аудиовизуальная стимуляция (АВС) [20], идеомоторная тренировка [9], методы биоуправления, транскраниальная магнитная стимуляция.

В ряде работ показано, что основные нейронные механизмы, опосредующие реальное выполнение действий, задействуются также и при их мысленном представлении [9, 29]. Также найден ряд электрофизиологических коррелятов мысленного выполнения движений [27, 28].

Особое внимание уделяется нейропротективной терапии при цереброваскулярной патологии и нейродегенеративных заболеваниях [5, 8, 21]. Также немаловажно значение нейропластичности в патогенезе аффективных расстройств.

Актуальным на сегодняшний день является изучение механизмов нейропротекции и влияние соответствующих лекарственных препаратов на поврежденные участки нервной

системы. Использование таких препаратов позволяет частично стимулировать процессы пластичности при ишемии головного мозга. Введение NGF в эксперименте было признано успешной стратегией терапии сосудистых поражений мозга и нейродегенераций, которая сохраняет подвергающиеся дегенерации нейроны и усиливает функции сохранившихся нейронов [7, 10]. Вышеупомянутые эксперименты позволили опровергнуть ранее устоявшееся предположение о том, что человеческие нейроны не могут регенерировать.

Знание нейропластичности имеет огромное значение для понимания механизмов протекания патологических процессов в нервной системе, а также для прогноза восстановления нарушенных функций. На данный момент интенсивно исследуются эндогенные факторы, которые увеличивают продолжительность жизни клетки, стимулируют ее рост и формируют новые межнейронные связи [1].

Можно предположить ближайшие открытия в области нейропластичности: совершенствование метода транскраниальной магнитной стимуляции и других нейрореабилитационных технологий, внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств – факторов роста и др., развитие нейротрансплантации [8], а также изучение гипотезы о возможной трансформации и идентификации нейрона [9].

Заключение. Изучение нейропластичности является важным для понимания функционирования нервной системы. Она выражается изменением структуры и функций нейронной системы. В основе этих перестроек лежат нейрогенез с последующей интеграцией в нейронную сеть с изменением электровозбудимости нервных клеток и синаптической пластичностью. Стоит также отметить, что процессы нейропластичности наблюдаются не только в пренатальном периоде, но и на всех последующих этапах онтогенеза. Эти процессы происходят на протяжении всей жизни. Физиологические механизмы нейропластичности лежат в основе интегративных функций мозга, когнитивных и психических процессов, психической деятельности и интеллекта, все они обеспечивают адаптацию организма к окружающей среде. Насыщенность окружающей среды, социальное окружение и характер отношений между членами социальной группы, также когнитивная и физическая активность влияют на механизмы нейропластичности. В результате воздействия этих факторов происходит возрастание структурно – функциональной сложности нейронных сетей мозга, что увеличивает разнообразие реакций организма без выхода его систем из зоны оптимума функционирования, а также повышается адаптация и устойчивость к развитию патологических состояний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ahlenius H, Visan V, Kokaia M, Lindvall O, Kokaia Z. Neural stem and progenitor cells retain their potential for proliferation and differentiation into functional neurons despite lower number in aged brain. *J Neurosci*. 2009;29(14):4408-4419. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6003-08.2009>
2. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*. 2006;9(6):723-727. <https://doi.org/10.1038/nn1707>
3. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890-903. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023>
4. Azari N, Seitz R. Brain Plasticity and Recovery from Stroke: What has changed in the brain of a stroke patient who re- covers the ability to move a once-disabled limb? *American Scientist*. 2000;5(88):426-431.
5. Bornstein NM. Time is brain-stroke, TIA is an emergency condition. Second joint congress of GCNN and SSNN, 2009.
6. Bütefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004;10(2):163-173. <https://doi.org/10.1177/1073858403262152>
7. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci*. 2003;6(5):507-518. <https://doi.org/10.1038/nn1048>
8. Castellani RJ. Neuropathology is neuroprotection in degenerative diseases. Second joint congress of GCNN and SSNN, 2009.
9. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
10. Gascon E, Vutskits L, Zhang H, Barral-Moran MJ, Kiss PJ, Mas C, et al. Sequential activation of p75 and TrkB is involved in dendritic development of subventricular zone-derived neuronal progenitors in vitro. *Eur J Neurosci*. 2005;21(1):69-80. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03849.x>
11. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*. 2004;27(8):447-52. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.013>
12. Konorski J. Conditioned Reflexes and Neuron Organisation. – Cambridge University Press, 1948.
13. Kosslyn SM, Ganis G, Thompson WL. Neural foundations of imagery. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(9):635-642. <https://doi.org/10.1038/35090055>
14. Kostandi M. Neuroplasticity. – M: Publishing group "Point", Alpina Publisher, 2017.
15. Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(3):179-193. <https://doi.org/10.1038/nrn1867>
16. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation a decade of progress? *Science*. 1999;285(5435):1870-1874. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1870>
17. Marrone DF, LeBoutillier JC, Petit TL. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus. *Brain Res*. 2004;1005(1-2):124-136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.041>
18. Meng FT, Zhao J, Ni RJ, Fang H, Zhang LF, Zhang Z, et al. Beneficial effects of enriched environment on behaviors were correlated with decreased estrogen and increased BDNF in the hippocampus of male mice. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(5):490-497.
19. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011;70(4):687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
20. Molholm S, Ritter W, Murray MM, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ. Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2002;14(1):115-128. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(02\)00066-6](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(02)00066-6)
21. Muresanu DE. Neurotrophic factors – from bed to bench in dementia treatment; a short overview of some original data. Second joint congress of GCNN and SSNN; 2009.
22. Muresanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):38-43. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.041>
23. Ozen I, Boix J, Paul G. Perivascular mesenchymal stem cells in the adult human brain: a future target for neuroregeneration? *Clin Transl Med*. 2012;1(1):30. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-30>
24. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
25. Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke*. 2012;43(10):2819-2828. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654228>
26. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*. 2001;21(17):6706-6717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-17-06706.2001>
27. Snyder JS, Cameron HA. Could adult hippocampal neurogenesis be relevant for human behavior? *Behav Brain Res*. 2012;227(2):384-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.024>
28. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476(7361):458-61. <https://doi.org/10.1038/nature10287>
29. Weder B, Knorr U, Herzog H, Nebeling B, Kleinschmidt A, Huang Y, et al. Tactile exploration of

shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET. *Brain*. 1994;117(3):593-605. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.593>

30. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain

in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol*. 1992;31(5):463-472.

<https://doi.org/10.1002/ana.410310502>

Сведения об авторах:

Батчаева Медина Магомедовна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 79064684714; e-mail: medina280900@icloud.com

Раевская Анастасия Игоревна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 79054633000; e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Вышлова Ирина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 79624001553; e-mail: irisha2801@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Статья поступила в редакцию 12.01.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 09.03.2022. The article was submitted 12.01.2022; approved after reviewing 14.02.2022; accepted for publication 09.03.2022.

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.323-007.61

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

А. В. Деньгина¹, В. А. Батурин²

¹ Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHRONIC ADENOIDITIS

Dengina A. V.¹, Baturin V. A.²

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Хронический аденоидит, являясь значимой проблемой современного здравоохранения, оказывает влияние на соматическое и функциональное развитие ребенка, качество жизни. В статье кратко изложены современные аспекты этиологии и патогенеза данной патологии. Особое внимание уделено вопросам лечения. Обоснована необходимость дальнейших исследований эффективности и безопасности применения глюкокортикоидов и ингибиторов лейкотриена у детей.

Ключевые слова: педиатрия, аденоидит, аденоиды, интраназальные глюкокортикоиды, ингибиторы лейкотриена.

Chronic adenoiditis, as a significant problem of modern healthcare, affects the somatic and functional development of the child, the quality of life. The article summarizes the modern aspects of the etiology and pathogenesis of this pathology. Special attention is paid to treatment issues. The necessity of further studies of the efficacy and safety of the use of glucocorticoids and leukotriene inhibitors in children is substantiated.

Keywords: pediatric, adenoiditis, adenoids, intranasal glucocorticoids, leukotriene inhibitors.

Для цитирования: Деньгина А. В., Батурин В. А. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):27-32.

For citation: Dengina A. V., Baturin V. A. ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHRONIC ADENOIDITIS. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):27-32.

Проблема аденоидита у детей является одним из наиболее актуальных вопросов современной оториноларингологии и педиатрии. Хронический аденоидит может служить «резервуаром бактерий» в верхних дыхательных путях, провоцируя развитие отитов, риносинуситов, острых и хронических тонзиллофарингитов, значительно снижая качество жизни.

Цель исследования – изучение этиологии, патогенеза и определения клинически и патофизиологически обоснованной тактики лечения данного заболевания.

В настоящее время хронический аденоидит (ХА) у детей является важной проблемой современного здравоохранения [12], продолжая лидировать среди инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей [3, 11]. Частота встречаемости в Российской Федерации составляет от 37 % до 50 % с ежегодным приростом заболеваемости [10]. Аденоидит и гипертрофия аденоидных вегетаций способствуют развитию отитов, риносинуситов, острых и хронических тонзиллофарингитов, затрудняет дыхание у детей, вызывает апноэ во время сна [2, 25, 36], часто приводит к необходимости проведения хирургических операций [2, 33], оказывая значительное влияние на соматическое и функциональное развитие ребенка, отражаясь на качестве жизни [30, 33, 35]. В этой связи изучение этиологии, патогенеза и методов лечения ХА становятся важными векторами развития оториноларингологии.

ХА рассматривают как хроническое полиэтиологическое заболевание с преобладающей симптоматикой постназального синдрома, в основе которого лежат воспалительные изменения в глоточной миндалине [8]. Понятие ХА имеет типизированный, обобщённый смысл, выражающий как нозологию, так и полисиндромное состояние, привлекающее общие диагностические критерии, но имеющее различия в этиологии и патогенезе. Неслучайно в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра отсутствует шифр ХА, а рассматриваемая патология относится к категории хронических болезней миндалин и аденоидов, маскирующих вариативные клинические, патогенетические подходы, что составляет определённые трудности для клинициста-оториноларинголога [11].

ХА не рассматривается как самостоятельное нозологическое образование, выделяется только гипертрофия аденоидных вегетаций или хронический риносинусит (при наличии воспалительных изменений в носоглотке), потому представляется правильным говорить о ХА при

условии, что клинические проявления заболевания сохраняются более 12 недель [8].

Развитие хронического персистирующего воспаления глоточной миндалины и, как следствие, ее гипертрофии, связаны с рядом условий: высокая нагрузка вирусными антигенами; бактериальная инфекция; аллергическая патология; плохая аэрация носоглотки (гипертрофия аденоидов, искривление носовой перегородки, вазомоторный ринит); иммунодефицитные состояния; хроническая вирусная инфекция (герпес-вирусы 1, 2, 6-го типов, аденовирусы); внутриклеточная инфекция респираторного тракта (хламидии, микоплазмы); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; воздействие техногенных факторов; неблагоприятная экологическая обстановка и др. [5, 11, 26].

Основной причиной воспалительного процесса в глоточной миндалине рассматривают воздействие вирусных и бактериальных возбудителей [15]. При проведении секвенирования 16S рРНК методом ПЦР для 67 образцов аденоидов обнаружили 3121 штамм различных бактерий [26]. Основным бактериальным патогеном при ХА считают золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), выделяемый с поверхности глоточной миндалины почти у 50 % детей, на долю пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) приходится 20 % случаев ХА [8]. Из вирусных агентов лидирующее место занимают риновирус (21 %) и аденовирус (12 %) [7]. Следует отметить, что присутствующие в аденоидах бактерии образует внеклеточные биопленки [14, 21, 34], представляющие собой мембраноподобное вещество, образованное полисахаридной матрицей, волокнистыми и протеолипидными белками, секретруемыми бактериями, повышающие их иммунную способность и устойчивость к антимикробным препаратам [21].

Патогенез ХА рассмотрен в Клинических рекомендациях 2021 года [9]: вирус повреждает реснитчатый эпителий на поверхности глоточной миндалины, формируя участки «облысения», более уязвимые для факторов адгезии вирусов и бактерий. При единичных воздействиях данные изменения являются обратимыми. Постепенно полностью восстанавливается структура реснитчатого эпителия. При частом воздействии вирусных агентов происходит нарушение регенеративных процессов слизистой оболочки с формированием переходного типа эпителия, увеличивается инфильтрация слизистой оболочки фагоцитами и лимфоцитами. В некоторых участках глоточной миндалины степень инфильтрации столь велика, что стира-

ются границы между эпителием и паренхимой миндалина. Повреждающаяся при этом базальная мембрана и собственный слой слизистой оболочки провоцирует выделение фибробластами трансформирующего фактора роста β , что приводит к гиперплазии ткани миндалина. Результатом действия некоторых вирусов, имеющих тропность к лимфоидной ткани (аденовирусы, герпес-вирусы), является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов. Следствием чего становится выраженная гипертрофия миндалин и лимфатических узлов.

При верификации ХА у детей общепринято и традиционно обращают на себя внимание следующие клинические проявления: длительный кашель, храп, гнусавость, лихорадка, ринорея, неприятный запах изо рта, затрудненное носовое дыхание, синдром обструктивного апноэ во сне, местные осложнения (отит, ринит, синусит, глазные инфекции) [32] и общие (снижение аппетита, быстрая утомляемость и общая слабость, беспокойный сон с ночными страхами, длительный субфебрилитет, головная боль, энурез) [11].

Оптимальная оценка гипертрофии аденоидов производится путем целенаправленного анамнеза и физического обследования, а также оценки аденоидов с помощью прямой визуализации [30]. Согласно данным литературы, назофарингоскопия является золотым стандартом в оценке гипертрофии аденоидов [16].

Вопрос лечения ХА достаточно сложен и нуждается в изучении в соответствии с комплексным учетом этиологии и патогенеза воспалительного процесса [17, 28, 35]. В случае стойкого хронического воспаления с периодами обострения и синдромом обструктивного апноэ во сне, а иногда и при гипоназальной речи, среднего отита, неправильного прикуса зубов, сердечно-легочных осложнений показано хирургическое иссечение пораженной лимфоидной ткани [28, 33]. Тем не менее, хирургическое лечение, при всем многообразии его видов, у детей младшего школьного и дошкольного возраста должно выполняться только при неэффективности нескольких курсов консервативной терапии [6].

Опыт консервативного лечения ХА показывает оправданность органосберегающей терапии глоточной миндалина как центрального органа мукозального иммунитета, и её роли в становлении иммунного статуса ребёнка [1, 12].

Лечение хронического рецидивирующего аденоидита многокомпонентно и включает: элиминационную, антимикробную, десенсибилизирующую, мукорегулирующую терапии, физиолечение [4]. Основным направлением современной фармакотерапии патологии носа, околоносовых пазух, носоглотки, полости уха, глотки, гортани считаются противовоспалительные препараты, наиболее сильными из которых являются топические глюкокортикостероиды (ГКС) [15, 20, 27]. Однако несмотря на

значительный клинический опыт применения топических ГКС в лечении не только аллергической, но и неаллергической воспалительной патологии носа и околоносовых пазух у детей и взрослых, нет официально зарегистрированных показаний к их применению при патологии носоглотки у детей, и лечащий врач не имеет право их назначать при лечении ХА [8]. В клинических рекомендациях по лечению гипертрофии аденоидов и миндалин 2021 года применение интраназальных ГКС (ИнГКС) рекомендованы только при сопутствующем аллергическом рините [9].

По данным зарубежных источников, неоспоримым преимуществом ИнГКС является их активное противовоспалительное местное действие, основанное на связывании внутриклеточного глюкокортикостероидного рецептора и его воздействии на ядерно-цитоплазматические факторы транскрипции, стабилизации клеточных мембран [24, 25, 29, 37]. ГКС подавляют экспрессию генов факторов, ответственных за генерацию и поддержку воспалительных процессов, выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также экспрессию адгезивных молекул [30].

Иностранные исследователи [18, 20, 24, 25, 29] отмечают, что ГКС используются не только при заболеваниях верхних дыхательных путей: аллергическом и неаллергическом рините, неаллергическом рините с синдромом эозинофилии, остром и хроническом риносинусите, с полипами носа и без них, но и при гипертрофии аденоидов. Так, в работе AJ Schupper, J. Nation, S. Pransky [30], H. Demirhan с соавторами [20] показано, что ИнГКС значительно уменьшают размер аденоидов и улучшают симптомы у пациентов с умеренной или тяжелой гипертрофией аденоидов.

Особое внимание исследователей направлено на фуруаты, т.к. их боковая цепь способствует липофильности молекул, позволяя легко усваиваться слизистыми оболочками, эпителием и фосфолипидами клеточных мембран [29]. Согласно проспективному рандомизированному двойному слепому интервенционному плацебо-контролируемому исследованию, проведенному R. Bhargava, A. Chakravarti [15] доказано, что местное применение мометазона фуurato (МФ) (в суточной дозе 200 мкг в течение 8 недель, затем – 200 мкг поочередно в течение 16 недель) в детской популяции демонстрирует значительную эффективность для лечения гипертрофии аденоидов: снижение оценки клинических симптомов на 89,8 %, степени обструкции – с 87 до 72 % ($p < 0,0001$), статистически значимое изменение показателей качества жизни (среднее повышение на 37,47 балла).

Показано значительное улучшение общих субъективных симптомов (заложенность носа, ринорея, кашель, храп), размера аденоидной ткани и показателей качества жизни при ис-

пользовании МФ по сравнению с плацебо у пациентов 12-18 лет с аденоидной гипертрофией [27, 37]. Кроме того, в мета-анализе восьми рандомизированных контролируемых исследований с использованием МФ при гипертрофии аденоидов было установлено, что данный ГКС связан со значительным улучшением степени обструкции носа ($0,8 \pm 0,5$ против $2,0 \pm 0,6$), снижением храпа ($0,3 \pm 0,4$ против $1,6 \pm 0,6$), обструктивного апноэ во сне ($0,6 \pm 0,3$ против $1,4 \pm 0,4$), общих назальных симптомов ($2,9 \pm 1,3$ против $6,9 \pm 1,5$) и процента пациентов с гипертрофией аденоидов (26 % против 92 %) [18].

Необходимо отметить, что безопасность препарата МФ, при местном применении, с соблюдением рекомендуемой дозы высока: исследования не выявляли побочных эффектов, в том числе, замедление скорости роста и подавление функции надпочечников [13, 15, 19]. Безопасность ФМ лучше всего документирована в группе детей дошкольного возраста, что повлияло на регистрацию и одобрение ФМ для длительного применения у пациентов с трех лет [24].

Особую группу препаратов для лечения ХА представляют средства, блокирующие лейкотриеновые рецепторы. Анализ зарубежных литературных источников показывает, что ингибиторы лейкотриена (такие как Монтелукаст, Зафирлукаст, Пранлукаст) патогенетически могут быть использованы в лечении аденоидальной гипертрофии, поскольку обнаружено большое количество лейкотриеновых рецепторов в миндалинах и аденоидах у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне [22, 23]. Умень-

шение размеров аденоидов у 76 % пациентов в результате применения Монтелукаста позволило предложить данный препарат в качестве приемлемой альтернативы хирургическому лечению [32].

Кроме того, в работе W Liu с соавторами [23] изучен клинический эффект назального спрея МФ в сочетании с Монтелукастом при лечении гипертрофии аденоидов у детей. Результаты исследования показали, что эффективность комплексного применения обоих препаратов составила 94,1 %, что статистически выше, чем в группе с монотерапией МФ (79,4 %, $P < 0,05$). Показатели качества жизни, сна, общего физического состояния были значительно улучшены, особенно в группе комплексной терапии.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ литературных источников показывает, что ХА является широко распространенной патологией верхних дыхательных путей. ГКС (в частности МФ) и ингибиторы лейкотриена (Монтелукаст) обладают хорошей эффективностью при лечении аденоидальной гипертрофии у некоторых пациентов. Однако в российских клинических рекомендациях указанные средства назначаются только при сопутствующей аллергической патологии. В этой связи четко прослеживается необходимость проведения плацебо-контролируемых исследований, направленных на оценку влияния эффективности и безопасности ГКС и ингибиторов лейкотриена у детей с ХА, не осложненного аллергией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Быкова ВП, Калинин ДВ. Состояние глоточной миндалины часто болеющих детей после местной иммуномодулирующей терапии. *Российская ринология*. 2011;19(3):4-10.
2. Геппе НА, Карнеева ОВ, Абдулкеримов ХТ, Архипов ВВ, Вавилова ВП, Гаращенко ТИ и др. Консенсус по затрудненному дыханию у детей. назальная обструкция – мультидисциплинарная проблема. Резолюция совета экспертов. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):149-160. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-6-149-160>
3. Гизингер ОА, Коркмазов МЮ, Щетинин СА. Анамнестические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология*. 2017;(3):24-29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>
4. Гизингер ОА, Щетинин СА, Карандашов ВИ, Баранов АВ, Карнова НВ, Завгородний ЕС. Клиническая и микробиологическая эффективность комплексной терапии на этапах профилактики и лечения обострений хронического аденоидита у детей с использованием лазера низкой интенсивности. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2018;(1):14-22.
5. Гизингер ОА, Летяева ОИ, Зиганшина ТА, Семёнова ИВ. Роль физиотерапевтических факторов в коррекции дисфункций факторов противомикробной защиты организма. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(4):9-13.
6. Карпова ЕП. Иммунопрофилактика обострений хронического аденоидита у детей. *Современная педиатрия*. 2009;(5):35.
7. Карпова ЕП, Бурлакова КЮ. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):40-43. <https://doi.org/10.17116/otorino20188306140>
8. Карпова ЕП, Харина ДВ. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):73-76. <https://doi.org/10.17116/otorino201681573-76>
9. Клинические рекомендации. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин, 2021. <http://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-gipertrofiia-adenoidov-gipertrofiia-nebnykh-mindalin/klinicheskie-rekomendatsii/>
10. Пальчун ВТ, Лучихин ЛА, Крюков АИ. Воспалительные заболевания глотки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

11. Терскова НВ. Хронический аденоидит. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;4:85-92.
12. Щетинин СА. Сравнительный анализ результатов комплексной терапии хронического аденоидита с применением модифицированных форм кислорода. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2017;4(1):44-53.
13. Aboud SK, Husain S, Gendeh BS. Comparison between endonasal endoscopic polyp size scores and quality of life outcome after optimal medical treatment. *Rhinology*. 2014;52(4):334-340. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.029>
14. Antos-Bielska M, Lau-Dworak M, Olszewska-Sosinska O, Zielnik-Jurkiewicz B, Trafny EA. Utility of antimicrobial susceptibility testing of multiple *Haemophilus influenzae* isolates from throat swabs of children with adenoid hypertrophy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(3):396-398. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.013>
15. Bhargava R, Chakravarti A. Role of mometasone furoate aqueous nasal spray for management of adenoidal hypertrophy in children. *J Laryngol Otol*. 2014;128(12):1060-1066. <https://doi.org/10.1017/S0022215114002503>
16. Bitar MA, Pusateri A, Pagella F, Fuleihan N. How frequent is adenoid obstruction? Impact on the diagnostic approach. *Pediatr Int*. 2009;51(4):478-483. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02787.x>
17. Brambilla I, Caimmi D, Caimmi S, Caimmi D, Caimmi S, Licari A, et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat*. 2014;27(3):346-352. <https://doi.org/10.1002/ca.22373>
18. Chohan A, Lal A, Chohan K, Chakravarti A, Gomber S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(10):1599-1608. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.07.009>
19. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):33-38. <https://doi.org/10.1111/pai.12032>
20. Demirhan H, Aksoy F, Ozturan O, Yildirim YS, Veyseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with "fluticasone propionate nasal drops". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(7):773-776. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.03.051>
21. Emaneini M, Khoramrooz SS, Shahsavan S, Dabiri H, Jabalameli F. Prevalence of Pantone-Valentine leucocidin and phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with adenoid hypertrophy. *Microb Pathog*. 2015;89:150-153. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.10.008>
22. Kar M, Altintoprak N, Muluk NB, Ulusoy S, Bafaqeh SA, Cingi C. Antileukotrienes in adenotonsillar hypertrophy: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(12):4111-4117. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-3983-8>
23. Liu W, Chen RJ. Clinical observation of mometasone furoate nasal spray combined with montelukast sodium in the treatment of adenoid hypertrophy in children. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(5):366-368. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.05.009>
24. Nowicka A, Samoliński B. Is the use of intranasal glucocorticosteroids (inGCSs) in children safe? *Otolaryngol Pol*. 2015;69(1):1-10. <https://doi.org/10.5604/00306657.1136130>
25. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>
26. Ren T, Glatt DU, Nguyen TN, Allen EK, Early SV, Sale M, et al. 16S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids. *Environ Microbiol*. 2013;15(2):535-547. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12000>
27. Rezende RM, Silveira F, Barbosa AP, Menezes UP, Ferriani V, Rezende P. Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(6):829-831. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.052>
28. Rosenfeld RM. Tonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing or recurrent throat infection in children: Summary of AHRA Comparative Effectiveness Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(1):5-6. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1849>
29. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol*. 2014;68(2):51-64. <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2013.12.003>
30. Schupper AJ, Nation J, Pransky S. Adenoidectomy in Children: What Is the Evidence and What Is its Role? *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018;6(1):64-73. <https://doi.org/10.1007/s40136-018-0190-8>
31. Shokouhi F, Meymaneh Jahromi A, Majidi MR, Salehi M. Montelukast in adenoid hypertrophy: its effect on size and symptoms. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(83):443-448.
32. Sushna M, Puja N, Ramesh P. Histopathological examination of routine tonsil or adenoid specimens in a tertiary care centre of Nepal: evaluation of its necessity and cost-benefit rate analysis. *Glob J Otolaryngol*. 2017;8(2):28-32. <https://doi.org/10.19080/GJO.2017.08.555733>
33. Torretta S, Rosazza C, Pace ME, Iofrida E, Marchisio P. Impact of adenotonsillectomy on pediatric quality of life: review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):107. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0424-2>
34. Trafny EA, Olszewska-Sosinska O, Antos-Bielska M, Kozłowska K, Stępińska M, Lau-Dworak M, et al. Carriage of antibiotic-resistant *Haemophilus influenzae* strains in children undergoing adenotonsillectomy. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(5-6):554-564. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.03.004>
35. Vintilescu ȘB, Ioniță E, Stepan AE, Simionescu CE, Matei M, Stepan MD, et al. Comparative clinicopathological aspects of chronic tonsillitis and adenoiditis in children. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):895-904. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.28>

36. Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res.*2020;48(11): 300060520971458. <https://doi.org/10.1177/0300060520971458>
37. Yilmaz HB, Celebi S, Sahin-Yilmaz A, Oysu C. The role of mometasone furoate nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the adolescents: a prospective, randomized, cross-over study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(10):2657-2661. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2364-9>

Сведения об авторах:

Деньгина Анжелика Валерьевна, врач-оториноларинголог ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; тел.: 8-928-327-10-69; e-mail: lika.dengina@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 8-961-465-01-67; e-mail: prof.baturin@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2022; одобрена после рецензирования 03.02.2022; принята к публикации 09.03.2022.
The article was submitted 10.01.2022; approved after reviewing 03.02.2022; accepted for publication 09.03.2022.

© Т. Р. Дудов, 2022
УДК 616.36-004.7.37-002

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Т. Р. Дудов

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
Российская Федерация

MATRIX METALLOPROTEINASE SYSTEM IN CHRONIC LIVER PATHOLOGY

Dudov T. R.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В статье представлен обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной роли системы матриксных металлопротеиназ в формировании и прогрессировании хронической патологии печени. Подробно описаны патогенетические звенья фиброгенеза. Описываются структурно-функциональные характеристики матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), их роль в развитии фиброза при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Дисбаланс между ММП и ТИМП приводит к чрезмерному синтезу и депонированию в пространстве Диссе компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Приведены результаты клинических исследований, демонстрирующих изменение содержания в крови ММП и ТИМП при хронической патологии печени, также ассоциацию их генетических полиморфизмов с развитием фиброза печени (ФП).

Ключевые слова: фиброз печени, фиброгенез, хронические заболевания печени, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, профиброгенные свойства, цирроз печени, хронический гепатит.

The article presents a review of modern Russian and foreign literature on the role of the matrix metalloproteinase system in the formation and progression of chronic liver pathology. The pathogenetic links of fibrogenesis are described in detail. The structural and functional characteristics of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), their role in the development of fibrosis in chronic liver diseases (CLD) are described. The imbalance between MMPs and TIMPs leads to excessive synthesis and deposition of extracellular matrix (ECM) components in the Disse space. The results of clinical studies demonstrating changes in the blood content of MMPs and TIMPs in chronic liver pathology, as well as the association of their genetic polymorphisms with the development of liver fibrosis (LF) are presented.

Keywords: liver fibrosis, fibrogenesis, chronic liver diseases, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, profibrogenic properties, liver cirrhosis, chronic hepatitis.

Для цитирования: Дудов Т. Р. СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ. *Вестник молодого ученого*. 2022;11(1):32-40.

For citation: Dudov T. R. MATRIX METALLOPROTEINASE SYSTEM IN CHRONIC LIVER PATHOLOGY. *Journal of young scientists*. 2022;11(1):32-40.

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются актуальной медико-социальной проблемой здравоохранения в мире [50]. По данным международной коллаборации ученых Global Burden of Disease, распространенность ХЗП в мире составила 1,5 миллиарда человек, а заболеваемость – 20,7 на 100000 населения [40]. Лидером по показателям смертности среди хронической печеночной патологии является цирроз печени (ЦП), который по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приводит к 2 миллионам смертей в год во всём мире [11]. ЦП занимает 11-ое место в статистике причин смертности в мире (4-ое – в Европе), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – 16-ое место, а вместе они составляют 3,5 % всех летальных случаев в мире. Среди постсоветских стран Россия занимает 4-ое место по смертности от ЦП, уступая Украине, Беларуси и Литве [11, 13, 50].

Таким образом, учитывая высокую распространенность, заболеваемость, смертность, поражение лиц трудоспособного возраста и раннюю инвалидизацию при ХЗП, актуальность проблемы не подлежит сомнению.

Известно, что темпы прогрессирования хронической патологии печени определяются степенью выраженности фиброза. ФП характеризуется избыточным накоплением в субэндотелиальном пространстве Диссе компонентов ВКМ [12, 13, 43]. В формировании и прогрессировании ФП задействованы различные медиаторы, в том числе семейство ММП и ТИМП [15]. ММП экспрессируются различными клетками, что обеспечивает их участие в ряде физиологических и патологических процессов, включая фиброгенез [7, 17]. Несмотря на неоднократные попытки определить значение ММП и ТИМП в формировании и прогрессировании хронической патологии печени, роль этих медиаторов в печеночном фиброгенезе до конца не определена, с учетом их возможного антифиброзного и профибротического эффектов [24]. Обсуждается их участие на различных стадиях патологии печени: повреждение, воспаление, фиброз, цирроз и гепатокарциногенез [23].

Фиброз печени – это универсальная каскадная патоморфологическая реакция, возникающая в результате множественных клеточно-молекулярных взаимодействий на фоне острого или хронического повреждения гепатоцитов, характеризующаяся избыточным накоплением в субэндотелиальном пространстве Диссе компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в результате сложного межклеточного взаимо-

действия посредством различных медиаторов и молекул и, как следствие, возникновение количественного и качественного дисбаланса между процессами фиброгенеза (образованием ЭЦМ) и фибролизиса (деградацией ЭЦМ) [6, 12, 13, 16, 25, 43, 57].

В физиологических условиях клетки Купфера через Toll-подобные рецепторы распознают патогены, воздействующие на печень, выступая в качестве первой линии защиты [51]. Однако, дальнейшее персистирующее повреждение печени различными агентами индуцирует процессы воспаления и окислительного стресса, течение которых патогенетически взаимосвязано и взаимоиницируемо. Воспалительный процесс в печени поддерживается активностью лейкоцитов, резидентных макрофагов (клеток Купфера), Т-клеточного иммунитета (CD4+ и CD8+ Т-клетки, реагирующие на внутриклеточные и внеклеточные антигены, соответственно), тромбоцитов [53]. Параллельно с воспалением запускается окислительный стресс – дисбаланс между образованием оксидантов и антиоксидантов, с преобладающим синтезом первых и недостаточным – вторых, происходящий вследствие подавления транспортировки цистеина – предшественника глутатиона (мощный антиоксидант), и ингибирования ферментов, участвующих в его синтезе. При этом индуцируется высвобождение ряда факторов (интерлейкинов, хемокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и др.), поддерживающих окислительный стресс и инициирующих фиброгенез [12, 34]. Основные группы оксидантов представлены активными формами кислорода (супероксид-радикал, перекись водорода, гидроксил-радикал, липид-перекисил, алкоксил-радикал), активными формами азота (нитроксид-радикал, нитропероксид), хлорноватистой кислотой [37]. Основными представителями антиоксидантов являются: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, система глутатиона (глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). Избыточное образование и накопление свободных радикалов на фоне антиоксидантной недостаточности оказывает следующие негативные воздействия на печень: разобщение процессов окисления и фосфорилирования, сопровождающееся митохондриальной дисфункцией, нарушением синтеза АТФ с энергодифицитом в клетках и нарушением их функций [36]; активация перекисного окисления липидов и белков, повреждение ДНК и клеточных мембран с нарушением осмотического градиента, ингибирующие процессы регенерации паренхимы и провоцирующие гибель клеток печени [42]. Окисленные липопротеиды

повреждают сосудистую стенку синусоидов, обуславливая эндотелиальную дисфункцию и нарушение микроциркуляции, прогрессирование гипоксии, которая является дополнительным стимулятором фиброгенеза [2]. Путем активации NOD-подобных рецепторов, NF- κ B клеток, инфламмасом, окислительный стресс способствует прогрессированию воспаления, инфильтрации иммунными клетками ткани печени [35]. Таким образом, замыкается порочный круг, в котором процессы воспаления и окислительного стресса взаимостимулируемы.

На фоне воспаления и окислительного стресса, происходит пролиферация, паракринная и аутокринная стимуляция звёздчатых клеток печени (ЗКП), играющих основную роль в фиброгенезе [2, 35].

В нормальной печеночной ткани, в неактивном состоянии, ЗКП (клетки Ито, клетки Купфера, стеллатоциты, жирозапасающие клетки) локализуются в пространстве Диссе, имеют специфический фенотип (округлая, слегка вытянутая неправильная форма, с отростками, проникающими между гепатоцитами, охватывающие синусоидный капилляр; крупное ядро, множество липидных включений, малое количество цитоплазмы, митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети), выполняют ряд важных функций (депонирование витамина А и липидов, регенераторная, синтетическая, регуляторная и др.) [5]. В ответ на паракринные стимулы профиброгенных факторов (интерлейкинов ИЛ – ИЛ-1 β , -2, -4, -6, -8, -12, -13, -15, -22, -33; хемокинов – CXCL4, CXCL9, CXCL11, CXCL12, моноцитарный хемотаксический белок MCP-1; факторов роста – трансформирующий фактор роста TGF- β 1, ростовые факторы тромбоцитарного происхождения PDGF-B, фактор некроза опухоли альфа TNF- α , васкулэндотелиальный фактор роста VEGF-A, эпидермальный фактор роста EGF, фактор роста соединительной ткани CTGF; тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2), выделяемых на фоне оксидативного стресса и воспаления активированными клетками иммунной системы и печени (гепатоциты, эндотелиоциты синусоидов, портальные фибробласты, макрофаги Купфера, эпителиальные клетки билиарных трактов, холангиоциты, тромбоциты натуральные клетки-киллеры) ЗКП претерпевают ряд трансформаций [4, 15, 31, 56]. Меняются фенотипические свойства этих клеток (приобретают вытянутую форму, уменьшается количество липидных включений, исчезают ретиноиды, происходит гиперплазия компонентов гранулярного эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи, снижается количество митохондрий и рибосом), возрастает пролиферативный, миграционный, сократительный, провоспалительный и профиброгенный (избыточный синтез профиброгенных молекул в сочетании с возрастающим количеством рецепторов на поверхности, чувствительных к ростовым

факторам) потенциалы [31, 45]. Таким образом, происходит трансформация в миофибробластоподобные клетки, осуществляют интенсивно синтезирующие ВКМ [32, 38, 58, 60]. Компоненты ЭЦМ, к которым относятся углеводбелковые комплексы (гликопротеины, протеогликаны, в том числе гликозаминогликаны – гиалуроновая кислота), структурные белки (коллаген I и III типа, коллаген базальной мембраны IV типа, эластин), неколлагеновые белки (фибронектин, ундулин, ламинин, тенасцин), в большом количестве накапливаются в пространстве Диссе, блокируя фенестры между эндотелиоцитами (дефенестрация), образуя базальную мембрану и нарушая ток крови к гепатоцитам, что приводит к нарушению их трофики и метаболизма и усугублению гипоксии, которая является мощным стимулом фиброгенеза [13, 55]. Данный барьер, возникающий между синусоидами и гепатоцитами, и вызывающий метаболические нарушения в клетках печени, обозначается термином «капилляризация синусоидов» [59]. Избыточное накопление белков ВКМ в пространстве Диссе приводит к увеличению плотности ткани печени. Кроме того, состав матрицы смещается от коллагена типа IV, протеогликана и ламинина к фибриллярным коллагенам I и III типа. Эти изменения служат механическими стимулами для активации ЗКП [18, 25]. Помимо профиброгенных факторов, активированными стеллатными клетками синтезируются антифиброгенные факторы, главными представителями которых являются ММП (ММП-1, -2, -8, -9, -12), участвующие в деградации компонентов ЭЦМ. Их влияния на матрицу регулируется, главным образом, действием тканевых ингибиторов (ТИМП-1, -2) [6, 21]. Некоторые ЗКП под воздействием профиброгенных факторов трансформируются в специфические клетки, отвечающие на стимулы апоптоза [3].

Биологические пути гибели клеток (апоптоз, некроптоз, аутофагия) влияют на фиброгенез и воспаление. Поврежденные гепатоциты подвергаются апоптозу или некроптозу, выделяя алармины (молекулы, высвобождаемые из некротических клеток), которые играют роль апоптотических тел, являющихся провоспалительными и профиброгенными стимулами для ЗКП, активируя их через Toll-подобные рецепторы. Продукты некроптоза дополнительно индуцируют иммунный ответ, стимулируя синтез некоторых цитокинов. Аутофагия – это метаболический процесс, при котором клетки деградируют свои компоненты под воздействием экзогенной стимуляции (например, на фоне гипоксии). Происходит деградация липидных включений, необходимых для энергообеспечения, что усугубляет фиброз [21, 51, 54].

Помимо стеллатоцитов, выраженными профиброгенными свойствами обладают активированные перипортальные и перибилиарные фибробласты, циркулирующие фиброциты костномозгового происхождения и фиброциты, образованные путем мезотелиально-, эндотелиально- и эпите-

лиально-мезенхимальной транзиции (перехода) [21, 25, 34]. Это происходит в результате активации и пролиферации перипортальных мезенхимальных клеток в перибилиарные фибробласты, которые приобретают мезенхимальный фенотип и паракринно стимулируются эпителиальными клетками посредством факторов роста (TGF- β 1, PDGF-B, EGF, IGF-II, FGF) [43].

Прогрессирование фиброза неизбежно приводит к формированию цирроза печени [13].

Матриксные металлопротеиназы – это семейство высокомолекулярных мультидоменных внеклеточных кальцийзависимых цинксодержащих эндопротеиназ, катализирующих гидролиз коллагена и других компонентов ЭЦМ [7, 19, 23]. Коллаген является основным структурным компонентом соединительной ткани, и его метаболизм является важным процессом в развитии, ремоделировании и репарации тканей различных органов [29].

Семейство ММП представлено 24 ферментами и подразделяется в зависимости от структурной и субстратной специфичности представителей на 6 групп: коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9), стромелизины (ММП-3, -10, -11), митрилизины (ММП-7, -26), ММП мембранного типа (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25), неклассифицированные ММП (ММП-12, -18/19, -20, -21, -23А, -23В, -27, -28) [1, 20, 49]. Каждая группа обладает тропностью к определенным субстратам, однако для последней – субстраты не полностью идентифицированы [1].

Все ММП обладают сходным молекулярным строением, представленным несколькими, как правило, 5-6 доменами [7]. В структуре ММП выделяют следующие домены: сигнальный домен (N-концевая последовательность) – пре-домен, состоящий из 18-20 аминокислотных остатков, который отсоединяется при активации фермента; пропептид, состоящий из около 80 аминокислотных остатков, включая остаток цистеина («цистеиновый переключатель»), который взаимодействует с ионом цинка, принадлежащим следующему домену (благодаря этой связи, вода не способна связаться с ионом цинка и фермент находится в неактивном состоянии); каталитический домен, состоящий из 170 аминокислот, координирует ион цинка путем связывания его с тремя остатками гистидина, как правило, содержит два иона цинка и, по меньшей мере, один ион кальция [17, 23]. Последний домен содержит стабилизирующую структуру – «метиониновую петлю», образующую 8 остатками метионина, которая обеспечивает правильное пространственное расположение активного центра вокруг иона цинка. Линкерный петлевой домен или линкерный пептид (шарнирная область) богат пролином, может включать в себя различные аминокислотные остатки, расположенные в произвольной последовательности, осуществляет роль связующего участка между каталитическим и гемопексиноподобным доменами [28, 29]. Гемопексиноподобный (гемопексиновый) домен содержит около 200 аминокислотных остатков, регулирует специфическое взаимодействие с субстратом и ингибиторами ММП. ММП-7, -26 и -23 не содержат шарнирную область и домен гемопексина [17, 29]. Трансмембранный домен имеется только у ММП мембранного типа [7].

Регулирование активности ММП – это многоуровневый (транскрипционный – генетический, посттранскрипционный, белковый), строго контролируемый процесс, и его нарушение приводит к изменению структурно-функциональной организации тканей [7, 20, 29]. Большинство ММП секретируются в неактивной форме – в виде пре-про-ферментов, которые активируются во внеклеточном пространстве (ММП-11 и -28 секретируются в активной форме) [1, 49]. Переход в активную форму может протекать как протеолитическим, так непротеолитическим путями. Из пре-про-ММП во время трансляции удаляется сигнальный пептид с образованием зимогена (про-ММП). Затем, под влиянием протеолитических ферментов (сериновые протеазы, эндопептидазы, фурин, плазмин и др.), происходит лизис «цистеинового переключателя» и отсоединение пропептида от каталитического домена, что приводит к связыванию молекулы воды, находящейся в пропептиде, с ионом цинка, и происходит катализ и расщепление субстрата, то есть ММП переходит в активную форму [1, 17].

ММП экспрессируются различными клетками (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, макрофаги, фибробласты, хондроциты, миоциты, эпителиальные клетки, синусоидальные эндотелиоциты, гепатоциты, клетки Купфера, опухолевые клетки), что обеспечивает их участие в ряде физиологических и патологических процессов [7, 17]. Среди вышеперечисленных клеток, основным источником ММП в печени являются активированные ЗКП [23].

ММП участвуют в важных клеточных процессах, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция, адгезия, апоптоз, васкуляризация тканей, регулируя, таким образом, гомеостаз и ремоделирование тканей [7, 23]. Они участвуют в эмбриогенезе, канцерогенезе (инвазия и миграция раковых клеток), апоптозе (проявляют как проапоптотическую, так и антиапоптотическую активность), ангиогенезе (деградация компонентов ВКМ базальной мембраны способствует миграции эндотелиальных клеток из существующих сосудов во вновь образованные), могут ингибировать процесс ангиогенеза путем высвобождения ангиостатина, вызванного расщеплением плазминогена [8, 17, 28, 29, 52]. Кроме того, некоторые ММП могут иметь функции, которые не зависят от их каталитической активности. Например, домен гемопексина ММП-12 обладает антимикробной активностью [8].

Благодаря своим универсальным функциям, ММП и их тканевые ингибиторы вовлечены в развитие и прогрессирование многих заболеваний

(фиброзных, воспалительных, аутоиммунных, онкологических, инфекционных) гастроэнтерологического, ревматологического, эндокринологического, сердечно-сосудистого, неврологического профилей [17, 23].

В рамках заболеваний печени наибольший интерес представляет влияние ММП на ЭЦМ. Наиболее важными и преобладающими структурными компонентами ВКМ печени являются: коллаген (I, III, IV и V типы, причем, коллаген I, III и V типов – это в основном интерстициальные белки ВКМ, тогда как коллаген IV в большей степени обнаруживается в базальных мембранах), протеогликаны, ламинин, фибронектин и другие матрицеллюлярные белки [10, 20]. Белки ВКМ печени в основном обнаруживаются в капсуле Глиссона, в субэндотелиальном пространстве Диссе, перипортально [20]. Наиболее важной функцией ВКМ является поддержание механических и биохимических свойств тканей, создание особой динамической физиологической микро-среды для нормального метаболизма клеток [23, 29]. Данный гомеостаз опосредуется путем участия ВКМ в регулировании клеточной дифференцировки, пролиферации, миграции, адгезии [20]. Таким образом, клеточно-матричные взаимодействия осуществляются посредством сложной рецепторной системы, в том числе, во взаимосвязи с различными факторами роста, цитокинами, гормонами и другими биологически активными молекулами [23].

Чрезмерный синтез компонентов ВКМ (особенно коллагена I, III и IV типа, фибронектина, ундулина, эластина, ламинина, гиалуронана и протеогликанов) приводит к развитию и прогрессированию фиброза печени [16, 24]. Было доказано, что содержание коллагена типа I играет ключевую роль в изменении плотности ткани печени [16].

Значительную роль в регуляции состава ЭЦМ печени, как в сторону чрезмерного синтеза (фиброгенез), так и в сторону выраженной деградации (фибролизис), играют ММП и их ингибиторы [49]. В нормальной печени ММП и их естественные тканевые ингибиторы, всегда находятся в динамическом балансе, регулируя уровень продукции компонентов ВКМ [16]. В активированных ЗКП повышена экспрессия ТИМП-1, которая приводит к ингибированию активности ММП, и, последующему накоплению компонентов ЭЦМ [23]. Однако, активированные стеллатоциты также могут способствовать регрессии фиброза через выпуск ВКМ-деградирующих протеаз [49].

Таким образом, роль ММП в фиброгенезе печени неоднозначна, и может проявляться как антифиброзным так и профибротическим потенциалом [24]. Они участвуют как в усилении, так и в ослаблении многих процессов, влияющих на фиброз, путем гидролиза цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии, мембранных белков и рецепторов, активируя или инактивируя их [7, 17, 24].

На сегодняшний день, известно, что ММП и ТИМП участвуют на разных стадиях заболеваний печени: повреждение печени, воспаление, фиброз, цирроз и гепатокарциногенез [23]. Приведем роль ММП в прогрессировании заболеваний печени. Воспаление печени индуцируется ММП-3, -8, -9, -10, -12, -13 и -14. Эти ММП участвуют в деградации ЭЦМ и высвобождении хемотаксических цитокинов, которые инициируют инфильтрацию и активацию макрофагов и лейкоцитов. ММП-7, -9, -10, -12, -16 и -19 участвуют в прогрессировании фиброза и ремоделировании ЭЦМ. В разрешении фиброза печени путем деградации ЭЦМ участвуют ММП-1, -2, -8 и -13 (косвенно также ММП-10 и -24). В развитии ГЦК участвуют ММП-2, -3, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -14, -16 и -28. Метастазирование ГЦК представляет собой сложный каскад событий, состоящий из эндотелиально-мезенхимального перехода, пролиферации (ММП-3, -9, -11 и -12), инвазии (ММП-2, -3, -8, -9, -10, -13, -14, -16 и -28), ангиогенеза (ММП-9 и -10), интравазации в кровотоки (ММП-2, -3, -7, -8, -9, -10, -11 и -14) и экстравазации в другие ткани (ММП-2, -3, -7, -9, -10, -11, -13, -14, -16 и -28) [20, 23, 24, 49].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ представляют собой группу белков, которые обратимо связываются с ММП в стехиометрическом соотношении 1:1 и подавляют их активность [9, 20]. Из семейства ТИМП в настоящее время идентифицировано 4 белка (ТИМП-1, -2, -3, -4), способных регулировать протеолитическую активность ММП в тканях [20]. Структурно ТИМП представлены двумя доменами, связанными между собой дисульфидными связями. На N-концевом домене имеется остаток цистеина, который связывается с активным цинксодержащим центром ММП и опосредует свою ингибирующую функцию [1]. В настоящее время поддерживается концепция дихотомической роли ТИМП в ремоделировании ВКМ. Хотя все четыре ТИМП связываются с большинством ММП, их ингибирующая способность носит избирательный характер по отношению к каждой ММП. Например, ТИМП-1 предпочтительно связывает и ингибирует ММП-1 и -9, а ТИМП-2 ингибирует ММП-2. Эти характеристики приводят к функциональным различиям между ТИМП. Наименее изученным в плане ингибирования протеолиза компонентов ВКМ является ТИМП-4 [9, 27].

Изучению биологической роли ММП и их тканевых ингибиторов посвящено немало работ отечественных и зарубежных авторов. Попытки определения семейства ММП как новых диагностических маркеров фиброза и перспективных терапевтических мишеней заболеваний печени продолжаются и по сегодняшний день [7, 48].

Для изучения роли ММП и их ингибиторов в печеночном фиброгенезе стремились экспериментальные модели, созданные при помощи введения химических токсинов (четырёххлористый углерод, тиоацетамид и др.) или путем

перевязки желчных протоков для достижения гепатоцеллюлярного повреждения и индукции фиброза [24]. На экспериментальной модели фиброза печени у крыс с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) было продемонстрировано снижение выраженности фиброза на фоне спровоцированной сверхэкспрессии ММП-1, который гидролизует преимущественно коллагены I и III типов [23, 49]. Данные наблюдения указывают на антифиброзную активность данного фермента. Таким образом, дисбаланс между ММП-1 и ТИМП-1 в пользу превалирования активности второго является важным механизмом прогрессирования фиброза печени [19]. Антифиброзные свойства ММП-2, опосредованные ингибированием экспрессии коллагена I типа активированными ЗКП у мышей, экспериментально продемонстрированы Radbill с соисследователями. Onozuka и соисследователи показали, что дефицит ММП-2 у мышей ускоряет индуцированный токсинами и холестазаом ФП. Наконец, Cursio и его коллеги изучили профиль различных ММП, среди которых ММП-2 был вовлечен в инициацию, прогрессирование и разрешение индуцированного фиброза, что было позже дополнительно подтверждено Kato [23]. Сверхэкспрессия ММП-8 снижала фиброз печени в экспериментальной модели, тогда как ММП-7, напротив, маркировала прогрессирование фиброза [49]. Кроме того, среди всего семейства, ММП-7 имеет выраженную способность разрушать связанный эластин, обнаруженный в соединительной ткани стенки кровеносных сосудов [23]. Высвобождаемый макрофагами, ММП-8 играет большую роль в активации ЗКП и активации миофибробластоподобных клеток посредством Erk-опосредованного пути, приводящего к ФП. Таким образом, есть предположения, что ММП-8 может быть использован в качестве терапевтической мишени при ФП [41]. В экспериментальной модели фиброза у мышей была показана антифибротическая роль ММП-12, регулирующего деградацию эластина. У мышей с подавлением активности ММП-12 происходило накопление избыточное эластина, что вело к прогрессированию фиброза [44]. ММП-14 способствуют фибролизису, активирует ММП-2 и -13 [23, 49]. Дефицит ММП-19 оказывает стимулирующее влияние на развитие ФП за счет уменьшения физиологических замен внеклеточного матрикса с фиброзными отложениями в начале повреждения, что приводит к последующим изменениям TGF- β и IGF-1 сигнальных путей [30]. При зимографии, в гепатоцитах фиброзной печени человека и мыши экспрессия и активность ряда ММП (ММП-2, -9, -13 и -14) увеличивалась и положительно коррелировали с тяжестью фиброза [14].

В различных исследованиях установлена взаимосвязь содержания в крови ММП и их ингибиторов с фиброзом при хронических заболеваниях печени. Так, повышенное содержание

в сыворотке ММП-2 и корреляция его уровня с тяжестью течения определяется при хронических вирусных гепатитах, алкогольном циррозе печени (АЦП), ГЦК [23]. В исследовании Prysztura A. и соавт. сывороточные концентрации ММП-2, -8, -9 были значительно выше у пациентов с АЦП по сравнению с контрольной группой. Также отмечено, что концентрации ММП-8 и -9 в сыворотке крови были существенно повышены у пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью, в то время как ММП-2 – при всех классах. Авторы данного исследования допускают возможным использовать данные показатели в диагностике АЦП [46]. Этим же автором проведено аналогичное исследование, в котором изучалась диагностическая значимость ММП-1 и -13 у больных алкогольной болезнью печени (АБП) и у здоровых лиц не имело существенных различий. Напротив, сывороточная концентрация в крови ММП-13 у больных АЦП была значительно выше по сравнению со здоровыми лицами [47].

Повышенное содержание ММП-3 наблюдается при гепатитах различной этиологии, ГЦК, а полиморфизм гена ММП-3 ассоциирован с прогрессированием ФП и с ухудшением прогноза при ГЦК [23, 49]. Помимо своей гидролитической активности, ММП-3 способна активировать другие ММП (ММП-1 и -9) и, по-видимому, участвует на ранних стадиях фиброза [23]. Сверхэкспрессия ММП-10 прослеживается при ГЦК [49].

ММП-9 обладает двойственной ролью в фиброгенезе [49]. Концентрация в сыворотке крови ММП-9 значительно увеличивается при острой печеночной недостаточности, а ингибирование ММП-9 уменьшает выраженность печеночной энцефалопатии и снижает летальные случаи [26]. Повышенная сывороточная концентрация ММП-9 связана с плохим прогнозом ГЦК. Концентрация ММП-10 возрастает при острым поражении печени, циррозе и ГЦК [23]. Фибролитическая роль ММП-9, продуцируемой клетками Купфера, была продемонстрирована в исследовании Feng M. [22].

Уровень в сыворотке ММП-12 повышается при ЦП и ГЦК. Данная протеиназа регулирует деградацию эластина при фиброзе, подавляет другие ММП (ММП-2, -9 и -13). Установлено, что у больных ГЦК уровни ММП-13 в крови повышены и положительно коррелируют с прогрессированием заболевания и ранним метастазированием [23]. Установлено увеличение в плазме крови уровня ММП-1, -2 и -9 у пациентов с ХВГС. В ходе исследования обнаружено, что концентрация ММП-9 в плазме значительно увеличилась при коинфекции ВИЧ / ХВГС по сравнению с моноинфицированными ХВГС. Также, обнаружено увеличение уровней ТИМП-1 и ТИМП-2 как при коинфекции ВИЧ / ХВГС, так при моноинфекции ХВГС. Уровни ТИМП-1 в плазме крови коррелировали со степенью ФП [33].

С помощью зимографии установлена повышенная активность ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ХВГС. Вследствие этого, комплекс ММП-9 / ТИМП-1 рассмотрен авторами как биомаркер прогрессирующего фиброгенеза [39].

Совсем немногочисленны работы, посвященные ассоциации генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с развитием и прогрессированием хронической патологии. Известно, что носительство определенных полиморфизмов генов ММП и ТИМП основывает генетическую предрасположенность к заболеваниям печени, связанным с дисбалансом активности ММП и ТИМП [7]. Ген ТИМП-1 расположен на хромосоме X (Xp11) и имеет несколько полиморфизмов. Ген ТИМП-2 расположен в 17q25. Yuichiro Ikebuchi и соавт. продемонстрировали, что генотипы ТИМП-1 372 T/C и ТИМП-2 418 G/C способствуют более быстрому прогрессированию ФП при ХВГС [27].

Заключение. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования системы ММП и

ТИМП в аспекте заболеваний печени, сохраняются противоречия влияния их на фиброгенез и воспаление.

Широко изучается ассоциация генетических полиморфизмов матриксных ММП и их ингибиторов с различными заболеваниями, однако нет убедительных данных за их связь с развитием и прогрессированием хронической патологии печени.

Вышеизложенные положения указывают на необходимость более детального изучения клинко-патогенетического и прогностического значения системы ММП и их ингибиторов в формировании и прогрессировании ХЗП, что позволит расширить возможности неинвазивной диагностики ФП, создать новые предикторные модели неблагоприятного прогноза заболевания и алгоритмы обследования и ведения больных.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Григоркевич ОС, Мокров ГВ, Косова ЛЮ. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;2:3-16.
2. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Хронические заболевания печени и оксидативный стресс. *Здоровье Украины*. 2015;2(1):1-3.
3. Мехтиев СН, Степаненко ВВ, Зиновьева ЕН, Мехтиева ОА. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека*. 2014;6:80-87.
4. Мусин АГ, Муталова ЭГ, Нигматуллина АЭ, Константинова ЕЕ, Мусина ФС, Насибуллин ИМ. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(3):95-99.
5. Цыркунов ВМ, Андреев ВП, Кравчук РИ, Кондратович ИА. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки итo. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;4(56):91-99.
6. Цыркунов ВМ, Прокопчик НИ, Андреев ВП, Кравчук РИ, Черняк СА. Клиническая морфология печени: фиброз. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2018;1:39-51.
7. Шадрина АС, Плиева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МЛ, Чанг ВЛ, и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266-279. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
8. Apte SS, Parks WC. Metalloproteinases: a parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biology*. 2015;44-46:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.04.005>
9. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biology*. 2015;44-46:247-254. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.005>
10. Arteel GE, Naba A. The liver matrixome – looking beyond collagens. *JHEP Reports*. 2020;2(4):100115. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100115>
11. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019;70:151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
12. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(1):14-21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>
13. Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;1(121):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>
14. Calabro SR, Maczurek AE, Morgan AJ, Tu T, Victoria W, Wen VW, et al. Hepatocyte Produced Matrix Metalloproteinases Are Regulated by CD147 in Liver Fibrogenesis. *PLOS ONE*. 2014;9(7):e90571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090571>
15. Cannito S, Novo E, Parola M. Therapeutic profibrogenic signaling pathways in fibroblasts. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;1(121):57-84. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.017>
16. Chen G, Xia B, Fu Q, Huang X, Wang F, Chen Z, et al. Matrix mechanics as regulatory factors and therapeutic targets in hepatic fibrosis. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(12):2509-2521. <https://doi.org/10.7150/ijbs.37500>
17. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2018;147:1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
18. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker N. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis—Updated 2019. *Cells*. 2019;8(11):1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>

19. Du C, Jiang M, Wei X, Qin J, Xu H, Wang Y, et al. Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCL4-induced liver fibrosis in rats. *International journal of molecular medicine*. 2018;4(6):3175-3184. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3516>
20. Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito AJ, et al. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biology*. 2015;44-46:146-156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
21. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(23):7260-7276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7260>
22. Feng M, Ding J, Wang M, Zhang J, Zhu X, Guan W, et al. Kupffer-derived matrix metalloproteinase-9 contributes to liver fibrosis resolution. *International Journal of Biological Sciences*. 2018;14(9):1033-1040. <https://doi.org/10.7150/ijbs.25589>
23. Geervliet E, Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9(5):1212. <https://doi.org/10.3390/cells9051212>
24. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Disease Models & Mechanisms*. 2014;7(2):193-203. <https://doi.org/10.1242/dmm.012062>
25. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;1(121):27-42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>
26. Hori TS, Walden LB, Chen F, Baine AT, Hata T, Kogure T, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a therapeutic target for the progression of fulminant liver failure with hepatic encephalopathy: A pilot study in mice. *Hepatology Research*. 2014;44(6):651-662. <https://doi.org/10.1111/hepr.12161>
27. Ikebuchi Y, Ishida C, Okamoto K, Murawaki Y, et al. Association of TIMP-1 and TIMP-2 Gene Polymorphisms with Progression of Liver Fibrosis in Patients with Type C Chronic Liver Disease. *Biochemical Genetics*. 2013;51(7-8):564-574. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(11\)60336-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(11)60336-X)
28. Itoh Y. Membrane-type matrix metalloproteinases: Their functions and regulations. *Matrix Biology*. 2015;44-46:207-223. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.004>
29. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016;31(S1):177-183. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1161620>
30. Jirouskova M, Zbodakova O, Gregor M, Chalupsky K, Sarnova L, Hajdich M, et al. Hepatoprotective Effect of MMP-19 Deficiency in a Mouse Model of Chronic Liver Fibrosis. *PLOS ONE*. 2012;7(10):e46271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046271>
31. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):55-64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
32. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(5):306-321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>
33. Latronico T, Mascia C, Pati I, Zuccala P, Mengoni F, Marocco R, et al. Liver Fibrosis in HCV Monoinfected and HIV/HCV Coinfected Patients: Dysregulation of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Their Tissue Inhibitors TIMPs and Effect of HCV Protease Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):455-467. <https://doi.org/10.3390/ijms17040455>
34. Li D, He L, Guo H, Chen H, Shan H. Targeting activated hepatic stellate cells (aHSCs) for liver fibrosis imaging. *EJNMMI Research*. 2015;5(1):71-81. <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0151-x>
35. Li S, Hong M, Tan H, Wang N, Feng Y, et al. Insights into the role and interdependence of oxidative stress and inflammation in liver diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;4234061:1-21. <https://doi.org/10.1155/2016/4234061>
36. Li S, Tan H, Wang N, Zhang Z, Lao L, Wong C, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Molecular sciences*. 2015;16(11):26087-26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
37. Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, Hu L, Shang P. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;3150145:16. <https://doi.org/10.1155/2019/3150145>
38. Martínez-Esparza M, Tristán-Manzano M, Ruiz-Alcaraz AJ, García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(41):11522 – 11541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11522>
39. Medeiros T, Saraiva GN, Moraes LA, Gomes AC, Leite PE, Esberard EB, et al. Liver fibrosis improvement in chronic hepatitis C after direct acting-antivirals is accompanied by reduced profibrogenic biomarkers—a role for MMP-9/TIMP-1. *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(10):1170-1177. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.004>
40. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(12):2650-2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
41. Naim A, Pan Q, Baig MS. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Liver Diseases. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2017;7(4):367-372. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.09.004>
42. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2014;1840(2):809-817. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.020>
43. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018;65:37-55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
44. Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VC, et al. Elastin Accumulation Is Regulated at the Level of Degradation by Macrophage Metalloelastase

- (MMP-12) During Experimental Liver Fibrosis. *Hepatology*. 2012;55(6):1965-1975. <https://doi.org/10.1002/hep.25567>
45. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):181-194. <https://doi.org/10.1038/nri3623>
 46. Prystupa A, Boguszevska-Czubara A, Bojarska-Junak A, Toruń-Jurkowska A, Roliński J, Załuska W, et al. Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015;22(2):325-328. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152088>
 47. Prystupa A, Szpetnar M, Boguszevska-Czubara A, Grzybowski A, Sak J, Załuska W. Activity of MMP1 and MMP13 and Amino Acid Metabolism in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1008-1014. <https://doi.org/10.12659/MSM.892312>
 48. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68-69:452-462. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.011>
 49. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biology*. 2018;68-69:463-473. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.012>
 50. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
 51. Roh YS, Zhang B, Loomba R, Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *American journal of physiology-Gastrointestinal and liver physiology*. 2015;309(1):30-41. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00031.2015>
 52. Scheau C, Badarau IA, Costache R, Caruntu C, Mihai GL, Didilescu AC, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma. *Analytical Cellular Pathology*. 2019;9423907:10. <https://doi.org/10.1155/2019/9423907>
 53. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASN. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(6):349-364. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>
 54. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(12):738-752. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0065-y>
 55. Sterzer V, Alsamman M, Bretag T, Scholten D. EMT in Liver Fibrosis. *Current Pathobiology Reports*. 2014;2:201-207. <https://doi.org/10.1007/s40139-014-0056-9>
 56. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2017;66(6):1300-1312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.026>
 57. Toosi AEK. Liver fibrosis: causes and methods of assessment, a review. *Romanian journal of internal medicine*. 2015;53(4):304-314. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0039>
 58. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(7):397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
 59. Xu M, Wang X, Zou Y, Zhong Y. Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. *BioScience Trends*. 2017;11(2):163-168. <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01007>
 60. Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(48):10512-10522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10512>

Сведения об авторах:

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89288102027; e-mail: timur222123@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.2022; одобрена после рецензирования 15.02.2022; принята к публикации 14.03.2022. The article was submitted 29.01.2022; approved after reviewing 15.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ПОСТКОВИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА

Т. А. Дотдаева, В. А. Батурич

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
Российская Федерация

POSTCOVID LUNG AND HEART LESIONS

Dotdaeva T. A., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

В данном обзоре рассмотрены механизмы формирования постковидных поражений легких и сердца, а также возможные варианты медикаментозного лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, постковидное поражение, фиброз, TGF- β , пирфенидон, нинтеданиб, бовгиалуронидаза азоксимер, спиронолактон.

This review discusses the mechanisms of the post-COVID lesions of the lungs and heart formation, as well as possible options for treatment.

Keywords: SARS-CoV-2, post-COVID lesion, fibrosis, TGF- β , pirfenidone, nintedanib, bovyhialuronidase azoximer, spironolactone.

Для цитирования: Дотдаева Т. А., Батурич В. А. ПОСТКОВИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА. *Вестник молодого ученого.* 2022;11(1):41-48.

For citation: Dotdaeva T. A., Baturin V. A. POSTCOVID LUNG AND HEART LESIONS. *Journal of young scientists.* 2022;11(1):41-48.

На пути становления человека инфекционные агенты были и остаются частью этого процесса. Вместе с эволюцией человечества изменения претерпевают не только люди, но и возбудители инфекционных заболеваний. Мутации патогенов, загрязнение окружающей среды, потепление климата, рост численности населения и его миграция, высокий спрос и незаконная продажа диких животных приводят к различным чрезвычайным ситуациям общемирового масштаба [25, 37, 40, 53].

В декабре 2019 года в китайской провинции Хубэй г. Ухань врачи столкнулись с пневмонией неизвестной этиологии. Полногеномный анализ, проведенный китайскими учеными, позволил идентифицировать возбудителя этой пневмонии – им оказался новый штамм коронавируса – 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) [15, 52]. 6 марта 2020 г. ВОЗ объявила об пандемии новой коронавирусной инфекции [49]. Следует отметить, что это первая пандемия за последние 100 лет [7] и третья эпидемия коронавирусной болезни с начала 21-го века [2].

Изначально коронавирусы не считались высокопатогенными и их пассировали на волон-

терах. До начала 21 века коронавирусы рассматривались исключительно как ветеринарные патогены и не представляли опасности для общества [30]. Но учитывая сложившуюся ситуацию и уже третью эпидемию коронавирусной болезни за последние 17 лет [2], можно сделать вывод о стремительном темпе спонтанных мутаций коронавирусов, ведь за полвека с небольшим они из безобидных форм жизни превратились в серьезную угрозу для человечества.

Возбудитель новой коронавирусной болезни SARS-CoV-2 – оболочечный вирус, представленный одноцепочной нитью РНК+ и структурными белками: N, E, M, S [7, 45, 56, 59, 63].

В сборке вируса, репликации и клеточном ответе макроорганизма на вирусную инфекцию, а также в стабилизации структуры генома участвует белок N с РНК+ нитью. Оболочечный белок E – это богатый валином и лейцином гидропатический трансмембранный белок, отвечающий за вирусную сборку и выход вируса из клетки. M – мембранный протеин ответствен за форму вириона [49]. Основной интерес представляет S- белок (spike – шип), состоящий из 2-х субъединиц: S1 и S2 [34, 36, 37, 45,

55]. Субъединица S1, связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2) с помощью своего рецепторно-связывающего домена (receptor-binding domain – RBD-S1), а за слияние вируса с клеточной мембраной отвечает субъединица S2 [8, 16, 33, 39, 57, 59]. Активация S белка с последующим связыванием с рецепторами ACE2 возможно только при участии трансмембранной сериновой протеазы II типа (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2) [3, 4, 10, 20, 29, 48, 49]. Кроме того, у SARS-CoV-2 имеется участок расщепления фурином на стыке S1/S2 субъединиц, который допускает опосредованное фурином расщепление двух субъединиц S-белка и позволяет RBD специфически связываться с рецептором ACE2 и облегчать слияние клеток-хозяев и последующее проникновение вируса в клетки дыхательных путей хозяина [3, 49, 55].

По данным зарубежных ученых SARS-CoV-2 имеет более 20 белков, которые выполняют различные функции: подавление врожденного иммунного ответа хозяина, увеличение выработки провоспалительных хемокинов, участвуют в вирус-индуцированном апоптозе. Тем не менее, основная роль отводится S-белку, который играет наиболее важную роль в патогенезе COVID-19 [49].

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 приводит к развитию ряда патологических процессов. Прежде всего это нарушение в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с дальнейшей активации пути ACE-АП II-AT1R, что ведет к острому повреждению легких [11]. ACE2 – это трансмембранный гликопротеин I типа, содержащий два домена: N-концевой пептидный и C-концевой цитоплазматический. ACE2 является мощным ингибитором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Ангиотензиноген синтезируется в печени, затем под действием ренина преобразуется в АП I, а после при участии ACE – в АП II. АП II через АГ I R проявляет вазоконстриктивный и пролиферативный эффекты, а также провоспалительное действие, задержку натрия, повышает активность симпатической нервной системы. Кроме того, АП II способствует развитию фиброза за счет активации гена коллагена I посредством митоген-активируемых протеинкиназ и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) [48]. ACE2, в свою очередь, является контррегулятором ACE-АП II-AT1R – пути. ACE2 метаболизует АП I в неактивный Ag1-9, который после превращается в Ag1-7 при участии ACE, а АП II в Ag1-7, который связываясь с Mas-рецепторами вызывает вазодилатацию, антипролиферативный, антиоксидантный, натрийуретический и противовоспалительный эффекты [1, 4, 11, 28, 44].

Другой механизм связан с непосредственно иммунным ответом организма-хозяина. На начальном этапе, после проникновения вируса происходит распознавание Toll-подобными

(Toll-like receptor – TLR) рецепторами, относящимися к семейству образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors – PRR) [3, 17], а именно TLR2, TLR3, TLR4 [1]. TLR4 передает информацию транскрипционному ядерному фактору NB- κ через MyD88-зависимый сигнальный путь с последующей активацией выработки провоспалительных цитокинов. Под влиянием TLR2 и TLR4 запускается синтез про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF β , CCL альвеолярными макрофагами, а затем, при активации инфлам-масом – активного IL-1 β . TLR3 является триггером продукции IFN типа I [1]. Провоспалительные цитокины и хемокины привлекают к месту повреждения иммунокомпетентные клетки и полиморфноядерные лейкоциты [3]. Иммунокомпетентные клетки, а именно CD4+ T-клетки дифференцируются в клетки Th и секретируют IL-6, ИНФ- γ , GM-CSF и другие провоспалительные цитокины. GM-CSF может активировать моноциты с последующим выделением еще большего количества IL-6. В эксперименте на мышах доказано повышение уровня IL-6 [57].

Наличие высоких концентраций IL-6 в сыворотке крови, свидетельствуют о существенном значении этого цитокина в механизмах развития новой коронавирусной инфекции [24]. По данным исследования существует корреляционная связь между уровнем IL-6 и риском летального исхода [10]. Также китайские ученые показали высокие значения IL-6, ФНО- α , IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IR-10, MCP1, MIP-1 α у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [17]. Под воздействием лейкоцитов синтезируются активные формы кислорода и оксида азота, что приводит к повреждению альвеолярно-капиллярного барьера, а также апоптоз, вызванный макрофагами. Кроме того, усиливается явление воспаления и развивается отек лёгких за счет мобилизации нейтрофилов. Помимо этого, нейтрофилы также синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, и привлекают моноциты.

Увеличение площади повреждения легких приводит к выработке цитокинов и некоторых факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), интерлейкин-1b (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) [47]. В конце концов формируется замкнутый круг: продуцирование провоспалительными цитокинами/хемокинами иммунных клеток в очаге воспаления ведет к синтезу последними новой порции цитокинов/хемокинов.

Последствия репликации вируса, т.е. дисрегуляция РААС с повышением концентрации АП II и активацией рецептора АГ I α в легких [15] и избыточное высвобождение цитокинов, приводят к респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), нарушению функции пневмоцитов 2 типа, за которым следует апоптоз ACE, экссудация, де-

скамация пневмоцитов и образование гиалиновых мембран с характерными проявлениями диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [17, 62]. При ДАП происходит вовлечение в процесс всех слоев альвеолярно-капиллярной мембраны. Разрушение эндотелия легочных капилляров и базальной мембраны ведет к повреждению капиллярной базальной мембраны капилляров и выходу геморрагического экссудата в просвет альвеол и интерстициальное пространство и развитию тромбоза мелких легочных сосудов [28].

Помимо ОРДС и цитокинового шторма возможно развитие поражения сердца воспалительного характера [19]. По данным китайских ученых у 5 из первых 41 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 произошло повреждение миокарда, сопровождаемое резким повышением концентрации тропонина I [1]. Связь острого поражения миокарда при новой коронавирусной инфекции с выраженным воспалением и кардиальной дисфункцией подтверждают высокие уровни IL-6, С-реактивного белка, NT-proBNP и D-димера [4]. Также описаны случаи развития фульминантного миокардита с высокой вирусной нагрузкой [4]. Механизмы развития повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции различны: непосредственное повреждение вирусом SARS-CoV-2 миокарда вследствие связывания с ACE2 рецепторами, повреждение цитокинами, эндотелиальная дисфункция, а также гипоксические изменения кардиомиоцитов [1, 4, 19]. Кроме того, повреждение миокарда у переболевших пациентов связано с применением кардиотоксичных препаратов: азитромицин, гидроксихлорохин, хлорохин, тоцилизумаб [13].

Вполне вероятно, что поражение миокарда у пациентов с COVID-19, может быть инициатором последующего фиброза [50]. Повреждение миокарда наблюдается у 20-30 % пациентов, выздоровевших после COVID-19, и является причиной смерти в 40 % смертей [41]. В исследовании, проводившемся через 2-3 месяца после острой фазы новой коронавирусной инфекции участвовало 100 пациентов. У 78 % выявлено устойчивое поражение сердца, у 60 % – продолжающиеся острые проявления воспаления в миокарде. Это не зависело от тяжести и общего течения заболевания [54].

Согласно данным исследования 139 медицинских работников с подтвержденным COVID-19 через 10 недель после заражения при МРТ также были выявлены различные изменения сердца. Средний возраст составлял 52 года, 72 % – женщины и 16 % были госпитализированы с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Изолированный перикардит был диагностирован у 4 %, миоперикардит – у 11 %, изолированный миокардит у 26 % участников [38].

В Китае было проведено когортное 6-ти месячное исследование 1733 пациентов с подвер-

женным COVID-19, выписанных из больницы. Средний возраст 57 лет, 52 % составляли мужчины.

Пациенты с тяжелой формой заболевания имели нарушение диффузионной способности легких, а изменения на КТ органов грудной полости были характерны для легочных интерстициальных поражений и представлены уплотнением легочной ткани по типу «матового стекла» и ретикулярным паттерном [44].

В другом исследовании после 3-х месячного наблюдения у 64 % пациентов выявлен постковидный синдром, проявляющийся у 71 % – рентгенологическими изменениями в легких, у 25 % – снижением диффузионной ёмкости легких [64]. Последствием перенесенной коронавирусной инфекции является развитие постковидного синдрома, в частности – формирование фиброзных изменений. Следует отметить, что постковидный синдром может возникать вне зависимости от того в какой форме человек перенес COVID-19 [31]. Пациенты, выжившие после коронавирусной болезни, могут умереть от прогрессирующего фиброза лёгких или миокарда [17, 43].

Фиброз – это процесс, характеризующийся превалированием синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, приводящий к накоплению избытка волокон [14, 21]. Фиброз миокарда – это чаще необратимый процесс, который является следствием хронической болезни сердца, воспалительных заболеваний миокарда (миокардит), сахарного диабета [9, 14]. Различают заместительный (очаговый) и реактивный (диффузный) фиброз. Фиброз, сопровождающийся замещением погибших кардиомиоцитов с формированием рубца – заместительный. Реактивный или диффузный фиброз характеризуется пролиферацией фибробластов, дифференцировкой их в миофибробласты и накоплением белков межклеточного пространства (коллагена, фибронектина) в периваскулярном пространстве, окружающем пучки сердечной мышцы [14, 21, 27]. Процесс формирования фиброза включает ряд механизмов: перенесенный воспалительный процесс (миокардит), гиперактивация РААС с отрицательными эффектами избыточного образования ангиотензина и альдостерона, повышение концентрации некоторых биологически активных агентов, обладающих профибротическими эффектами [5].

Участие РААС опосредовано профибротическим эффектом ангиотензина II, участвующим в выработке белка внеклеточного матрикса – коллагена. Связываясь с ангиотензиновыми рецепторами I типа, ATII оказывает фиброгенные эффекты, заключающиеся в пролиферации фибробластов, гипертрофии с запуском процесса апоптоза кардиомиоцитов. Активация ангиотензиновых рецепторов II типа ведет к накоплению коллагена, является предиктором формирования и прогрессирования фиброза при различных заболеваниях сердца [5].

Важную роль в образовании фиброза играют биологически активные агенты. По данным различных источников существуют около 30 молекулярных образований, участвующих в формировании фиброза [21]. Одним из главных биомаркеров является TGF- β [51]. TGF- β относится к семейству димерных полипептидов и продуцируются моноцитами, макрофагами, фибробластами [22]. Изоформа TGF- β 1, обладающая наиболее выраженной экспрессией и участием в воспалении, ремоделировании и развитии фиброза миокарда, представляет особый интерес. Цитокин TGF- β 1 – является профибротическим протеином, вырабатываемый не только фибробластами, но и кардиомиоцитами [8]. Иницирование пролиферации клеток мезенхимального происхождения и активация продукции коллагена – ключевой эффект TGF- β 1 [21]. Кроме того, стимуляция синтеза белков внеклеточного матрикса происходит за счет активацией TGF- β 1 фактора роста соединительной ткани (CTGF) [5]. По данным исследования Е. Л. Заславской и соавторов, установлена корреляционная связь между уровнем TGF- β 1 с выраженностью фиброза [12]. Занимательным является факт формирования порочного круга: АП II усиливает продукцию TGF- β 1, а цитокин TGF- β 1, в свою очередь, стимулирует синтез АП II [5, 42, 62].

Фиброз легких – это патологические последствия интерстициального заболевания легких, характеризующееся стойкостью фибробластов, чрезмерным выделением коллагена внеклеточного матрикса, разрушением архитектоники легких [61]. Основную роль в формировании фиброза легких, также, как и при фиброзе миокарда, играет цитокин суперсемейства TGF- β , а именно его изоформа TGF- β 3, который активизирует процесс дифференциации фибробластов в миофибробласты [18]. Данные исследований показывают высокое содержание данного фактора в бронхоальвеолярной жидкости и экстрацеллюлярном пространстве у больных идиопатическим фиброзом легких. Увеличение концентрации миофибробластов ведет к повышенной продукции коллагена внеклеточного матрикса и отложением их в легочной ткани [23, 32].

Последствием новой коронавирусной инфекции является постковидный синдром, проявляющийся поражением различных органов и систем, но наибольшее значение имеет фиброзирование легких и миокарда. Следует отметить, что механизм развития постковидного фиброза легких и миокарда схож с таковым «некоронавирусного» происхождения, но имеет некоторые отличия.

Показана важная роль иммунокомпетентных клеток в механизмах формирования фиброза миокарда и легких. Имеются данные об участии в фиброгенезе субпопуляции CD4⁺ Т лимфоцитов. Так, Th-17, синтезирует цитокин IL-17, блокада которого приводит снижению выра-

женности фиброза. А IL-17A, вызывая пролиферацию и дифференцировку фибробластов, и возможно посредством TGF- β – зависимого механизма, стимулирует продукцию белков внеклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ. IL-22, продуцируемый Th22, выступает в качестве, возможного, антифибротического цитокина [6].

Еще один механизм связан с непосредственным инфицированием SARS-CoV-2 эндотелия сосудов посредством ACE2 рецепторов. Признаком повреждения сосудов считают наличие циркулирующих эндотелиальных клеток [36]. Некоторые авторы предполагают, что это связано с гиперреактивностью иммунной системы, вызванной высоким уровнем воспалительных цитокинов и повышенным числом CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток [19, 35]. Это приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению проницаемости, нарушению микроциркуляции, развитием сосудистой тромбофилии и тромбообразованием [3, 23]. Авторы научных исследований пришли к выводу, что эндотелиальная дисфункция с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-6 и фактором некроза опухоли-а (TNF- α) вместе с основным профибротическим белком TGF- β имеют ключевое значение в процессе перехода ОРДС в фиброз и в его дальнейшей прогрессировании [43, 47, 60].

Кроме того, одним из факторов повреждения легочной ткани (фиброгенезом), считают применение искусственной вентиляции легких. Механизм этих изменений возможно связан с окислительным повреждением, увеличением продукции цитокинов, эпителиально-мезенхимальным переходом и повышенным отложением коллагена в легких [18, 42, 48].

Учитывая основной механизм формирования постковидного фиброза легких и сердца, главной целью антифибротической терапии является подавление TGF- β пути.

Имеются два препарата одобренных FDA, которые замедляют прогрессирование легочного фиброза – пирфенидон и нинтеданиб [28, 51, 58]. Данные препараты зарегистрированы в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации для лечения идиопатического легочного фиброза.

Механизм действия пирфенидона связан с подавлением фиброгенной активности фибробластов и TGF- β индуцированную дифференциацию миофибробластов [58, 60]. Нинтеданиб блокируя рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов и других белков приводит подавлению дифференциации, миграции и пролиферации фибробластов и секреции компонентов внеклеточного матрикса. Также предполагают, что нинтеданиб ограничивает фиброзную стимуляцию через снижение фиброзных медиаторов – IL-1b и IL-6 [43, 60], а пирфенидон – IL-6 [43].

Доказана эффективность препаратов при лечении идиопатического легочного фиброза.

Наблюдается снижение скорости прогрессирующего поражения легких примерно на 50 %, продление срока жизни на 2,5 года [43].

Имеются данные о нескольких японских исследованиях об эффективности пирфенидона у пациентов с идиопатическим фиброзом легких на фоне резекции рака легкого. Проводилась периоперационная терапия в течение 4 недель до операции и некоторое время после. У пациентов получавших антифибротическую терапию зарегистрировано значительное снижение послеоперационной смертности и количества обострений в сравнении с группой, не получавшей данную терапию. В исследованиях INPULSIS и INPULSIS II доказано, что нинтеданиб замедляет прогрессивное снижение форсированной жизненной емкости легких и поддерживает длительную ремиссию у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [43].

Нинтеданиб и пирфенидон обладают широкой антифибротической активностью независимо от этиологии. В исследовании INBUILD показано, что нинтеданиб подавляет фиброгенез при широком спектре легочных заболеваний. Такие же эффекты зарегистрированы и у пирфенидона [43]. Сейчас проводится исследование эффективности 4х-недельного курса пирфенидона при новой коронавирусной инфекции [25].

Применение пирфенидона и нинтеданиб на ранней стадии формирования фиброзных изменений предпочтительна не только для предотвращения прогрессирования фиброза, но в связи с отсутствием инъекционных форм препаратов.

Имеются несколько сообщений о положительном влиянии спиронолактона, конкурентного антагониста альдостерона, в качестве профилактики фибротических изменений [28, 47, 50]. Известно, что альдостерон имеет фибротические эффекты за счет стимуляции роста и пролиферации фибробластов и синтеза коллагена I и III типов, а также увеличения выработки фибробластами TGF- β [26]. Хотя и нет убедительных данных о положительном эффекте при постковидном фиброзировании легких и сердца, спиронолактон можно рассматривать как потенциальное средство для профилактики постковидного поражения.

Еще одним препаратом, рассматриваемым в качестве лечения постковидного поражения легких и сердца является бовгиалуронидаза азоксимер [18]. Бовгиалуронидаза является ферментным средством, применяемым при заболеваниях, сопровождающихся гиперпла-

зией соединительной ткани, в том числе при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Терапия бовгиалуронидазой азоксимером на этапе профилактики и лечения доказала свою эффективность. Имеется клиническое исследование 45 пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом с пневмофиброзом в комбинации с глюкокортикостероидами с/без азатиоприном. Доказано, что добавление к терапии бовгиалуронидазы азоксимера снижает клинические проявления и улучшение функции внешнего дыхания, а также снизило на 10 % интенсивность и распространенность паттернов на КТ картине. Кроме того, было отмечено положительная динамика по данным Эхо-КГ: снижение диастолического размера на 3,2 %, в сравнении с пациентами, не получавшими бовгиалуронидазу – повышение на 6,4 % [18].

Также антифибротические эффекты бовгиалуронидазы азоксимера доказаны в экспериментальном исследовании на модели пневмофиброза у крыс с экспериментальным силикозом. Следует отметить, что эффективность препарата отмечена и в стадии развития фиброза, и в стадии развитого процесса с выраженными фиброзными изменениями [18]. Антифибротическая терапия на ранних стадиях SARS-CoV-2 может иметь серьезные преимущества в снижении фиброзного повреждения [28, 43, 48].

Заключение. Постковидный синдром будет преследовать нас не один год. Имеются результаты различных исследований пациентов, перенесших SARS-CoV-1. Через 6 месяцев после выписки из стационара у 16 % пациентов наблюдались нарушения диффузионной способности легких, у 30 % – аномальные отклонения на R-граммах [46]. После одногодичного, двухгодичного и пятнадцатилетнего наблюдения выявлены нарушения вентиляционной и диффузионной функции легких. Примерно у одной трети, выживших после SARS-CoV-1, развился легочной фиброз [48, 62]. Кроме того, у выживших после SARS-CoV-1 отмечают повреждение миокарда [50]. Учитывая гомологию SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 на 80 %, мы ожидаем подобные долгосрочные последствия COVID-19 и частоту встречаемости постковидного синдрома, а именно фиброзных изменений легких и миокарда. В связи с чем, терапия должна быть направлена на предотвращение потенциального поражения легких и сердца после новой коронавирусной инфекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Абагуров АЕ, Агафонова ЕА, Кривуша ЕЛ, Никulina АА. Патогенез covid-19. *Здоровье ребенка*. 2020;15(2):133-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>

2. Баздырев ЕД. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6-16. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16>

3. Болевич СБ., Болевич СС. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
4. Бубнова МГ, Аронов ДМ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
5. Григорян СВ, Азарпетян ЛГ, Адамян КГ. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):71–76. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>
6. Головкин АС, Кудрявцев ИВ, Дмитриев АВ, Калинина ОВ. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4087. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4087>
7. Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ, Меркулов АВ, Олефир ЮВ. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
8. Драпкина ОМ, Васильева ЛЭ. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):319–326. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2580>
9. Драпкина ОМ, Гегенава ББ. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(1):62–65. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65>
10. Забозлаев ФГ, Кравченко ЭВ, Галлямова АР, Летуновский НН. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
11. Загидуллин НШ, Гареева ДФ, Ишметов ВШ, Павлов АВ, Плотникова МР, Пушкарева АЭ, и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):240–247. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247>
12. Заславская ЕЛ, Морозов АН, Ионин ВА, Ма И, Нифонтов СЕ, Баранова ЕИ, и др. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(2):60–66. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-60-66>
13. Иванников АА, Эсауленко АН, Васильченко МК, Алиджанова ХГ, Петриков СС. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(2):248–258. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258>
14. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, Барбараш ОЛ. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88–93. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93>
15. Колодкина ЕВ, Латышко ОВ. Патогенез коронавирусной инфекции. *Медицинское образование сегодня*. 2020;3(11):165–173.
16. Конради АО, Недошивин АО. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействия. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):72–74. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>
17. Костинов МП, Шмицько АД, Полищук ВБ, Хромова ЕА. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(2):33–42. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-33-42>
18. Костинов МП. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. – М.: Группа МДВ, 2020.
19. Ларина ВН, Головкин МГ, Ларин ВГ. Влияние коронавирусной инфекции (сovid-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник РГМУ*. 2020;(2):5–12. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.020>
20. Малинникова ЕЮ. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(2):18–32. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>
21. Мосейчук КА, Синяева АС, Филиппов ЕВ. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):14–18. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18>
22. Москалев АВ, Рудой АС, Апчел АВ, Зуева ВО, Казымова ОЭ. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016;(2):206–216.
23. Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, Фомин ВВ, Айтбаев КА, Юсупов ФА. Идиопатический легочный фиброз: современный взгляд на проблему лечения (обзор литературы). *The Scientific Heritage*. 2020;50-2(50):21–28.
24. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология*. 2020;30(5):629–644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644>
25. Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Чернобровкина ТЯ, Янковская ЯД, Бузова СВ. Новая коронавирусная инфекция (сovid-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>

26. Овчинников АГ, Балдина ОН, Сербул ВМ, Аре-ев ФТ. Альдостерон – один из основных факторов стимуляции фиброза. Можно ли с этим бороться? *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2005;(3):12-19.
27. Симбирцев АС. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(4):7-22.
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>
28. Тюрин ИЕ, Струтынская АД. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020;30(5):658-670.
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>
29. Шатунова ПО, Быков АС, Свитич ОА, Зверев ВВ. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;(4):339–345.
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>
30. Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ, Акимкин ВГ, Малеев ВВ. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221–246.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
31. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-264.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
32. Basalova N, Sagaradze G, Arbatskiy M, Evtushenko E, Kulebyakin K, Grigorieva O, et al. Secretome of Mesenchymal Stromal Cells Prevents Myofibroblasts Differentiation by Transferring Fibrosis-Associated microRNAs within Extracellular Vesicles. *Cells*. 2020;9(5):1272.
<https://doi.org/10.3390/cells9051272>
33. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1601-1610.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
34. Bhat E, Khan J, Sajjad N, Ali A, Aldakeel FM, Mateen A, et al. SARS-CoV-2: Insight in genome structure, pathogenesis and viral receptor binding analysis – An updated review. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107493.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107493>
35. Chioh F, Fong S, Young B, Wu K-X, Siau A, Krishnan S, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *eLife*. 2021;10:e64909.
<https://doi.org/10.7554/eLife.64909.sa1>
36. Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(3):254-264.
<https://doi.org/10.3855/jidc.12671>
37. Da Silva P, Mesquita J, Nascimento M, Ferreira VAM. Viral, host and environmental factors that favor anthroponozoonotic spillover of coronaviruses: An opinionated review, focusing on SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Sci Total Environ*. 2021;750:141483.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141483>
38. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, Almeida J, Villacorta E, Perez-Pons A, et al. Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers. *medRxiv*. 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151316>
39. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? *Biomolecules*. 2020;10(9):1312.
<https://doi.org/10.3390/biom10091312>
40. Elsamadony M, Fujii M, Miura T, Watanabe T. Possible transmission of viruses from contaminated human feces and sewage: Implications for SARS-CoV-2. *Sci Total Environ*. 2021;755(Pt1):142575.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142575>
41. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, Gilis-Malinowska N, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, et al. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J*. 2021;28(2):353-354.
<https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0028>
42. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(13):1442-1446.
<https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
43. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-815.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
44. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
45. Jin Y, Yang H. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372.
<https://doi.org/10.3390/v12040372>
46. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie*. 2020;17(6):398-405.
<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00347-0>
47. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2020;9(6):1917.
<https://doi.org/10.3390/jcm9061917>
48. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257-L265.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>
49. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021;214:105778.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105778>
50. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-1990.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
51. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1–9.
<https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>

52. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:119–124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
53. Popovich JG, Pakhimova R. COVID 19 – new infection of XXI century. *Sci & Healthcare*. 2020;22(4):15-23. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.002>
54. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
55. Rathi H, Burman V, Datta SK, Rana SV, Mirza AA, Saha S, et al. Review on COVID-19 Etiopathogenesis, Clinical Presentation and Treatment Available with Emphasis on ACE2. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(1):1-20. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00953-y>
56. Santacrose L, Charitos IA, Carretta DM, De Nitto E, Lovero R. The human coronaviruses (HCoV) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *J Mol Med* 2021;99(1):93-106. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-02012-8>
57. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Arzizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-342
58. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:110005. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110005>
59. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
60. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, Garbhapu AK, Pudi S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*. 2020;113(11):837-838. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>
61. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7>
62. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
63. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
64. Zhao YM, Shang YM, Song W-B, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>

Сведения об авторах:

Дотдаева Танзиля Адамовна, аспирант клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 8652713466; e-mail: tanzilya_dotdaev@mail.ru

Батурин Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 8-961-465-01-67; e-mail: prof.baturin@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2022; одобрена после рецензирования 03.02.2022; принята к публикации 14.03.2022. The article was submitted 10.01.2022; approved after reviewing 03.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Вестник молодого ученого» является рецензируемым научным изданием, в котором отражаются результаты исследований в области клинической, фундаментальной и профилактической медицины. Выпускается в печатной и электронной версиях.

1.2. Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) с постатейным размещением. Подписной индекс журнала «Вестник молодого ученого» в агентстве «Роспечать» 70422.

1.3. В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются оригинальные научные статьи, обзоры и результаты экспериментальных и клинических исследований, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

Специальности, по которым принимаются к публикации статьи:

Медицинские науки:

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

3.1.3. Оториноларингология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.7. Стоматология

3.1.8. Травматология и ортопедия

3.1.9. Хирургия

3.1.11. Детская хирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.13. Урология и андрология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.24. Неврология

3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

3.2.7. Аллергология и иммунология

3.3.1. Анатомия человека

3.3.2. Патологическая анатомия

3.3.3. Патологическая физиология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Биологические науки:

1.5.5. Физиология человека и животных

1.5.11. Микробиология

1.4. В материалах рукописи не должны содержаться результаты исследования, ранее опубликованные или направленные на публикацию в редакции других журналов.

1.5. Плата за рецензирование и публикацию рукописи не взимается

1.6. Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены авторами.

1.7. Редакционная коллегия журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

1.8. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, отклоняются.

1.9. При отклонении материалов рукописи авторам не возвращаются.

1.10. Электронные версии статей в формате .doc или .docx, а также сканированную копию статьи в формате .pdf с подписями всех авторов необходимо отправлять на почту smu@stgmu.ru с пометкой в теме письма «Статья в Вестник молодого ученого».

1.11. Все рукописи проходят процедуру обезличенного рецензирования двумя независимыми специалистами – докторами наук по соответствующей специальности. В случае, если оба рецензента дают положительное заключение – статья принимается к публикации. Если одна рецензия положительная, а другая отрицательная – статья передается третьему независимому рецензенту. При наличии двух отрицательных рецензий статья отклоняется. При наличии у рецензентов замечаний статья возвращается на доработку авторам.

1.12. Научные статьи принимаются в редакцию в течение всего года, публикуются в порядке живой очереди по мере наполнения портфеля редакции.

1.13. Отправляя статью в редакцию, авторы соглашаются со всеми положениями настоящих правил.

2. Исследования на людях

2.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на людях авторам необходимо указать наличие официального одобрения исследования наблюдательным советом (этическим комитетом) организации или соответствие исследования Хельсинской декларации и (или) другим признанным стандартам, а также факта получения от пациентов (или их опекунов) письменного информированного согласия.

2.2. При подаче материалов в раздел журнала «Клинические случаи» авторам необходимо получить от пациентов письменное разрешение на использование любых изображений (при наличии), по которым их можно идентифицировать.

2.3. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на людях и (или) копий информированного согласия пациентов.

3. Исследования на животных

3.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на животных авторам необходимо предоставить подтверждение, что исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания.

3.2. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на животных.

4. Заимствования

4.1. Авторы должны удостовериться, что представленные в статье данные являются оригинальными, все цитируемые в работе исследования других авторов сопровождаются ссылками на первоисточники и включены в список литературы.

4.2. Редакция журнала рекомендует авторам перед подачей рукописи самостоятельно оценить уникальность материалов статьи с помощью специализированных сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов).

4.3. Не допускается указание в рукописи фрагментов заимствованного текста без указания первоисточника. Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия и является неприемлемым для журнала.

4.4. Редакция журнала оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым и является основанием для отказа рассмотрения рукописи.

4.5. При значительных заимствованиях редакция журнала действует в соответствии с алгоритмами редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE).

5. Конфликт интересов

5.1. Все авторы обязаны раскрыть в своих рукописях потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

6. Требования к оформлению статьи

6.1. Электронный вариант статьи выполняется в текстовом редакторе Microsoft Word. Статью в редакцию необходимо прислать в форматах: *.doc, *.docx. В качестве имени файла указывается фамилия и инициалы первого автора русскими буквами (например: И.И. Иванов.docx).

Шрифт Times New Roman, 12 пт., междустрочный интервал 1,5 (в таблице междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, ориентация страницы книжная, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм.

6.2. Минимальный объем текста статьи – не менее 10 000 знаков с пробелами. Максимальный объем текста не должен превышать 30 000 знаков с пробелами, за исключением сведений об авторах, аннотации и списка литературы.

6.3. Рукопись оригинальной статьи должна включать:

1) УДК;

2) название статьи (заглавными буквами, шрифт полужирный, на русском и английском языках);

- 3) инициалы и фамилию автора(ов) на русском и английском языках;
- 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город, страна (на русском и английском языках);
- 5) резюме на русском и английском языках;
- 6) ключевые слова на русском и английском языках;
- 7) введение (без выделения подзаголовка);
- 6) материал и методы исследования;
- 7) результаты и обсуждение;
- 8) заключение (выводы);
- 9) литература;
- 10) авторскую справку по всем авторам с развернутым именем и отчеством, с указанием ученой степени и ученого звания, должности и места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 000-000.0

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ (ВЫРАВНИВАНИЕ ПО ШИРИНЕ)

А. А. Автор¹, Б. Б. Автор¹, В. В. Автор²¹ Место работы автора, Город, Страна² Место работы автора, Город, Страна

ARTICLE TITLE IN ENGLISH

Author A. A.¹, Author B. B.¹, Author C. C.²¹ Author's place of work, City, Country² Author's place of work, City, Country

Аннотация на русском языке, 150–200 слов. Представляет собой краткую характеристику текста и передает ключевую идею статьи до ознакомления с ее полным содержанием. В аннотации должна быть отражена рассматриваемая проблема, кратко описан ход исследования и основные его итоги. В аннотации не допускается привлечение дополнительной информации (историческая справка, отступление, рассуждения и т.д.). В тексте аннотации не должны использоваться очень сложные предложения, изложение строится в научном стиле.

Ключевые слова: не более 10 ключевых слов, перечисляются через запятую.

Summary in English. The English summary should be fully in line with the Russian version.

Keywords: no more than 10 keywords, listed separated by commas.

Введение с обоснованием актуальности рассматриваемой проблемы. Подзаголовок не выделяется. В конце введения с красной строки формулируется цель исследования.

Материалы и методы. В разделе «Материал и методы исследования» помимо перечисления методик лабораторных, инструментальных, клинических и иных исследований, обязательно указывать методы статистической обработки данных. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

Результаты и обсуждение. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей. Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

В качестве иллюстраций статей принимается не более 4 рисунков. Они должны быть размещены в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретный рисунок, например: (рис. 2).

Схемы выполняются с использованием цветной заливки или в оттенках серого цвета; все элементы схемы (текстовые блоки, стрелки, линии) должны быть сгруппированы. Каждый рисунок должен иметь порядковый номер, название и объясне-

ние значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений. Электронную версию рисунка следует сохранять в формате .jpg, разрешение – не менее 300 dpi. При описании клинических наблюдений не допускается использовать в качестве иллюстраций фотографии пациентов, по которым они могут быть идентифицированы.

Таблицы. Каждую таблицу следует снабжать порядковым номером и заголовком. Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word, располагаться в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретную таблицу, например: (табл. 1). Структура таблицы должна быть ясной и четкой, каждое значение должно находиться в отдельной строке (ячейке таблицы). Все графы в таблицах должны быть озаглавлены. В таблицах возможно использование меньшего размера шрифта, чем основной, но не менее 10 пт.

Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается.

Заключение (выводы). В заключении научной статьи в лаконичной форме формулируются основные положения на основании результатов проведенного исследования.

Литература. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей, клинических наблюдений и 50 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска. При цитировании работ следует предпочитать публикации в крупных журналах, входящих в перечень ВАК, а также международные базы данных Scopus, Web of Sciences, Medline. Допускаются ссылки исключительно на научные публикации, находящиеся в открытом доступе. Не рекомендуется цитировать учебно-методическую литературу (методические рекомендации, учебно-методические пособия, учебники и т.п.), а также авторефераты диссертаций и тезисы в сборниках конференций. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Литература приводится в стиле цитирования AMA, правила оформления библиографических ссылок изложены на ресурсе <http://www.amamanualofstyle.com>.

Примеры оформления библиографических ссылок:

Статья на русском языке: Никитина НМ, Афанасьев ИА. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):149–154.

Книга на русском языке: Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

Статья на английском языке: Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.02.034>

Книга на английском языке: Christiansen S, Iverson C, Flanagan A. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 11th ed. Oxford University Press; 2020.

Если количество авторов в статье более шести, допускается сокращение до пяти авторов, затем в публикациях на русском языке указывается «и др.», в публикациях на английском языке «et al.».

Библиографическое описание журнальных публикаций должно приводиться с обязательным указанием DOI (Digital Object Identifier – уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) в формате <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12111>.

Сведения об авторах.

Обязательно указываются полностью ФИО всех авторов, с указанием ученой степени, звания, должности, места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

Например: Хрипунова Алеся Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: +79614986072, e-mail: smu@stgmu.ru