

Главный редактор
В. М. Покровский
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ

Члены редколлегии:

И. Б. Заболотских
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

С. Г. Канорский
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

А.Н. Курзанов
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

И. И. Куценко
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

В. А. Порханов
д.м.н., проф., акад. РАН,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

Э. А. Почешхова
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

А. Н. Редько
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

Р. И. Сепиашвили
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
акад. АН Грузии, РУДН
(Москва, Россия)

В. В. Скибицкий
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

Фрэнк А. Червенак
проф.,
Корнельский университет
(Нью-Йорк, США)

Джан К. Ди Ренцо
проф.,
Университет Перуджи
(Перуджа, Италия)

Джованни Монни
проф.,
Госпиталь Microcitmico
(Кальяри, Италия)

Олег Е. Осадчий
д.м.н., доц.,
Университет Ольборга
(Ольборг, Дания)

Филипп Б. Щёттле
проф., Мюнхенский
технический университет
(Мюнхен, Германия)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2017

ТОМ 24
№ 5

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бойко Н. В., Колмакова Т. С., Смирнова О. Б

Потенциал антиоксидантной защиты у больных с носовыми кровотечениями..... 5

Борщева А. А., Перцева Г. М., Логинов И. А

Факторы риска и исход родов при несвоевременном излитии околоплодных вод..... 10

Доменюк Д. А., Илidgeв Д. М., Будаичев Г. М-А., Ведешина Э. Г., Дмитриенко С. В

Оптимизация диагностики и планирования ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями по результатам морфометрических исследований фронтального отдела зубной дуги..... 14

Дурлештер В. М., Бабенко Е. С., Дидигов М. Т., Авакимян В. А., Алуханян О. А., Свечкаръ И. Ю., Антинян К. Д.

Опыт лечения беременных с «острым животом»..... 22

Иорданишвили А. К., Володин А. И., Музыкин М. И., Лапина Н. В., Самсонов В. В

Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения Краснодарского края..... 31

Карахалис Л. Ю., Жигаленко А. Р., Пенжоян Г. А., Колесникова Н. В.

Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием..... 37

Микашинович З. И., Логинов И. А., Борщева А. А

Эффективность озонотерапии в реабилитации новорожденных после перенесенной внутриутробной гипоксии..... 45

Модель Г. Ю., Быков И. М., Пенжоян Г. А., Брещенко Е.Е.

Характеристика дигестивного потенциала и прогнозирование адекватности лактотрофии на основе изучения гидролаз желудочного аспирата новорожденных детей 50

Редакционный совет:

Председатель

С. Н. Алексеенко

д.м.н., доц.,
(Краснодар)

Ответственный секретарь

И. Л. Чередник

д.м.н., проф.
(Краснодар)

В. М. Бенсман

д.м.н., проф.
(Краснодар)

А. Т. Быков

д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Краснодар)

И. М. Быков

д.м.н., проф.
(Краснодар)

П. А. Галенко-Ярошевский

д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Краснодар)

А. М. Сампиев

д.ф.н., проф.
(Краснодар)

А. Д. Ноздрачев

д.б.н., проф., академик РАН
(Санкт-Петербург)

А. Ф. Черноусов

д.м.н., проф., академик РАН
(Москва)

Зав. редакцией

канд. биол. наук

С. В. Полищук

Учредители:

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

Министерство

здравоохранения

Краснодарского края

Министерство

здравоохранения

Республики Адыгея

Муратова А. Ю

Изменение показателей тромбоэластомерии
и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике 54

Павлюченко И. И., Дыдышко Е. И., Охременко О. С.

Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной
защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ 59

Поляков А. В., Богданов С. Б., Савченко Ю. П.,

Абушкевич В. Г., Фоменко О. М

Пластика лоскутами на временной питающей ножке
в лечении больных с травмами и рубцовыми деформациями 63

Радзинский В. Е., Петров Ю. А., Полина М. Л

Хронический эндометрит: современные аспекты 69

Севостьянов И. А., Быков И. М., Гайворонская Т. В.

Биохимические показатели ротовой жидкости после лечения
частичной адентии с применением дентальной имплантации 75

Тишин А. Н., Покровский М. В., Тишина О. М., Якушев В. И.,

Заболотских Н. В.

Экспериментальное изучение противодиарейной активности
молочно-кислотного сорбента 82

Чуян Е. Н., Раваева М. Ю., Нефедов Д. А., Зеленская А. В.,

Галенко-Ярошевский П. А

Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже 90

Шаповалова Е. Ю., Бойко Т. А., Барановский Ю. Г., Василенко С. А.

Содержание тучных клеток в структурах ишемизированной
модельной раны на 12 сутки после стимуляции регенераторного
потенциала ауто- и гетерофибробластами и дермальным
эквивалентом 96

ОБЗОРЫ

Дзампаева Ж. В

Особенности этиологии и патогенеза воспалительных
заболеваний пародонта 103

Ижнина Е. В., Кочурова Е. В., Сеферян К. Г.

Влияние противоопухолевого лечения на стоматологический
статус пациентов со злокачественными новообразованиями
орофарингеальной зоны 111

Колесникова Н. В

Клинико-иммунологическая эффективность мурмилдипептидов
(ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции 120

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Ионов А. Ю., Адамчик А. С., Шевченко О. А., Бочарникова М. И.,

Крючкова И. В., Кузнецова Е. А., Демешева Т. А., Панченко Д. И.,

Потягайло Е. Г., Солодова Ю. А

К 95-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней 129

Editor-in-chief

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Vladimir M. Pokrovskii
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

Editorial Board:

I. B. Zabolotskikh

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

S. G. Kanorsky

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

A. N. Kurzanov

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

I. I. Kutsenko

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

V. A. Porhanov

*Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

E. A. Pocheshkhova

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

A. N. Redko

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

R. I. Sepiashvili

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Corr. Member RAS,
Academician AS Georgia,
RUDN University (Moscow, Russia)*

V. V. Skibitsky

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)*

Frank A. Chervenak

*MD, Prof.,
Cornell University
(New York, USA)*

Gian C. Di Renzo

*MD, PhD, Prof.,
University of Perugia
(Perugia, Italy)*

Giovanni Monni

*MD, Prof.,
Microcitemico Hospital
(Cagliari, Sardinia, Italy)*

Oleg E. Osadchii

*Dr. Sci. Med.,
Aalborg University
(Aalborg, Denmark)*

Philip B. Schoettle

*MD, PhD, Prof.,
Technical University of Munich
(Munich, Germany)*

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Boiko N. V., Kolmakova T. S., Smirnova O. B.

Potential of antioxidant protection in patients with epistaxis5

Borshcheva A. A., Pertseva G. M., Loginov I. A.

Risk factors and outcome of labor at untimely discharge
of amniotic fluid 10

Domenyuk D. A., Ilijev D. M., Budaychiev G. M-A., Vedeshina E. G., Dmitrienko S. V.

Optimization of diagnostics and planning of orthodontic treatment
of patients with dentofacial anomalies the results of morphometric
studies of the anterior dental arch 14

Durleshter V. M., Babenko E. S., Didigov M. T., Avakimyan V. A., Aluhanyan O. A., Svechkar I. Y., Antinyan K. D.

Experience of treatment of pregnant with the acute surgical diseases.....22

Iordanishvili A. K., Volodin A. I., Muzykin M. I., Lapina N. V., Samsonov V. V.

Age and gender features of loss of teeth in people of Krasnodar region.....31

Karakhalis L. Yu., Jhigalenko A. R., Penjhoyan G. A., Kolesnikova N. V.

Clinical and immunological changes during the treatment
of adenomyosis in patients with infertility.....37

Mikashinovich Z. I., Loginov I. A., Borshcheva A. A.

Ozonoterapiya's efficiency in rehabilitation of newborns after
the postponed pre-natal hypoxia45

Model' G. Y., Bykov I. M., Penzhoyan G. A., Breshchenko E. E.

Characteristics of the digestive potential and predicting
of lactotrophic adequacy based on the hydrolase study
of the gastric aspirate of newborns50

Muratova A. Y.

Changes in the indicators of thromboelastometry and plasma
hemostasis in women in accuracy practice54

Pavluchenko I. I., Dydysenko E. I., Okhremenko O. S.

Comparative analysis of the dynamics of the immune-antioxidant
status of the pro-antioxidant system in patients with thyroid59

Polyakov A. V., Bogdanov S. B., Savchenko Y. P., Abushkevich V. G., Fomenko O. M.

The use of plasty by flaps on temporary pedicle in the treatment
of patients with injuries and scar deformities63

Radzinsky V. E., Petrov Y. A., Polina M. L.

Chronic endometritis: current aspects69

Sevostyanov I. A., Bykov I. M., Gayvoronskaya T. V.

Change of biochemical indicators in oral liquid after
the dental implantation.....75

Tishin A. N., Pokrovskii M. V., Tishina O. M., Yakushev V. I., Zabolotskikh N. V.

Experimental study of the antidiarrhoeal activity
of montmorillonite-containing enterosorbent.....82

Editorial Council:

Chairman

S. N. Alekseenko

*Dr. Sci. Med.,
(Krasnodar)*

Executive Secretary

I. L. Cherednik

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

V. M. Bensman

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

A. T. Bykov

*Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member
RAS (Sochi)*

I. M. Bykov

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

P. A. Galenko-Yaroshevsky

*Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member
RAS (Krasnodar)*

A. M. Sampiev

Dr. Sci. Pharm., Prof. (Krasnodar)

A. D. Nozdrachev

*Dr. Sci. Biol., Prof., Acad. RAS (St.
Petersburg)*

A. F. Chernousov

*Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS
(Moscow)*

Managing Editor

Cand. of Biol. Sci.

S. V. Polischuk

Founders:

*Kuban State
Medical
University,*

*Ministry
of Healthcare
of Krasnodar Krai,*

*Ministry of Healthcare
of Republic of Adygeya*

Chuyan E. N., Ravayeva M. Y., Nefedov D. A., Zelenskaya A. V., Galenko-Yaroshevsky P. A.

The influence of dimephosphon on microhemodynamics in the skin90

Shapovalova Ye. Yu., Boyko T. A., Baranovskiy Yu. G., Vasilenko S. A.

Mast cell content in the structures of the model ischemic wound on the 12 days of regenerative potential stimulation by auto- and heterofibroblasts and dermal equivalent.....96

REVIEWS

Dzampaeva Zh. V.

Etiology and pathogenesis features of inflammatory periodontal diseases.....103

Izhnina E. V., Kochurova E. V., Seferyan K. G.

Changes of dental status in patients with malignant tumor of oropharyngeal region during antitumor treatment..... 111

Kolesnikova N. V.

Clinical and immunological efficacy of muramyl dipeptide (GMDP) when reproductive disorders.....120

MEMORABLE DATES

Ionov A. Y., Adamczyk A. S., Shevchenko O. A., Kruchkova I. V., Bocharnikova M. I., Kuznetsova E. A., Demicheva T. A., Panchenko D. I., Potyagailo E. G., Solodova Yu. A.

To 95-anniversary of department of propedeutics of internal diseases 129

Н. В. БОЙКО ¹, Т. С. КОЛМАКОВА ², О. Б. СМИРНОВА ³

ПОТЕНЦИАЛ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С НОСОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

¹кафедра болезней уха, горла, носа, ²кафедра медицинской биологии и генетики, ³Центральная научно-исследовательская лаборатория Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

АННОТАЦИЯ

Тяжесть состояния больных при носовых кровотечениях (НК) зависит не только от объема кровопотери, но и от степени компенсации гипоксии, сопровождающей кровопотерю.

Цель. Изучить антиоксидантные (АО) свойства сыворотки крови и интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов больных с НК различной степени тяжести.

Материалы и методы. Исследовали 82 больных с носовыми кровотечениями различной степени тяжести. Антиоксидантную активность сыворотки крови больных изучали методом хемилюминесценции, индуцированной ионами двухвалентного железа. Процессы перекисного окисления липидов изучали, оценивая активность ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и суммарную пероксидазную активность в эритроцитах крови, а также содержание в эритроцитах конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА).

Результаты. Установлено, что потенциал антиоксидантной защиты сыворотки и форменных элементов крови являются одним из важнейших звеньев патогенеза НК.

Заключение. Высокая емкость антиоксидантной защиты может существенно снизить риск развития необратимых изменений в эритроцитах и развития клинических признаков глубокой тканевой гипоксии при НК.

Ключевые слова: носовое кровотечение, гипоксия, антиоксидантная система

Для цитирования: Бойко Н.В., Колмакова Т.С., Смирнова О.Б. Потенциал антиоксидантной защиты у больных с носовыми кровотечениями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 5-9. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-5-9

For citation: Boiko N.V., Kolmakova T.S., Smirnova O.B. Potential of antioxidant protection in patients with epistaxis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 5-9. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-5-9

N. V. BOIKO ¹, T. S. KOLMAKOVA ², O. B. SMIRNOVA ³

POTENTIAL OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH EPISTAXIS

¹Ear, nose, throat department, ²Medical biology and genetics department, ³Central research laboratory of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, per. Nakhichevansky, d 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

ABSTRACT

The status of patients with nose bleedings (NB) depends not only on the volume of blood loss, but also on the degree of compensation for hypoxia accompanying hemorrhage.

Aim. The main aim of our research was to study the antioxidant properties of blood serum and the intensity of LPO processes in erythrocyte membranes of patients with epistaxis of varying severity.

Materials and methods. 82 patients with nose bleeding of varying severity were examined. The antioxidant activity of the blood serum of patients was studied by the chemiluminescence method induced by divalent iron ions. The processes of lipid peroxidation were studied by evaluating the activity of antioxidant defense enzymes – superoxide dismutase (SOD) and total peroxidase activity in blood erythrocytes, as well as the content of the final product of LPO-malonic dialdehyde (MDA) in erythrocytes.

Results. It has been established that the potential of antioxidant protection of serum and formed elements of blood is one of the most important links in the pathogenesis of NB.

Conclusion. High capacity of antioxidant protection can significantly reduce the risk of irreversible changes in erythrocytes and the development of clinical signs of deep tissue hypoxia in patients with epistaxis.

Keywords: epistaxis, hypoxia, antioxidant system

Введение

Проблема носовых кровотечений (НК) не теряет своей актуальности, так как это наиболее распространенное показание для экстренной госпитализации в ЛОР стационары [1, 2]. Количество больных с НК, поступающих в специализированные отделения, не имеет тенденции к уменьшению [3, 4]. Доля носовых кровотечений колеблется от 3 до 8% в общей структуре госпитализированных больных [5, 6, 7].

Как правило, НК удается остановить довольно быстро, однако в ряде случаев эти кровотечения имеют профузный характер и могут угрожать жизни больного [8, 9, 10, 11, 12].

Тяжесть кровопотери можно характеризовать количеством излившейся крови. Минимальный объем одномоментной острой кровопотери, приводящий к развитию гемодинамических изменений, составляет 500 мл. Кровопотеря считается массивной при потере в течение 1-2 часов 30% первоначального объема крови. Оценка клинических признаков кислородной необеспеченности тканей проводится по таким признакам, как падение АД, развитие обморока, коллапса, шока, появление одышки, спадение периферических вен, уменьшение почасового диуреза, выраженная бледность кожных покровов и конъюнктивы [13].

Любая кровопотеря, наряду с изменениями в системе свертывания крови, вызывает формирование факторов компенсации, которые проявляются функциональными и метаболическими изменениями в системе гемостаза и газотранспортной функции крови [14, 15, 16]. Известно, что небольшая кровопотеря не вызывает значительных нарушений жизнедеятельности организма, так как в этом случае сохраняются условия транспорта и утилизации кислорода. При значительной кровопотере имеет место постгеморрагическая анемия и развивается гипоксия – универсальный патологический процесс, который является основной причиной нарушений метаболизма и функций жизненно важных органов при многих заболеваниях. Независимо от вида гипоксии, характерными для нее клеточными нарушениями являются энергодефицит и нерегулируемая активация свободнорадикальных процессов. В настоящее время общепринятым считается положение о том, что процессы, протекающие на мембранах, зависят от активности свободнорадикального окисления (СРО), которое контролируется антиоксидантной системой. Смещение равновесия между системами пероксидации и антиоксидантной защиты приводит к окислительному нарушению функциональной и даже морфологической целостности мембран [17, 18]. Необратимые повреждения мембран эритроцитов могут стать причиной летального исхода при носовых кровотечениях из-за развившейся некомпенсируемой гипоксии основных систем органов жизнеобеспечения.

Цель исследования: изучить антиоксидантные свойства сыворотки крови и интенсивность процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов больных с НК различной степени тяжести.

Материалы и методы

Работа выполнена в Ростовском государственном медицинском университете на кафедре болезни уха, горла и носа. Биохимические исследования проведены в центральной научно-исследовательской лаборатории РостГМУ.

В исследовании приняли участие 82 больных, поступивших в ЛОР клинику РостГМУ в порядке неотложной помощи по поводу НК. Из числа исследованных исключали лиц с выявленными клиническими признаками нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза (длительные кровотечения после травм, спонтанные кровоизлияния в кожу, суставы, сетчатку, склеры, наличие десневых, маточных кровотечений). Все исследованные больные были разделены на 3 группы:

1 группа – больные с однократными НК, которым при поступлении в ЛОР клинику была произведена тампонада полости носа, либо кровотечение остановлено бестампонным способом (n=30)

2 группа – больные с рецидивирующими НК, состояние которых было расценено как среднетяжелое. Они жаловались на слабость, периодически возникающее несистемное головокружение, однако показатели гемодинамики (пульс, артериальное давление) были стабильными, что позволяло сохранять двигательную активность (n=30)

3 группа – больные с рецидивирующими НК, состояние которых было расценено как тяжелое. У больных отмечалась бледность кожных покровов, тахикардия, склонность к ортостатическим коллапсам, в связи с чем, больные соблюдали постельный режим (n=22).

В контрольную группу вошли 20 больных, госпитализированных в отделение для планового хирургического вмешательства по поводу искривления перегородки носа.

Оценка антиоксидантной активности сыворотки крови.

Антиоксидантную активность сыворотки крови больных изучали методом хемилюминесценции (ХЛ), индуцированной ионами двухвалентного железа. Интенсивность ХЛ регистрировали на отечественном хемилюминотестере ЛТ-1 производства НПО «Люмин», оснащенном компьютерным обеспечением по методу Ю. В. Владимирова [19], в основе которого лежит способность испытуемой системы к сверхслабому свечению.

Процессы перекисного окисления липидов изучали, оценивая активность ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД), а также содержание в эритроцитах конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА).

Активность СОД определяли непрямым методом с использованием системы, обеспечивающей восстановление нитросинего тетразоля.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в суспензии эритроцитов определяли модифицированным для крови методом, описанным Р. А. Тимирбулатовым, Е. И. Селезневой [20] с использованием спектрофотометра при длине волны возбуждающего света 535 нм. Концентрацию МДА рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹ см⁻¹.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ MS Excell.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что тяжесть течения заболевания отражается на антиоксидантных свойствах сыворотки крови (табл. 1). Методом хемиллюминесцентного анализа было установлено, что у больных с однократными НК антиоксидантный потенциал крови не отличается от контрольных значений, а повышение угла наклона (tga) на 21% указывает на повышение уровня АО защиты, так как любая травма вызывает активацию процессов окисления на мембранах. Следовательно, незначительная кровопотеря приводит к формированию физиологических компенсаторных механизмов, защищающих мембраны эритроцитов от повреждения. Основанием для данного предположения служит достоверное усиление системы антиокисления, очевидно, носит компенсаторный характер.

У больных 2 группы с рецидивирующими НК отмечаются изменения в системе СРО, которые позволяют предполагать формирование механизмов адаптации к условиям умеренной гипоксии, вызванной кровопотерей (табл. 1). Нами установлено одновременное усиление АО защиты крови больных и накопление в ней продуктов перекисаации. Удлинение латентного периода (L) на 29% указывает на ограничение процессов СРО, способствующих переходу перекисаации на липидные компоненты мембран с использованием в качестве суб-

страта окисления ненасыщенных жирных кислот. Об этом свидетельствует и незначительное повышение (на 14%) светосуммы медленной вспышки (H). Повышение угла наклона (tga) на 27% также указывает на усиление системы АО защиты.

У больных 3 группы отмечается истощение процессов СРО, связанных с рекомбинацией свободных радикалов. На это указывает снижение фонового свечения (S) на 39% (табл. 1). Другим доказательством угнетения иницирующих процессов СРО, без которых невозможно течение окислительно-восстановительных реакций, является снижение индуцированной вспышки (h) на 19%. Укорочение латентного периода (L) на 20% указывает на угнетение компонентов АО системы, ограничивающих переход перекисаации на липидные субстраты. Нарушение равновесия в системе СРО привело к разветвлению цепей перекисаации липидов (повышение времени «до плато» на 24%) за счет повышения количества субстрата окисления и накоплению липоперекисей (повышение светосуммы медленной вспышки – H на 50%). Установленные факты позволяют предполагать существенные изменения в состоянии мембран эритроцитов, которые могут стать причиной нарушения функций эритроцитов.

Изучение активности фермента АО защиты СОД и содержания продукта СРО малонового диальдегида (МДА) в сыворотке и эритроцитах крови больных подтвердили результаты, полученные методом хемиллюминесценции, наше предположение (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, в эритроцитах больных с однократными НК отмечается синергичное повышение активности СРО и антиоксидантной защиты, на что указывает повышение содержания МДА на 25% и активности СОД – фермента, регулирующего образование свободных радикалов на инициальных стадиях на 24%. Очевидно, изменения протекают только в эритроцитах, т. к. в сыворотке активность фермента остается на уровне контрольной группы, а содержание МДА незначительно повышается (вероятно за счет выхода из эритроцитов). Следовательно, при однократных

Таблица / Table 1

Показатели ХЛ сыворотки крови больных с носовыми кровотечениями

CL parameters of serum of patients with nose bleeding

Показатели (M±m)	Группы больных			
	Контрольная группа	Однократные НК (1 группа)	Рецидивир. НК (2 группа)	Рецидивир. НК (3 группа)
S	1,58±0,079	1,474±0,084	1,634±0,071	0,980±0,035
h	97,12±4,64	100,27±2,81	102,2±2,49	79,9±0,62*
L	95,2±2,9	91,47±2,62	123,4±4,19	76,5±0,4*
tga	0,33±0,03	0,40±0,02*	0,42±0,042*	0,47±0,4*
T	175,5±6,50	186,4±8,02	187,4±9,27	218,4±3,83*
H	44,61±2,054	49,305±2,06	50,9±1,69*	66,3±2,08*

Примечание: * – достоверные изменения по сравнению с контрольной группой (P>0,05)

Показатели СРО в крови больных с НК (M±m)
Free-radical oxidation indices in the blood of patients with NB (M±m)

Группы больных	Показатели			
	СОД		МДА	
	Сыворотка (усл.ед/л)	Эритроциты (усл.ед/мл суспензии)	Сыворотка (нмоль/мг липидов)	Эритроциты (нмоль/мл суспензии)
Контрольная группа (n=20)	269±7,8	200±17,2	134,4±11,5	144,58±9,3
Однократные НК (n=30)	230±8,2	248±9,6*	183±12,2*	180,6±11,3*
Рецидивир. НК(2 группа) (n=30)	363±9,8*	261±16,2*	109±8,4*	186±14,2*
Рецидивир НК (3 группа) (n =22)	140±3,2*	158±10,4*	243±16,2*	194±10,6*

Примечание: обозначения см.таблицу 1

НК в мембранах эритроцитов сохраняется функциональное равновесие процессов окисления и антиокисления, что носит адекватный повреждению характер.

При умеренной гипоксии, вызванной повторными НК у больных 2 группы отмечалось повышение активности СОД как в эритроцитах (на 30%), так и в сыворотке крови (на 35%). Известно, что гипоксия вызывает повреждение биологических мембран с выходом в кровь мембранотоксичных факторов, к числу которых относятся и промежуточные продукты СРО, поэтому активация защитных механизмов является необходимым условием для сохранения окислительного гомеостаза.

Как показали наши исследования, при рецидивирующих НК в сыворотке крови больных 2 группы содержание МДА на 19% ниже, чем в контрольной группе. В эритроцитах, напротив, отмечается накопление продуктов перекисидации, здесь уровень МДА на 29% выше контрольного (табл. 2). Очевидно, разнонаправленность изменения содержания МДА в сыворотке и эритроцитах больных 2 группы связана с более высокой емкостью системы АО защиты в сыворотке крови, которая представлена как ферментами, так и неферментными компонентами, поддерживающими гомеостаз крови в целом. Разрушение продуктов СРО, обладающих мембранотоксическими свойствами, является важнейшим звеном защиты мембран форменных элементов от факторов агрессии со стороны плазмы. Наибольшие изменения были установлены в крови больных с тяжелым течением НК (табл. 2). У больных этой группы отмечалось развитие окислительного стресса, на что указывает снижение активности СОД как в сыворотке крови (на 45%), так и в мембранах эритроцитов (на 31%). Вместе с тем, отмечалось накопление МДА, уровень которого превышал контрольный в сыворотке на 81% и в эритроцитах на 35%. Известно, что при гипоксии развивается метаболический ацидоз, ингибирующий СОД, что объясняет полученные нами ре-

зультаты. Значительное увеличение уровня МДА указывает на усиление процессов перекисидации липидов в мембранах эритроцитов и появления субстратов окисления в сыворотке крови больных.

Заключение

Резкое угнетение антиоксидантной защиты крови больных с тяжелой формой течения НК может привести к необратимым дефектам мембран эритроцитов, нарушению их газотранспортной функции и, как следствие, к глубокой гипоксии всех органов. Результаты нашего исследования позволяют предполагать, что потенциал антиоксидантной защиты сыворотки и форменных элементов крови являются одним из важнейших звеньев патогенеза НК. Высокая емкость антиоксидантной защиты может существенно снизить риск развития необратимых изменений в эритроцитах и развития клинических признаков глубокой тканевой гипоксии при НК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ангонян А. Г., Казарян П. А., Ханамирян Р. М. Коррекция метаболизма фосфолипидов эритроцитов крови при рецидивирующих носовых кровотечениях. *Российская оториноларингология*. 2006;22(2): 9-11. (Angonyan A. G., Kazaryan P. A., Chanamiryar R. M. Correction of the metabolism of blood red blood cell phospholipids in recurrent nasal bleeding. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2006;22(2): 9-11. (InRuss., Englishabstract).)
2. Анготоева И. Б., Курлова А. В., Горносталев Н. Я. Методы остановки носовых кровотечений. *Рос. ринология*. 2012; 20(3): 24-30. (Angotoeva I. B., Kurlova A. V., Gornostalev N. Ya. Methods of stopping nasal bleeding. *Rossiyskaya rinologiya*. – 2012; 20(3): 24-30. (InRuss., Englishabstract).
3. Бойко Н. В. Носовые кровотечения как осложнение антитромботической терапии // *Российская ринология*. 2011; 19(4): 29-32. (Boiko N. V. Epistaxis as a post-anti-thrombotic therapy complication. *Rossiyskaya rinologiya*. 2011; 19(4): 29-32. (InRuss., Englishabstract).
4. Бойко Н. В., Колмакова Т. С., Быкова В. В. Биохимические показатели компенсации постгеморрагической анемии у боль-

ных с носовыми кровотечениями. *Вестник оторинолар.* 2010; 4: 13-16. [Boiko N.V., Kolmakova T.S., Vyukova V.V. Biochemical characteristics of compensation of posthemorrhagic anemia in patients presenting with nasal bleeding. *Vestnik otorinolaringologii.* 2010;4: 13-16. (In Russ., English abstract).].

5. Бойко Н.В., Колмакова Т.С. Исследование биогенных аминов у больных с носовыми кровотечениями на фоне вегетативной дисфункции. *Folia Otorhinalar. et Pathol Res.* 2015;21(2): 27-29. [Boiko N.V., Kolmakova T.S. he study of biogenic amines in patients with epistaxis in the background of autonomic dysfunction. *Folia Otorhinalar. et Pathol Res.* 2015; 21(2): 27-29. (In Russ., English abstract).].

6. Бойко Н.В., Шатохин Ю.В., Быкова В.В. Патогенетическое лечение рецидивирующих носовых кровотечений на фоне гипертонической болезни. *Рос. ринология.* 2007; (2): 58. [Boiko N.V., Shatochin Y.V., Vyukova V.V. Pathogenetic treatment of recurrent epistaxis in patients with hypertonic disease. *Rossiyskaya rinologiya.* 2007;(2): 58. (In Russ., English abstract).].

7. Бойко Н.В., Шатохин Ю.В. Патогенез носовых кровотечений у больных с артериальной гипертензией. *Вестник оторинолар.* 2015; 80(5): 41-45. [Boiko N.V., Shatochin Y.V. Pathogenesis of nasal bleeding in the patients presenting with arterial hypertension. *Vestnik otorinolaringologii.* 2015; 80(5): 41-45. (In Russ., English abstract).].

8. Владимиров Ю.А., Оленев В.И., Сулова Т.В. Информация анализа кривых хемилюминесценции при перекисном окислении липидов. Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике. М.: Медицина; 1974; 8: 6-34. [Vladimirov Ju.A., Olenev V.I., Suslova T.V. *Informacija analiza krivyh hemiljuminescencii priperekisnom okislenii lipidov.* Sverhsloboesvechenie plazmy krovi v klinicheskodjagnostike. М.: Medicina; 1974; 8: 6-34. (In Russ.).].

9. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М. и др. *Острая массивная кровопотеря.* М.: Гэотар-мед; 2001. 175 с. [Vorob'ev A.I., Gorodeckij V.M., Shulutko E.M. idr. *Ostraja massivnaja krvopoterja.* М.: Gjeotar-med; 2001. 175 p. (In Russ.).].

10. Гаджимирзаев Г.А., Тулкин В.Н., Гаджимирзаев Р.Г. Носовые кровотечения. Аналитический обзор и собственный опыт. *Рос. оторинолар.* 2014; 72(5): 96-110. [Gadjimirzaev G.A., Tulkin V.N., Gadjimirzaeva R.G. Epistaxis. Market watch and your own experience. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2014; 72(5): 96-110. (In Russ., English abstract).].

11. Бойко Н.В., Батуева В.А. Носовое кровотечение из посттравматической аневризмы внутренней сонной артерии. *Рос. ринология.* 2016; 24(2): 30-34. DOI:10. 17116/rosrino201624130-34. [Boiko N.V. Batueva V.A. Epistaxis from posttraumatic aneurysm of the internal carotid artery. *Rossiyskaya rinologiya.* 2016; 24(2): 30-34. (In Russ., English abstract). DOI:10. 17116/rosrino 201624130-34].

12. Извин А.И. Носовые кровотечения: современные возможности клинко-лабораторной диагностики и лечения. *Университетская медицина Урала.* 2016; 2(1): 50-53. [Izvin A.I. Nasal bleeding: modern possibilities of clinico-laboratory diagnosis and treatment. *Universitetskaja medicina Urala.* 2016; 2(1): 50-53. (In Russ.).].

13. Колмакова Т.С., Смирнова О.Б., Белякова Е.И. Антиоксидантные свойства ликвора при дегенеративных заболеваниях мозга. *Нейрохимия.* 2010; 27(1): 47-52. [Kolmakova T.S., Smirnova O.B., Belyakova E.I. Antioxidant properties of cerebrospinal fluid in degenerative brain diseases. *Neurochemistry.* 2010; 27(1): 47-52. (In Russ., English abstract).].

14. Магомедов М.М., Дибирова Т.А. Носовое кровотечение. Возможности клинко-лабораторной диагностики и лечения. *Вестник оториноларингол.* 2011; 3: 73-79. [Magomedov M.M., Dibirova T.A. Nosebleed. The possibilities of clinical and laboratory diagnosis and treatment. *Vestnik otorinolaringologii.* 2011; 3: 73-79. (In Russ., English abstract).].

15. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни и способы его оценки. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016; 1: 15-24. [Oksenyuk O.S., Kalmykova Yu.A., Smirnova O.B., Pasechnik D.G. The role of oxidative stress in the development of chronic kidney disease and methods of its evaluation. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii.* 2016; 1: 15-24. (In Russ., English abstract).].

16. Тимирбулатов Р.А., Селезнева Е.Н. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. *Лабораторное дело.* 1981; 4: 18. [Timirbulatov R.A., Selezneva E.N. A method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood component and its diagnostic value. *Laboratornoe delo.* 1981; 4: 18. (In Russ.).].

17. Abrich V., Brozek A., Boyle T.R., Cheou P.-H, Yale S.H. Risk Factors for Recurrent Spontaneous Epistaxis. *Mayo Clin. Proc.* 2014. 89(12): 1636-1643. DOI:10. 1016/j. mayocp. 2014. 09. 009.

18. Ando Y., Iimura J., Arai S., Arai C., Komori M., Tsuyumu M., Hamab T., Y Shigeta Y., Hatano A., Moriyama H. Risk factors for recurrent epistaxis: Importance of initial treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2014; 41: 41-45. DOI:10. 1016/j. anl. 2013. 05. 004

19. Al-Bar M. H. Epistaxis and catastrophic nasal bleeding. *Operative Techniques in Otolaryngology.* 2014; 25: 194-200. DOI:10. 1016/j. otot. 2014. 02. 010

20. Iimura J., Hatano A., Ando Y., Arai C., Arai S. Shigeta Y., Kojima H., Otori N., Wada K. Study of hemostasis procedures for posterior epistaxis. *Auris Nasus Larynx.* 2016; 43(3): 298-303. DOI:10. 1016/j. anl. 2015. 09. 015

Поступила / Received 18. 04. 2017
Принята в печать / Accepted 10. 09. 2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Бойко Наталья Владимировна; тел.: (863) 263-22-06, +7 (903) 433-41-13; e-mail: nvboiko@gmail.com; Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 144/146, кв. 161.

Corresponding author: Natalia V. Boiko; tel.: 8(863) 263-22-06, +7 (903) 433-41-13; e-mail: nvboiko@gmail.com; 144/146, Socialisticheskaya str., Rostov-on-Don, Russia, 344006.

А. А. БОРЩЕВА, Г. М. ПЕРЦЕВА, И. А. ЛОГИНОВ

ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОД РОДОВ ПРИ НЕСВОЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить анамнестические данные, а также особенности течения беременности и родов у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и несвоевременным излитием околоплодных вод.

Материалы и методы. Проведен анализ 68 историй. Из них 48 историй женщин с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при доношенной беременности – исследуемая группа, 20 историй женщин со своевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности (СИОВ) – контрольная группа.

Результаты. Выявлено преобладание в анамнезе аборт, невынашивания беременности, гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии у пациенток с несвоевременным излитием околоплодных вод. У женщин с указанной патологией чаще применялись оперативные пособия в родах и медикаментозная индукция родов.

Заключение. Результаты наших исследований диктуют целесообразность учета комплексного влияния факторов риска на процесс патологического разрыва плодных оболочек и излития околоплодных вод, а не отдельного влияния каждого из них. Полученные данные также позволили предположить, что тщательная предгравидарная подготовка и своевременное выявление и профилактика осложнений беременности, а также лечение экстрагенитальной патологии, смогут привести к снижению такого серьезного осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод и тем самым снизить процент оперативных вмешательств в родах.

Ключевые слова: беременность, роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, оперативные пособия в родах, влияние на плод

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М., Логинов И.А. Факторы риска и исход родов при несвоевременном излитии околоплодных вод. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 10-13. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-10-13

For citation: Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Loginov I.A. Risk factors and outcome of labor at ill-timed discharge of amniotic fluid. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 10-13. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-10-13

A. A. BORSHEVA, G. M. PERTCEVA, I. A. LOGINOV

RISK FACTORS AND OUTCOME OF LABOR AT ILL-TIMED DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, per. Nakhichevansky, d 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

ABSTRACT

Aim. To study anamnestic data and characteristics of gestation course and labor of patients with preterm rupture of membranes and ill-timed discharge of amniotic fluid.

Materials and methods. Analysis of 68 case reports. 48 case reports of women with preterm discharge of amniotic fluid (PDAF) at full-term pregnancy were included into the study group, 20 case reports of women with timely discharge of amniotic fluid at full-term pregnancy (TDAF) – control group.

Results. The prevalence of abortion, miscarriage, gynecological and extragenital pathology in past medical history was revealed in patients with ill-timed discharge of amniotic fluid. In women with this pathology an operative maternity aid and medical induction of labor were often applied.

Conclusion. Our results indicate the need to consider the impact of not only individual risk factors on pathologic rupture of membranes and discharge of amniotic fluid, but the complex influence of risk factors. The findings also suggested that careful pre-conceptional preparation and the timely detection and prevention of complications in pregnancy, and treatment of extragenital pathology, can lead to a decrease in serious complications such as preterm rupture of membranes and thereby reduce the percentage of operative maternity aid.

Keywords: pregnancy, childbirth, ill-timed discharge of amniotic fluid, operative maternity aid, effect on the fetus

Введение

Особый интерес акушеров-гинекологов к проблеме патологического разрыва плодного пузыря связан с серьезными последствиями, сопровождающими данное осложнение. В современном акушерстве несвоевременное излитие околоплодных вод является одной из ведущих проблем, так как частота данного осложнения постоянно увеличивается. В случаях вскрытия плодного пузыря до начала первого периода родов речь идет о несвоевременном излитии вод. Околоплодные воды выполняют ряд важнейших функций в течение родового акта, способствуют физиологическому развитию плода, выполняют защитную функцию, являются сложной биологической средой, которая участвует в обменных процессах между материнским и плодовым организмами. Дородовое отхождение вод выявляется в 30-56% преждевременных родов. На сегодняшний день основным фактором, способствующим этому осложнению, считается инфекция, однако в этиологии и патогенезе несвоевременного вскрытия плодного пузыря еще очень много неизученных вопросов [1]. Являясь одной из самых значимых проблем акушерской науки и перинатологии, данная патология, по данным различных авторов, встречается в диапазоне от 2,7 до 17% [1, 2]. Дородовое и раннее вскрытие плодного пузыря способствует возникновению серьезнейших осложнений: аномалий родовой деятельности, гипоксии и асфиксии плода, травматизму в родах, развитию инфекции, выпадению мелких частей плода [3, 4, 5]. Преждевременный разрыв плодного пузыря часто возникает у женщин, имевших данное осложнение при предыдущих беременностях и родах. Риск рецидива в этом случае составляет от 16 до 32%. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) ведущими факторами риска несвоевременного вскрытия плодного пузыря считает воспалительные заболевания женских половых органов и ИППП (инфекции, передающиеся половым путем), истмико-цервикальную недостаточность, тазовые и аномальные предлежания плода, инфекции амниона, клинически узкий таз, медицинские вмешательства, аномалии матки, многоплодие, травмы. Слабость родовой деятельности на фоне несвоевременного разрыва плодного пузыря регистрируется примерно у 60,5% рожениц. Значительно увеличивается процент акушерских операций, кровотечений и развития инфекций в послеродовом периоде [2, 4]. Поскольку при несвоевременном вскрытии плодного пузыря значительно увеличивается длительность безводного периода, частота инфекционно-воспалительных процессов у матери и новорожденного также возрастает, приводя к серьезным, а зачастую и неблагоприятным исходам [5, 6]. Несвоевременное отхождение вод очень сложно прогнозировать, а стало быть, и предупредить. Факторы, приводящие к указанной патологии, очень многообразны

и зависят от общего состояния организма, иммунитета, внешней среды. Изучению указанной проблемы посвящено значительное количество исследований [6, 7]. Но на сегодняшний день нет работ, в которых были бы точно указаны причины, способствующие развитию данной проблемы. Данный вопрос по-прежнему остается не до конца изученным и требует дальнейших исследований. И, несмотря на актуальность данной проблемы, значимость указанных факторов также остается сложной и дискуссионной и требует дальнейшего изучения [8, 9].

Цель исследования: изучить анамнестические данные, а также особенности течения беременности и родов у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и несвоевременным излитием околоплодных вод.

Материалы и методы

Проведен анализ 68 историй. Из них 48 историй женщин с преждевременным отхождением околоплодных вод (ПООВ) в сроке беременности 38-40 недель – исследуемая группа, 20 историй женщин со своевременным отхождением околоплодных вод в сроке беременности 38-40 недель (СООВ) – контрольная группа.

Результаты и обсуждение

Возраст всех пациенток был от 23 до 36 лет. Менструальный цикл в обеих группах был без особенностей. В исследуемой группе первородящих было 32 (66,7%), повторнородящих 16 (33,3%). В контрольной группе соответственно 12 (60,0%) и 8 (40,0%).

Как видно из таблицы 1, медицинские аборт в исследуемой группе были у 20 (42,4%) женщин, в контрольной у 2 (10,0%). В исследуемой группе невынашивание беременности в анамнезе было у 18 (37,5%) женщин, гинекологические заболевания в исследуемой группе были у 29 (60,4%). У пациенток контрольной группы невынашивания беременности и гинекологических заболеваний не было. Экстрагенитальная патология в исследуемой группе выявлена у 29 (60,4%) женщин, в контрольной группе у 3 (15,0%). В исследуемой группе осложнения во время данной беременности отмечены у 41 (85,4%) женщины, в контрольной группе у 8 (85,4%).

По данным таблицы 2, из 48 пациенток исследуемой группы, 3 (6,2%) в плановом порядке была сделана операция кесарево сечение (КС) по поводу наличия рубца на матке. У 6 (12,5%) женщин началась спонтанная родовая деятельность. У 39 (81,3%) женщин применена индукция родов окситоцином на фоне зрелой шейки матки. Однако у 6 (13,3%) пациенток из 45, рожавших через естественные родовые пути, роды закончились операцией КС (острая гипоксия плода). У 3 (6,7%) в родах был применен вакуум экстрактор KIWI по поводу слабости потужного периода. В контроль-

**Сравнительная характеристика данных анамнеза,
наличия экстрагенитальной патологии и осложнений беременности
у пациенток исследуемой и контрольной групп**

Comparative characteristics of the past medical history, extragenital pathology and complications of pregnancy in patients of the study and control groups

Анамнез, наличие экстрагенитальной патологии и осложнений беременности	Исследуемая группа	Контрольная группа
Медицинские аборт в анамнезе	42,4%	10,0%
Гинекологические заболевания в анамнезе	60,4%	0%
Невынашивание беременности в анамнезе	37,5%	0%
Экстрагенитальная патология	60,4%	15,0%
Осложнения во время данной беременности	85,4%	40,0%

Таблица / Table 2

**Способы родоразрешения и применение пособий в родах у пациенток
исследуемой и контрольной групп**

Methods of delivery and maternity aid of patients of the study and control groups

Способы родоразрешения и применение пособий в родах	Исследуемая группа	Контрольная группа
Плановое кесарево сечение (рубец на матке)	6,2%	0%
Спонтанная родовая деятельность	12,5%	100%
Индукция родов окситоцином на фоне зрелой шейки матки	81,3%	0%
Экстренное кесарево сечение в родах (острая гипоксия плода)	13,3%	0%
Применение вакуум экстрактора KIWI по поводу слабости потужного периода	6,7%	0%

Таблица / Table 3

Особенности течения родов у пациенток исследуемой и контрольной групп

Features of the labor course of patients of the study and control groups

Особенности течения родов	Исследуемая группа	Контрольная группа
Продолжительность первого периода родов	10,0±0,25 часов	6,0±0,3 часов
Продолжительность второго периода родов	0,8±0,5 часа	0,7±0,2 часа
Продолжительность третьего периода родов	0,2 ±0,50 часа	0,2±0,2 часа
Безводный промежуток	13±0,5 часов	1,0±0,2 часа
Оценка новорожденного по шкале Апгар 8–9 баллов	93,8%	100%
Оценка новорожденного по шкале Апгар 7–7 баллов (легкая степень асфиксии)	6,2%	0%

ной группе все женщины были родоразрешены через естественные родовые пути. Оперативные пособия и стимуляция родовой деятельности в этой группе женщин не применялись.

В исследуемой группе продолжительность первого периода родов была от 8 до 12 часов (10±0,25), второго – от 45 мин до 1 часа 5 мин (0,8±0,5), третьего – от 5 до 15 мин (0,2±0,5). В контрольной группе продолжительность первого периода родов составила – от 5 до 7 часов (6±0,3), второго – от 20 мин до 1 часа (0,7±0,2), третьего от 20 до 30 мин (0,2±0,2). Безводный промежуток у женщин в исследуемой группе был от 9 часов 45 мин до 15 часов (13±0,5), в контрольной группе – от 45 мин до 1 часа 20 мин (1±0,2). У всех женщин обеих групп кровопотеря в родах не превышала допустимую. В исследуемой группе из 48 детей 45 (93,8%) родились с оценкой по шкале Апгар 8 – 9

баллов, 3-е (6,2%) детей родились с легкой степенью асфиксии (7-7 баллов). В контрольной группе все новорожденные оценены по шкале Апгар в 8-9 баллов (табл. 3).

Послеродовый период в обеих группах, протекал без осложнений. Все женщины с детьми выписаны домой на 4-5 сутки после родоразрешения, в удовлетворительном состоянии, под наблюдение врачей женской и детской консультаций.

Заключение

Анализируя полученные результаты можно прийти к выводу, что в анамнезе у исследуемой группы пациенток аборт были в 4,2 раза чаще, чем в контрольной группе. В 37,5% случаев в исследуемой группе отмечено невынашивание беременности, у 60,4% женщин имели место гинекологические заболевания, чего не было в контрольной группе.

Экстрагенитальная патология также преобладала в исследуемой группе (60,4%) и встречалась в 4 раза чаще, по сравнению с контрольной (15,0%). У пациенток исследуемой группы в 2,1 раза чаще встречались и осложнения во время беременности (85,4% и 40,0% соответственно). В 81,3% случаев в исследуемой группе применена индукция родов окситоцином, у 20,0% пациенток применены оперативные пособия в родах (кесарево сечение, вакуум экстракция плода), чего не было в контрольной группе. Учитывая вышесказанное можно думать о том, что серьезными факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек и излития околоплодных вод могут быть осложнения беременности, экстрагенитальная патология, заболевания женских половых органов и оперативные вмешательства, предшествующие данной беременности. В исходе родов, у женщин с указанной патологией, чаще применяются оперативные пособия и медикаментозная индукция родов. Результаты наших исследований диктуют целесообразность учета комплексного влияния факторов риска на процесс патологического разрыва плодных оболочек и излития околоплодных вод, а не отдельного влияния каждого из них. Сказанное позволяет предположить, что тщательная предгравидарная подготовка и своевременное выявление и профилактика осложнений беременности, смогут привести к снижению такого серьезного осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод и тем самым снизить процент оперативных вмешательств в родах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 1200. [Obstetrics: national guide. Ed. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. M.: GEOTAR-Media, 2007: 1200].

2. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетруашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л. *Клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод)*. Москва, 2013: 345. [Bayev O.R., Vasil'chenko O.N., Kan N.E. Klimenchenko N.I., Mitrokhin S.D., Tetruashvili N.K., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Degtyarev

D.N., Tyutyunnik V.L. Clinical guide "Premature rupture of membranes" (Premature rupture of water). Moscow, 2013, 345].

3. Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке. *Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»*. М.: Медиабюро Status Praesens, Москва, 2010: 32. [Bolotskikh V. M. New approaches to the management of pregnancy and labor complicated by governmental premature rupture of membranes at term period. Materials of all-Russian scientific-practical seminar "Reproductive potential of Russia: versions and contra-version". Moscow, Status Praesens Midiburo, Moscow, 2010: 32].

4. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод. *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2010; 3: 32-35. [Bolotskikh M.V. Experience of the use of mifepristone for early Easley-TII amniotic fluid. *The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2010; 3: 32-35].

5. Мартынова И. А., Родиться по собственному желанию. *Летопись повивального дела*. – СПб: РХГА, 2011: 440. [Martynova I. A., to be Born on their own. A chronicle of the birth of the case. – St. Petersburg: Russian Christian Humanities Academy, 2011: 440].

6. Орджоникидзе Н.В. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения. *Акушерство и гинекология*. 2004; 5: 3-5. [Ordzhonikidze N. In. Endometritis and wound infection in postpartum women. Problems and their solutions. *Obstetrics and gynecology*. 2004; 5: 3-5].

7. Преждевременный разрыв плодных оболочек. *Информационное письмо*. Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011: 20. [Premature rupture of membranes. *The information letter*. Ed. by V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants. M.: Mediabar Status Praesens, 2011: 20].

8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Алеев И.А. *Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011: 54. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Aleev I.A. Premature rupture of the fetal-tion shells. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow, Status Praesens Midiburo, 2011: 54].

9. *Руководство к практическим занятиям по акушерству: Учебное пособие*. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 656. [Guide to practical training in obstetrics: *textbook*. Ed. by V.E. Radzinsky. M.: GEOTAR-Media, 2007: 656].

Поступила / Received 21.07.2017

Принята в печать / Accepted 16.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Борщева Алла Александровна; тел.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, пер. Братский, д. 48, кв. 13.

Corresponding author: Alla A. Borscheva; ph.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Russia, 344082, Rostov-on-don, Bratskiy per., d. 48, kv. 13.

Д. А. ДОМЕНЮК¹, Д. М. ИЛИДЖЕВ¹, Г. М.-А. БУДАЙЧИЕВ¹, Э. Г. ВЕДЕШИНА², С. В. ДМИТРИЕНКО²

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФРОНТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЗУБНОЙ ДУГИ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия, 355017.

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, Пятигорск, Россия, 357532.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение взаимосвязи, взаимозависимости глубины фронтального отдела зубных дуг от их гнатического и дентального типов.

Материалы и методы. Материалами исследований явились результаты измерений фронтального отдела зубных дуг 87 человек в возрасте 18-25 лет с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией и различными гнатическими и дентальными типами зубных дуг. Измерение и расчёт глубины фронтальных отделов зубных дуг проводили по методу Korkhaus с использованием таблиц и поправочных коэффициентов. Гнатический тип зубных дуг (мезогнатия, долихогнатия, брахигнатия) определяли с учётом дентального индекса (Дмитриенко С.В., 2015). Типы зубной системы (нормодонтная, макродонтная, микродонтная) рассчитывались по сумме ширины коронок верхних зубов.

Результаты. Антропометрические исследования гипсовых моделей челюстей позволили установить, что форма фронтального отдела зубной дуги определяется исключительно её гнатическим типом. У людей с мезогнатическими формами зубных дуг, независимо от размеров фронтальных зубов, расчётные величины по методу Korkhaus совпадают с истинными параметрами глубины переднего отдела зубной дуги. У пациентов с брахигнатическими формами зубных дуг параметры глубины переднего отдела зубной дуги статистически достоверно больше расчётных величин Korkhaus. У людей с долихогнатическими формами зубных дуг показатели глубины фронтального отдела зубной дуги статистически достоверно меньше расчётных величин Korkhaus.

Заключение. Углублённое изучение вариабельности строения формы зубных дуг верхней, нижней челюсти в проекции на гнатические типы лица, вследствие их анатомо-топографической близости и морфологического единства, имеет фундаментальное теоретическое значение. Индивидуальные особенности челюстно-лицевой области, имеющие важное прикладное значение при диагностике патологических изменений зубочелюстной системы, интерпретации данных рентгенографии, позволят не только усовершенствовать существующие консервативные и хирургические методы лечения пациентов стоматологического профиля, но и минимизировать вероятность возникновения непосредственных и отдалённых осложнений.

Ключевые слова: вариабельность, методы исследования зубных дуг, гнатический тип зубных дуг, нормодонтизм, макродонтизм, микродонтизм

Для цитирования: Доменюк Д.А., Илidgeв Д.М., Будаичев Г.М.-А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Оптимизация диагностики и планирования ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями по результатам морфометрических исследований фронтального отдела зубной дуги. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 25(5): 14-21. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-14-21

For citation: Domenyuk D.A., Ilijev D.M., Budaychiev G.M.-A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Optimization of diagnostics and planning of orthodontic treatment of patients with dentofacial anomalies based on the results of morphometric studies of the anterior dental arch. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 25(5): 14-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-14-21

D. A. DOMENYUK¹, D. M. ILIJEV¹, G. M.-A. BUDAYCHIEV¹, E. G. VEDESHINA², S. V. DMITRIENKO²

OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND PLANNING OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH DENTOFACIAL ANOMALIES BASED ON THE RESULTS OF MORPHOMETRIC STUDIES OF THE ANTERIOR DENTAL ARCH

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mira str., 310, Stavropol, Russia, 355017

²Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – Affiliated Institution of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kalinina str., 11, Pyatigorsk, Russia, 357532

ABSTRACT

Aim. Our aim was to study the interaction and interdependence between the depth of the frontal part of the dental arches and their gnathic and dental types.

Materials and methods. The materials of the research were the results of measurements of the frontal part of the dental arches of 87 people aged 18-25 with a complete set of permanent teeth, physiological occlusion and various gnathic and dental types of dental arches. Measurement and calculation of the depth of the frontal sections of the dental arches was carried out according to the Korkhaus method using tables and correction factors. Gnathic type of dental arches (mesognathic, dolichognathic, brachygnathic) was determined by the dental index (Dmitrienko S.V., 2015). The types of dental system (normodontia, macrodontia, microdontia) were calculated from the sum of the width of the crowns of the upper teeth.

Results. Anthropometric studies of gypsum models of jaws made it possible to establish that the shape of the frontal part of the dental arch is determined exclusively by its gnathic type. In people with mesognathic form of dental arches, regardless of the size of the frontal teeth, the calculated values according to the Korkhaus method coincide with the true parameters of the depth of the anterior part of the dental arch. In patients with brachygnathic form of dental arches, the parameters of the depth of the anterior part of the dental arch are statistically significantly greater than the calculated values of Korkhaus. In people with dolichognathic form of dental arches, the depth of the frontal part of the dental arch is statistically significantly less than the calculated values of Korkhaus.

Conclusion. An in-depth study of the variability of the structure of the shape of the dental arches of the upper and lower jaws in the projection on the gnathic facial types, due to their anatomical and topographical proximity and morphological unity, is of fundamental theoretical importance. The individual features of the maxillofacial region, which are of great practical importance in the diagnosis of pathological changes in the dentition, interpretation of the radiographic data, will not only improve existing conservative and surgical methods for treating patients in the dental profile, but also minimize the likelihood of immediate and distant complications.

Keywords: variability, research methods of dental arches, gnathic type of dental arches, normodontism, macrodontism, microdontism

Введение

Одной из ключевых задач врача-стоматолога является проведение полноценной, углублённой, качественной диагностики зубочелюстной системы в вертикальной, сагиттальной и трансверсальной плоскостях, результаты которой будут использоваться при составлении плана и объёма стоматологического вмешательства. Врачами-ортодонтами апробировано и внедрено большое количество современных методик исследования лица человека и гипсовых моделей челюстей с помощью антропометрических измерений, диагностических устройств, трафаретов (индивидуальных, стандартных), компьютерных программ и технологий. Непрерывно модифицируются и совершенствуются методы рентгенодиагностики (трёхмерная компьютерная томография; телерентгенография головы в прямой, боковой проекциях; ортопантомография челюстных костей) [1, 2, 3].

Характер и объём ортодонтических вмешательств, направленный на устранение зубочелюстных аномалий (ЗЧА), определяется корректировкой формы, размеров зубных дуг и их соотношений, а также положения отдельных зубов (групп зубов). Чрезвычайно важно не только воссоздать индивидуальную форму зубной дуги, но и сохранить её в процессе ортодонтического лечения [4, 5, 6].

В практической ортодонтии изучение параметров индивидуальной формы зубной дуги, с целью диагностики аномалий зубов и зубных рядов, проводятся с помощью антропометрических исследований гипсовых моделей челюстей. Объёмами морфометрических измерений являются отдельные зубы, а также параметры зубных рядов (длина, ширина) и отдельных сегментов [7, 8, 9].

В ортодонтической практике наибольшее применение получила геометрически-графическая диаграмма Хаулея-Герберга-Гербста, базирующаяся на антропометрической зависимости величины и формы верхнего зубного ряда от поперечных размеров трех постоянных фронтальных зубов [10]. Недостатком данного метода является невозможность определения точек, по которым можно совместить спрогнозированную дугу нормальной формы с зубной дугой пациента. В научной литературе представлено множество работ по совершенствованию этого графического метода изучения формы зубной дуги. Одни авторы предлагают использовать трафареты для определения формы зубной дуги, однако, ввиду отсутствия контрольных точек совмещения, чёткое сопоставление трафарета с гипсовой диагностической моделью невозможно [11, 12]. Другие авторы пытаются добиться сопоставления фактической и нормальной формы зуб-

ной дуги за счёт воссоздания математической модели геометрически-графической диаграммы [13, 14]. Важно отметить, что при расчётах размеров зубного ряда авторы базировались исключительно на мезиодистальные размеры резцов и клыков, а зубы боковых сегментов не учитываются [15]. Высокая вариабельность размеров зубов приводит к значительным погрешностям при вычислении длины зубного ряда [16]. Требуют внимания работы исследователей по определению правильного положения зубных рядов относительно установленных лицевых и черепных показателей. В предложенных диагностических устройствах авторы сопоставляют шаблоны зубных рядов физиологической (нормальной) формы с моделями пациента, что позволяет не только выявить степень смещения зубного ряда в сагиттальной, трансверсальной плоскости, но и диагностировать аномалии размера и формы зубных рядов. Трудоёмкость, невозможность сохранения результатов исследований в графическом формате для хранения и дальнейшего изучения являются недостатками данных методов [17].

Применение в современной ортодонтии компьютерных технологий расширяет возможности при проведении исследований гипсовых моделей челюстей с последующим сохранением данных на электронных носителях. Исследования гипсовых моделей челюстей в двухмерной системе координат при помощи компьютерной техники, описанные в работе Chen-Hsing Yen (1991), проводились без учета черепных и лицевых параметров, т.е. изолированно. Изображения зубных рядов пациентов сопоставлялись с изображениями зубных дуг с физиологической (нормальной) формой по точкам на буграх клыков, что, вследствие вариабельности положения клыков, не позволяет точно оценить форму и размеры зубных рядов. Анализ гипсовых моделей челюстей в трёхмерном пространстве, позволяющий диагностировать аномалии зубных рядов в сагиттальной, трансверсальной и вертикальной плоскостях, является трудо- и ресурсозатратным, требует дорогостоящего оборудования, программного обеспечения и ограничивает его применение на ежедневном ортодонтическом приёме (S. Mutinelli, 1999). Погрешность и неточность сопоставления фактических и физиологических форм зубных дуг, установленная при проведении многих методик, недопустима, т.к. ведёт к постановке неправильного диагноза, и, как следствие, неправильному методу ортодонтического (комбинированного) лечения [18].

Во фронтальном отделе зубных дуг, отличающихся существенной вариабельностью размеров в сагиттальной, трансверсальной плоскостях, зачастую выявляются аномалии и деформации, в этиологии которых имеет место преждевременное удаление молочных зубов [19, 20]. Целесообразно отметить, что подобные нарушения оказывают влияние на методы ортодонтического и протетического лечения [21, 22].

Для оценки оптимальных параметров фронтального отдела зубной дуги предложены многочисленные исследования отечественных и зарубежных специалистов. Большая часть исследований посвящена определению указанных параметров по размерам зубов, в частности, по сумме ширины коронок четырёх резцов верхней челюсти. Указанный метод известен в ортодонтии, как метод Korkhaus [23]. Обоснован, также, способ оценки размеров передних зубов по линейным параметрам лица [24].

Заслуживают особого внимания результаты исследователей, указывающих на минимальное, незначительное влияние размеров зубов на формы зубных дуг. Авторами аргументированно доказано, что форма зубных дуг определяется её принадлежностью к гнатическому типу [25].

Предложена классификация гнатических типов лица и представлены линейные и угловые параметры [26]. Определена взаимосвязь размеров зубных дуг, измеряемых в различных направлениях [27].

Тем не менее, в современной отечественной и зарубежной литературе, в научных исследованиях и практической деятельности врачей-ортодонтов метод измерения переднего отдела по Korkhaus является неотъемлемым атрибутом диагностики зубочелюстных аномалий [28, 29, 30].

Расширение фундаментальных знаний о взаимозависимости глубины фронтального отдела зубной дуги от их гнатического, дентального типов у пациентов зрелого возраста с физиологическим прикусом и интактными зубными рядами, позволит повысить эффективность комплексного лечения, направленного на улучшение эстетических, морфологических и функциональных показателей состояния ЗЧС, получив значимые для вариантной анатомии и стоматологии результаты.

Цель исследования: изучение взаимосвязи, взаимозависимости глубины фронтального отдела зубной дуги от их гнатического и дентального типов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 87 человек в возрасте 18-25 лет с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией и различными гнатическими и дентальными типами зубных дуг, которым проведено измерение фронтального отдела зубных дуг.

Пациентам проведено измерение глубины фронтального отдела от точки, расположенной между первыми резцами до условной линии, соединяющей точки Popt на первых верхних премолярах (середины поперечной фиссуры) (рис. 1).

Расчеты проводили по методу Korkhaus с использованием таблиц и поправочных коэффициентов.

Основными параметрами для измерения зубных дуг считали ширину и глубину. При измерении

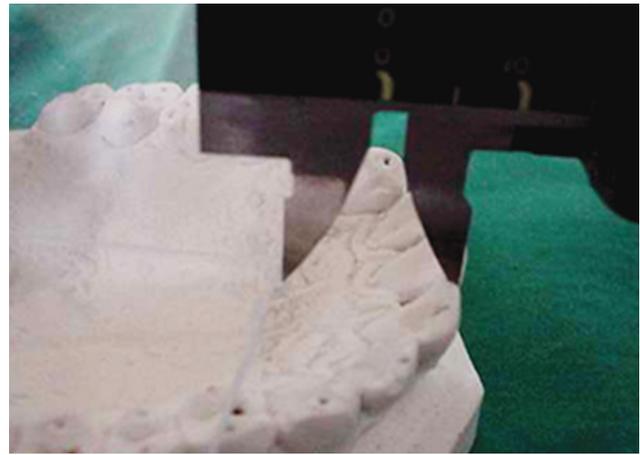


Рис. 1. Метод Коркхауза. Fig. 1. The Korkhaus method.

зубной дуги фронтальную вестибулярную точку ставили между медиальными резцами (рис. 2).

Базовые линейные размеры определяли в трансверсальном и сагиттальном направлениях.

Ширину зубных дуг определяли между точками, которые располагались на середине дистальных поверхностей зубов и обозначали в соответствии с позицией зуба в зубной дуге от 1 до 7 (W1 – W7).

Глубина зубной дуги измерялась между срединной точкой, расположенной между центральными резцами на вестибулярной части их коронок по срединной линии челюсти и местом пересечения последней с линией, которая соединяет точки, определяющие ширину зубной дуги.

Гнатический тип зубных дуг определяли с учетом дентального индекса (Дмитриенко С.В., 2015). При этом полу сумма ширины коронок 14 зубов делилась на ширину зубной дуги между вторыми молярами, измеряемой между точками, расположенными на вершинах дистальных вестибулярных бугорков.

У людей первого периода зрелого возраста с физиологической окклюзией и полным комплектом постоянных зубов установлены три основные

формы зубных дуг, определяемые по *индексу зубной дуги*. Для *мезогнатических* форм зубных дуг величина *индекса зубной дуги* варьирует от 0,71 до 0,77. Величина индекса менее 0,71 характерна для *брахигнатической* формы, а более 0,77 – для *долихогнатической* формы зубной дуги (рис. 3).

На форму и размеры зубных дуг оказывают влияние размеры зубов, а именно: нормо-, макро- и микродонтизм постоянных зубов. Таким образом, при физиологической окклюзии постоянных зубов выделено *девять* основных вариантов формы зубных дуг. У лиц с мезогнатическими, брахигнатическими и долихогнатическими формами зубных дуг встречаются варианты микродонтной, нормодонтной и макродонтной зубных систем (Дмитриенко С.В., 2015).

Длина зубной дуги от 112 до 118 мм характеризует *нормодонтный тип* зубных дуг.

Величина, выходящая за пределы указанного цифрового диапазона (более 119 мм), определяет *макродонтный тип* зубных дуг.

Сумма ширины коронок 14 зубов менее 111 мм рассматривается нами как *микродонтная* зубная система.

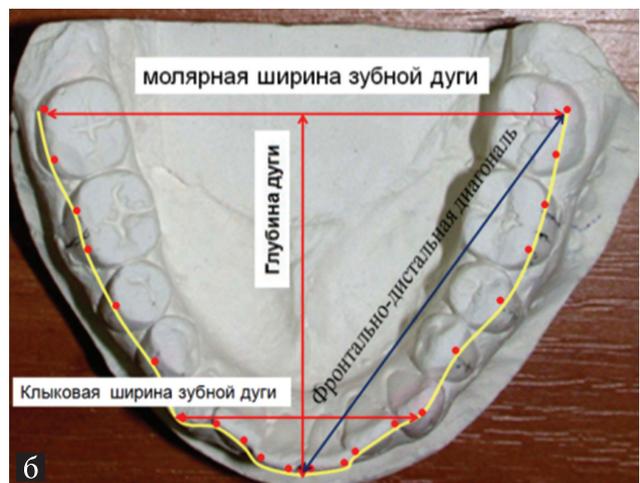
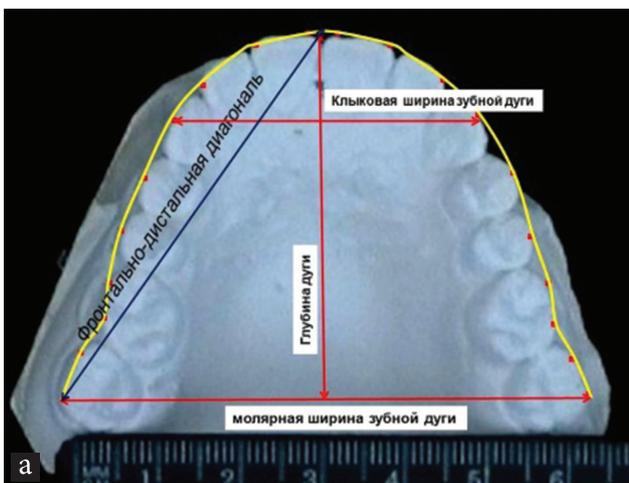


Рис. 2. Фотографии моделей верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений основных параметров зубной дуги.

Fig. 2. Photographs of models of the upper (a) and lower (b) jaws with plotted reference lines for measuring the main parameters of the dental arch.

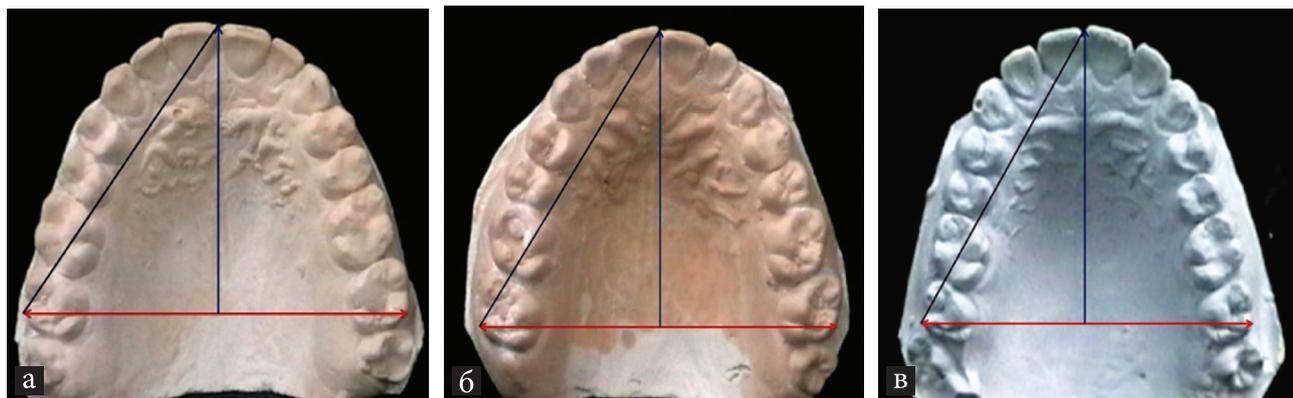


Рис. 3. Основные варианты формы зубочелюстных дуг по С.В. Дмитриенко, 2015: мезогнатическая (а), брахигнатическая (б) и долихогнатическая (в).

Fig. 3. The main variants of the shape of the maxillary arches according to S.V. Dmitrienko, 2015: mesognathic (a), brachignathic (b) and dolichognathic (c).

Статистическая обработка осуществлена методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel 2013 и пакета прикладных программ Statistica 12.0. и включала определение показателей средней, её среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности. Далее, согласно закономерностям для медико-биологических исследований (объем выборок, характер распределения, непараметрические критерии, достоверность различий 95% и др.), проведена оценка достоверности различий выборок по критерию Стьюдента (t), и соответствующему ему показателю достоверности.

Результаты и обсуждение

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг *индекс дуги* составил $0,94 \pm 0,03$ независимо от размеров зубов.

В результате исследования людей с нормодонтизмом и мезогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $30,19 \pm 1,13$ мм, при этом глубина переднего отдела составила $17,3 \pm 0,41$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были $17,5 \pm 0,29$ мм. Достоверной разницы между расчетными и фактическими величинами нами не установлено.

При одонтометрическом исследовании пациентов с макродонтизмом и мезогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $33,31 \pm 1,27$ мм, при этом глубина переднего отдела составляла $19,3 \pm 0,48$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были $19,0 \pm 0,33$ мм. Достоверной разницы между расчетными и фактическими величинами нами не установлено, несмотря на достоверность различий одонтометрических показателей.

В результате исследования людей с микродонтизмом и мезогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $28,11 \pm 0,98$ мм, при этом глубина переднего отдела составляла $16,28 \pm 0,24$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были $16,45 \pm 0,22$ мм. Достоверной разницы между расчетными и фактическими величинами нами не установлено.

В ходе исследования доказано, что расчётные величины по методу Korkhaus совпадали с истинными параметрами глубины переднего отдела зубной дуги у людей с мезогнатическими формами зубных дуг, независимо от размеров передних зубов. При этом размеры передних зубов оказывали влияние на абсолютные показатели, которые были достоверно больше у людей с макродонтными типами зубных дуг, по сравнению с аналогичными показателями, полученными у людей с микродонтизмом.

У людей с брахигнатическими формами зубных дуг *индекс дуги* составил $0,99 \pm 0,01$ независимо от размеров зубов.

В результате исследования людей с нормодонтизмом и брахигнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $31,06 \pm 1,13$ мм, при этом глубина переднего отдела были $15,96 \pm 0,39$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были достоверно больше, и составляли $17,5 \pm 0,44$ мм.

При одонтометрическом исследовании пациентов с макродонтизмом и брахигнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $34,25 \pm 1,92$ мм, при этом глубина переднего отдела составляла $18,06 \pm 0,44$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были достоверно больше ($19,5 \pm 0,33$ мм).

В результате исследования людей с микродонтизмом и брахигнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $29,11 \pm 0,28$ мм. При этом глубина переднего отдела составляла $16,27 \pm 0,24$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были $17,51 \pm 0,19$ мм.

В ходе исследования отмечено, что расчётные величины по методу Korkhaus были достоверно больше, чем фактические, и не совпадали с истинными параметрами глубины переднего отдела зубной дуги у людей с брахигнатическими формами зубных дуг, при всех типах размеров передних зубов.

У людей с долихогнатическими формами зубных дуг *индекс дуги* составил $0,99 \pm 0,01$ независимо от размеров зубов.

В результате исследования людей с нормодонтизмом и долихогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $32,02 \pm 1,59$ мм, при этом глубина переднего отдела были $19,98 \pm 0,34$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были достоверно меньше, и составили $18,0 \pm 0,32$ мм.

При одонтометрическом исследовании пациентов с макродонтизмом и долихогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $33,06 \pm 1,24$ мм, при этом глубина переднего отдела составляла $19,92 \pm 0,31$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были достоверно меньше ($19,05 \pm 0,22$ мм).

В результате исследования людей с микродонтизмом и брахиогнатией получена сумма ширины коронок 4 резцов, равная $27,94 \pm 0,23$ мм, при этом глубина переднего отдела составляла $18,89 \pm 0,21$ мм, а расчетные величины по Korkhaus были $17,51 \pm 0,24$ мм.

В ходе исследования установлено, что расчетные величины по методу Korkhaus были достоверно меньше, чем фактические, и не совпадали с истинными параметрами глубины переднего отдела зубной дуги у людей с долихогнатическими формами зубных дуг при всех типах размеров передних зубов.

Таким образом, проведенное антропометрическое исследование гипсовых моделей челюстей позволило установить, что форма фронтального отдела зубной дуги определяется исключительно её гнатическим типом.

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг, независимо от размеров фронтальных зубов, расчетные величины по методу Korkhaus совпадают с истинными параметрами глубины переднего отдела зубной дуги.

У пациентов с брахиогнатическими формами зубных дуг параметры глубины переднего отдела зубной дуги статистически достоверно больше расчетных величин Korkhaus.

У людей с долихогнатическими формами зубных дуг показатели глубины фронтального отдела зубной дуги статистически достоверно меньше расчетных величин Korkhaus.

Заключение

Установленные зависимости глубины фронтального отдела зубной дуги от гнатического, дентального типов являются высокоинформативными, диагностически значимыми параметрами, которые могут быть использованы для характеристики физиологической окклюзии, прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями, а также выборе тактики и объема ортодонтического лечения.

Внедрение морфометрических корреляций в клиническую ортодонтию позволит обеспечить достоверное выявление отклонений расположения зубов, формы и размеров верхней зубной дуги в трансверсальном и сагиттальном направлениях,

сократив временные затраты на этапе ранней диагностики и повысив эффективность контроля результатов ортодонтической коррекции.

Совершенствование существующих методов диагностики и лечения взрослых пациентов с зубочелюстной патологией предъявляет к проводимым морфометрическим исследованиям дополнительные требования, а также диктует необходимость разработки новых подходов к изучению формы, размеров зубных дуг и костей лицевого черепа с целью достижения оптимального функционально-эстетического результата.

Углублённое изучение варибельности строения формы зубных дуг верхней, нижней челюсти в проекции на гнатические типы лица, вследствие их анатомо-топографической близости и морфологического единства, имеет фундаментальное теоретическое значение.

Индивидуальные особенности челюстно-лицевой области, имеющие важное прикладное значение при диагностике патологических изменений зубочелюстной системы, интерпретации данных рентгенографии, позволят не только усовершенствовать существующие консервативные и хирургические методы лечения пациентов стоматологического профиля, но и минимизировать вероятность возникновения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хорошилкина Ф.Я. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, миофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. М.: Мединформ. 2006; 544 с. [Khoroshilkina F.Ya. Defekty zubov, zubnykh ryadov, anomalii prikusa, miofunktsional'nye narusheniya v chelyustno-litsevoy oblasti i ikh kompleksnoe lechenie. Moscow: Medinform. 2006; 544 p. (In Russ.)].
2. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Mistakes in Pont (Linder-Hart) method used for diagnosing abnormal dental arches in transversal plane. *Archiv EuroMedica*, 2016; 6(2): 23-26.
3. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Домениук Д.А. Рентгенологические и морфометрические методы в комплексной оценке кефало-одонтологического статуса пациентов стоматологического профиля (Часть I). *Институт стоматологии*. 2017; 75(2): 58-61. [Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. Radiological and morphometric methods for comprehensive assessment of cephalo-odontologic status in dental patients (Part I). The Dental Institute. 2017; 75(2): 58-61. (In Russ.)].
4. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. М.: Мединформ. 2008; 541 с. [Khoroshilkina F.Ya. Ortodontiya. Moscow: Medinform. 2008; 541 p. (In Russ.)].
5. Деймон Д. Рабочая тетрадь ортодонта. С.-Птб, 2007. 125 с. [Damon D. Rabochaya tetrad ortodonta. St. Peterburg, 2007. 125 p. (In Russ.)].
6. Домениук Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (Часть I). *Институт стоматологии*. 2016; 70(1): 76-78. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Biometric justification of main linear

- dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique (Part I). *The Dental Institute*. 2016; 70(1): 76-78. (In Russ.).
7. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Анатомо-топографическое обоснование методик построения и исследования зубочелюстных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; (3): 31-37. DOI:10.25207/1608-6228-2015-3-31-377. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Anatomic and topographic rationale for dental arch constructing and measuring methods. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2015;(3): 31-37. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-3-31-377].
8. Shkarin V.V., Domenyuk D.A., Porfiriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Mathematical and graphics simulation for individual shape of maxillary dental arch. *Archiv EuroMedica*, 2017; 7(1): 60-65.
9. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А. *Вариантная анатомия зубочелюстных сегментов*. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 200 с. [Domenyuk D.A., Korobkeev A.A. *Variantnaya anatomiya zuboche-lyustnykh segmentov*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2016. 200 p. (In Russ.).]
10. Бимбас Е.С., Булатова С.Р., Мягкова Н.В. *Диагностика зубочелюстных аномалий: Учебное пособие*. Екатеринбург: УГМУ, 2014. 62 с. [Bimbass E.S., Bulatova S.R., Myagkova N.V. *Diagnostika zuboche-lyustnykh anomalii: uchebnoye posobiye*. Yekaterinburg: UGMU, 2014. 62 p. (In Russ.).]
11. Токаревич И.В., Кипкаева Л.В., Корхова Н.В. *Общая ортодонтия: Учебно-методическое пособие*. Минск: БГМУ, 2010. 108 с. [Tokarevich I.V., Kipkayeva L.V., Korkhova N.V. *Obshchaya ortodontiya: uchebno-metodicheskoye posobiye*. Minsk: BGMU, 2010. 108 p. (In Russ.).]
12. Нетцель Ф., Шульц К. *Практическое руководство по ортодонтической диагностике. Анализ и таблицы для использования в практике*. Львов, 2006. 175 с. [Netzel F., Schultz K. *Prakticheskoye rukovodstvo po ortodonticheskoy diagnostike. Analiz i tablitsy dlya ispol'zovaniya v praktike*. Lviv, 2006. 175 p. (In Russ.).]
13. Персин Л.С. *Современные методы диагностики зубочелюстных аномалий*. М.: Информкнига. 2007; 248 с. [Persin L.S. *Sovremennyye metody diagnostiki zuboche-lyustnykh anomalii*. Moscow: Informkniга. 2007; 248 p. (In Russ.).]
14. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н. *Ортодонтия: Учебное пособие*. М.: МЕДпресс-информ. 2008; 424 с. [Abolmasov N.G., Abolmasov N.N. *Ortodontiya: uchebnoye posobiye*. Moscow: MEDpress-inform, 2008. 424 p. (In Russ.).]
15. Proffit W.R., Fields H. W. *Contemporary Orthodontics*, 4rd Edition. Mosby, 2007. 751 p.
16. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Рентгенологические и морфометрические методы в комплексной оценке кефало-одонтологического статуса пациентов стоматологического профиля (Часть II). *Институт стоматологии*. 2017; 76(3): 32-35. [Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. Radiological and morphometric methods for comprehensive assessment of cephalo-odontologic status in dental patients (Part II). *The Dental Institute*. 2017; 76(3): 32-35. (In Russ.).]
17. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (Часть II). *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 66-67. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G. Biometric justification of main linear dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique (Part II). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 66-67. (In Russ.).]
18. Ракош Т., Грабер Т.М. *Зубоальвеолярное и челюстно-лицевое ортодонтическое лечение*. Львов: ГалДент, 2012. 423 с. [Rakosh T., Graber T.M. *Zuboalveolyarnoye i chelyustno-litsevoe ortodonticheskoye lechenie*. Lviv, GalDent, 2012. 423 p. (In Russ.).]
19. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Определение торка и ангуляции постоянных зубов у людей с брахигнатическими формами зубных дуг в зависимости от типа зубной системы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; (6): 23-30. DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-23-30. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Determining torque and angulation of permanent teeth in cases of brachygnathic dental arches depending on dentition type. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2015; (6): 23-30. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-23-30].
20. Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Karslieva A.G., Dmitrienko D.S. Interrelation between sagittal and transversal sizes in form variations of maxillary dental arches. *Archiv EuroMedica*, 2014; 4(2): 10-13.
21. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Морфометрические показатели зубных дуг брахигнатической формы с учетом размеров постоянных зубов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; (6): 47-53. DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-47-53. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Morphometric parameters of brachygnathic dental arches considering size of permanent teeth. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2015; (6): 47-53. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-47-53].
22. Domenyuk D.A., Vedeshina E. G., Dmitrienko S.V. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*, 2015; 5(2): 6-12.
23. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (Часть II). *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 66-67. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Biometric justification of main linear dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique (Part II). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 66-67. (In Russ.).]
24. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Лепилин А.В. *Методы определения индивидуальных размеров зубных дуг по морфометрическим параметрам челюстно-лицевой области*. Ставрополь: СтГМУ, 2015. 144 с. [Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Lepilin A.V. *Metodyi opredeleniya individualnykh razmerov zubnykh dug po morfometricheskim parametram chelyustno-litsevoy oblasti*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2015. 144 p. (In Russ.).]
25. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Оптимизация методов диагностики и лечения пациентов с асимметричным расположением антимеров (Часть I). *Институт стоматологии*. 2016; 73(4): 86-89. [Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. Optimization of diagnostics and treatment methods for patients with asymmetrical arrangement of antimeres (Part I). *The Dental Institute*. 2016; 73(4): 86-89. (In Russ.).]

26. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfiriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Classification of facial types in view of gnathology. *Archiv EuroMedica*, 2017; 7(1): 8-13.

27. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Оптимизация методов диагностики и лечения пациентов с асимметричным расположением антимеров (Часть II). *Институт стоматологии*. 2017; 74(1): 76-79. [Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. Optimization of diagnostics and treatment methods for patients with asymmetrical arrangement of antimeres (Part II). *The Dental Institute*. 2017; 74(1): 76-79. (In Russ.)].

28. Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Основные формы индивидуальной микродензии в сформированном прикусе постоянных зубов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(31): 474-476. [Korobkeev A.A., Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Osnovnyye formy individual'noy mikrodentii v sformirovannom prikuse postoyannykh zubov. *Med-*

itsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11(31): 474-476. (In Russ.)].

29. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*, 2016; 6(2): 18-22.

30. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Определение особенностей выбора металлических дуг и прописи брекетов при лечении техникой эджвайс (Часть II). *Институт стоматологии*. 2016; 70(1): 54-57. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Factors determining choice of metal arches and braces specification in edgewise technique-based orthodontic treatment (Part II). *The Dental Institute*. 2016; 70(1): 54-57. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.07.2017

Принята в печать / Accepted 20.08.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Доменюк Дмитрий Анатольевич; тел.: 8(918)870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

Corresponding author: Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8(918)870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; 355017, Russia, Stavropol, Mira str., 310.

В. М. ДУРЛЕШТЕР¹, Е. С. БАБЕНКО¹, М. Т. ДИДИГОВ¹,
В. А. АВАКИМЯН¹, О. А. АЛУХАНИЯН¹, И. Ю. СВЕЧКАРЬ², К. Д. АНТИНЯН²

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С «ОСТРЫМ ЖИВОТОМ»

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063

² Государственное бюджетное образовательное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6/2, Краснодар, Россия, 350012

АННОТАЦИЯ

Цель. Обобщить имеющийся опыт диагностики и лечения беременных с «острым животом».

Материалы и методы. Анализ результатов лечения 183 беременных с острыми хирургическими заболеваниями в условиях двух многопрофильных стационаров г. Краснодара. Наиболее часто встречаемыми urgentными хирургическими заболеваниями у беременных являются острый аппендицит, желчнокаменная болезнь и ее осложнения, острый панкреатит, острая кишечная непроходимость.

Результаты. Диагностика заболеваний, учитывая контингент больных, весьма затруднительна и нередко продолжается длительное время, существенно ухудшая прогноз как для матери, так и для плода. Использование УЗИ брюшной полости всем пациенткам позволяет уточнить диагноз и скорректировать тактику лечения. При сомнении в диагнозе необходимо выполнять диагностическую видеолaparоскопию.

Заключение. Использование малоинвазивных технологий в лечение беременных позволяют уменьшить частоту хирургических и связанных с ними перинатальных осложнений, способствуют пролонгированию беременности и снижению показателей материнской и перинатальной смертности.

Ключевые слова: беременность, аппендицит, холецистит, панкреатит, кишечная непроходимость

Для цитирования: Дурлештер В.М., Бабенко Е.С., Дидигов М.Т. и др. Опыт лечения беременных с «острым животом». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 22-30. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-22-30

For citation: Durlshter V.M., Babenko E.S., Didigov M.T., Avakimyan V.A., Aluhanyan O.A., Svechkar I.Y., Antinyan K.D. Experience of treatment of pregnant women with acute abdomen. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 22-30. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-22-30

V. M. DURLESHTER¹, E. S. BABENKO¹, M. T. DIDIGOV¹, V. A. AVAKIMYAN¹,
O. A. ALUHANYAN¹, I. Y. SVECHKAR², K. D. ANTINYAN²

EXPERIENCE OF TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH ACUTE ABDOMEN

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

² State Budgetary Educational Institution of Healthcare Regional Clinical Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, 6/2, Krasnyh Partizan str., Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. To summarize the current experience of diagnosis and treatment of pregnant women with acute abdomen.

Materials and methods. Analysis of treatment results of 183 pregnant women with acute abdomen in the conditions of two multidisciplinary hospitals in Krasnodar. The most common urgent surgical diseases in pregnant women are acute appendicitis, cholecystitis and its complications, acute pancreatitis, acute intestinal obstruction.

Results. Diagnosis of diseases, providing the contingent of patients, is quite difficult, and often takes a long time, significantly worsening the prognosis for both the mother and the fetus. The ultrasound examination of the abdominal cavity in all patients makes it possible to clarify the diagnosis and adjust the treatment tactics. When doubting the diagnosis, it is necessary to perform diagnostic laparoscopy.

Conclusion. The use of minimally invasive technologies in the treatment of pregnant women can reduce the frequency of surgical and associated perinatal complications, promote the prolongation of pregnancy, and reduce maternal and perinatal mortality.

Keywords: pregnancy, appendicitis, cholecystitis, pancreatitis, intestinal obstruction

Введение

Беременность – это физиологическое состояние, и в случае нормального ее течения частота возникновения острых хирургических заболеваний не превышает таковую в общей популяции. Во время беременности в организме женщины происходят такие изменения, как нарушение топографо-анатомических взаимоотношений органов брюшной полости, снижение общей резистентности организма, повышение внутрибрюшного давления, ухудшение кровоснабжения органов брюшной полости, снижение тонуса гладкой мускулатуры органов брюшной полости, перестройка лимфоидной ткани, склонность к запорам, ведущая к повышению вирулентности кишечной палочки, повышение литогенности желчи, повышение уровня внутрипротокового давления, которые способствуют более быстрому распространению воспалительного процесса и возникновению жизнеугрожающих осложнений [1].

Острые хирургические заболевания, возникающие на фоне беременности, ставят под угрозу жизнь не только матери, но и плода, увеличивая материнскую и перинатальную смертность [2].

В настоящее время, несмотря на появление новых и совершенствование применяемых ранее методов, диагностика неотложных состояний у беременных остается затруднена. Клиническая картина нередко стертая и неспецифичная: боли в животе могут имитировать преждевременную родовую деятельность или, напротив, болевые ощущения, вызванные гипертонусом матки, могут быть ошибочно приняты за признаки острой хирургической патологии [3]. Спектр применяемых диагностических методов ограничен – например, методы, связанные с лучевой нагрузкой, могут применяться только по жизненным показаниям. Ультразвуковое сканирование затрудняется смещением топографо-анатомических ориентиров, изменением взаиморасположения органов малого таза и трудностями их визуализации [4].

Кроме того, при определении лечебной тактики актуальным является вопрос сохранения беременности. Необходимо также учитывать влияние диагностических и лечебных мероприятий на состояние плода. Таким образом, дифференциальная диагностика неотложных состояний, сопровождающихся клиникой «острого живота» у беременных, является актуальной проблемой. Приоритетным в таких случаях является УЗИ – как метод неинвазивный, не сопряженный с лучевой нагрузкой, безвредный для женщины и плода [5].

Долгое время беременность считали абсолютным противопоказанием для видеолапароскопии, но в последнее десятилетие именно этот метод стали использовать в лечении гинекологической и негинекологической патологии чаще, чем лапаротомию. Наиболее частая операция при беременности – холецистэктомия (45-48%), вмешатель-

ства на придатках матки (28-34%) и аппендэктомия (15-16%). Каждая из них дает хороший результат в опытных руках [6].

Существовавшее ранее мнение об опасности лапароскопии для жизни плода в сравнении с лапаротомией не подтвердилось многочисленным опытом последних лет. В больших ретроспективных исследованиях, проведенных в Швеции и Израиле, было доказано, что при сравнении результатов лечения больных после видеолапароскопии и лапаротомии, выполненных по ходу беременности, не было различий в весе новорожденных, продолжительности беременности, врожденных пороках, мертворождении и неонатальных смертях [7].

Среди острых хирургических заболеваний, возникающих на фоне беременности, наиболее часто встречаются острый аппендицит, острый калькулезный холецистит, острый панкреатит, реже острая кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, ущемленные грыжи, перфоративные язвы.

В настоящее время острый аппендицит является наиболее распространенным хирургическим заболеванием у беременных, угрожающим жизни матери и ребенка. Его частота по различным источникам колеблется от 0,03-0,12% до 5,2% случаев [8, 9].

Перинатальные потери при неосложненной форме острого аппендицита составляют 2-17%, и возрастают до 19,4-50% при перфорации отростка [10]. Наибольшая летальность при остром деструктивном аппендиците, осложненном распространенным перитонитом, наблюдается на поздних сроках беременности и составляет 20-50% для матери и 40-90% для плода [11, 12]. Высокие показатели летальности связаны с ростом деструктивных форм острого аппендицита за счет стертости и атипичности клинической картины заболевания, что, в свою очередь, приводит к непрофильной госпитализации, запоздалой диагностике и отсроченному хирургическому лечению. В связи с этим у беременных гангренозный аппендицит встречается в 5-6 раз, а перфоративный – в 4-5 раз чаще, чем у небеременных.

Из инструментальных методов исследования при подозрении на острый аппендицит наиболее простым и безопасным является УЗИ. По данным ряда авторов информативность ультразвуковой диагностики достаточно высока – точность сонографии в диагностике острого аппендицита достигает 96%, специфичность – 98%.

Самым информативным из инструментальных методов исследования в диагностике острого аппендицита у беременных является лапароскопия [13].

Острая кишечная непроходимость (ОКН) – одно из наиболее грозных хирургических заболеваний органов брюшной полости. Частота развития ОКН при беременности – 1 случай на 40000–50000 ро-

дов, при этом материнская смертность достигает 35–50%, перинатальные потери 28% [14], а мертворождаемость – 60–75% [15]. У 70,0% женщин данную патологию выявляют во II–III триместрах беременности при этом наиболее часто в 77,2% развивается механическая кишечная непроходимость, обусловленная возникновением адгезивного процесса в брюшной полости после ранее перенесенных лапаротомий [16].

Диагностика кишечной непроходимости во время беременности особенно сложна. Сложность заключается, во-первых, в больших размерах матки, заполняющей почти всю брюшную полость, поэтому симптомы кишечной непроходимости появляются значительно позже. Во-вторых, в недостаточном иммунном ответе организма на возникновение воспалительного процесса [17]. В-третьих, клинические симптомы, такие, как боль, отсутствие отхождения газов и стула, рвота могут быть характерными не только для острой хирургической, но и для гинекологической патологии. Лабораторные данные часто не способствуют своевременной постановке правильного диагноза. В связи с этим особое значение приобретают инструментальные методы исследования.

Первоочередным исследованием назначается УЗИ брюшной полости с целью выявления симптомов, характерных для кишечной непроходимости: маятникообразной перистальтики, наличия жидкости в просвете кишечника и выпота в брюшной полости, толщины стенки кишечника, отсутствия перистальтики [18].

По мнению ряда авторов, неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма при подозрении на ОКН остается обзорная рентгенография брюшной полости, а также контрастное исследование кишечника с помощью взвеси сульфата бария. Это необходимо для выявления классических проявлений кишечной непроходимости: чаш Клойбера, «тонкокишечных» арок, длительной задержки контраста. Но использование рентгенологических методов при беременности ограничено из-за их негативного влияния на процесс эмбриогенеза и развитие плода.

При невозможности установить диагноз неинвазивными методами необходимо выполнять диагностическую видеолапароскопию, не забывая о возможных технических трудностях – таких, как увеличенная матка, раздутые петли кишечника [19].

Острый калькулезный холецистит во время беременности наблюдается у 30–35% женщин, при этом беременность следует рассматривать провоцирующим фактором развития острого холецистита в результате дискинезии и затруднения оттока желчи ввиду изменения гормонального фона (гиперэстрогения). Обострения желчнокаменной болезни у беременных чаще всего происходят во II триместре. Этот же период считается оптимальным для проведения холецистэктомии. Операция

холецистэктомии является второй по частоте хирургической операцией во время беременности после аппендэктомии.

Распространенность острого панкреатита у беременных колеблется от 1:1000 до 1:12000, повышаясь со сроком гестации и числом родов в анамнезе [20, 21]. В 24% наблюдений панкреатит развивается в I триместре беременности, в 33% – во II и в 43% – в III триместре беременности. Показатели материнской смертности составляют – 11-37%, а перинатальной – 20-39%. При этом уровень материнской смертности возрастает с увеличением срока беременности [22].

Анализ ряда исследований показывает, что основным этиологическим фактором острого панкреатита (до 67–100% случаев) во время беременности являются заболевания билиарного тракта при желчнокаменной болезни [23] и при холедохолитиазе [24].

Лабораторная диагностика острого панкреатита у беременных не имеет специфичных тестов и характеризуется определением концентрации панкреатических ферментов в сыворотке крови, кале и моче непрямими методами [25].

Из инструментальных методов диагностики основным является УЗИ.

Применение с целью диагностики и лечения ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) у беременных ограничено ввиду сложности выполнения метода и связанной с ним лучевой нагрузки, однако в литературе имеется ряд сообщений, когда такое исследование беременным все же выполнялось [26].

При болях в животе у беременной для диагностики может быть использована компьютерная томография (КТ) [27]. Современные протоколы мультidetекторной КТ предполагают низкие дозы излучения и разумное использование во время беременности. Радиационное воздействие на плод при тазовой КТ предполагает 2 рад, но может достигать 5 рад во время полной КТ живота и таза [28, 29].

Магниторезонансная томография органов брюшной полости не может заменить компьютерную томографию, но иногда выполняется для верификации диагноза.

Острая хирургическая патология, возникающая во время беременности, значительно осложняет ее течение, поэтому требует взвешенного, порой индивидуального подхода к диагностике и лечению, от результатов которых зависит жизнь не только матери, но и плода.

Цель исследования: обобщить имеющийся опыт диагностики и лечения беременных с «острым животом».

Материалы и методы

Нами методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ 183 историй болезни беременных, госпитализированных в хирургические

стационары ГБУЗ ККБ №2 и МБУЗ КГК БСМП г. Краснодара в 2008-2016 гг с диагнозом «острый живот». Средний возраст пациенток 24,6±4,6 лет, колебался от 18 до 42 лет. Срок беременности – от 6 до 38 недель.

Диагностический алгоритм заключался в сборе анамнеза, клинических симптомов, лабораторных данных (общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, амилаза, общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТ, мочевины, креатинин, глюкоза, СРБ; общий анализ мочи, диастаза мочи; коагулограмма, при необходимости – дополнительно: прокальцитонин, бактериологические посевы крови, мочи, содержимого полостей), осмотра акушера-гинеколога и инструментальных исследований (УЗИ брюшной полости и малого таза, которое выполнялось всем пациенткам, с целью определения наличия и количества свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, состояние петель кишечника, толщину стенки, непосредственно осмотр червеобразного отростка (диаметр, толщина стенок) или гепатопанкреатобилиарной зоны при необходимости, а также состояние матки, ее тонус, подвижность плода, предлежание плаценты, состояние яичников, маточных труб; КТ с внутривенным или пероральным контрастированием; МРТ брюшной полости, обзорная рентгенография брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической папиллосфинктеротомией, литоэкстракцией и/или стентированием холедоха).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа структура заболеваний включала такие нозологии, как острый аппендицит (ОА), острый калькулезный холецистит (ОКХ), холедохолитиаз (Хл), острый панкреатит (ОП), острая кишечная непроходимость (ОКН) (рис. 1).

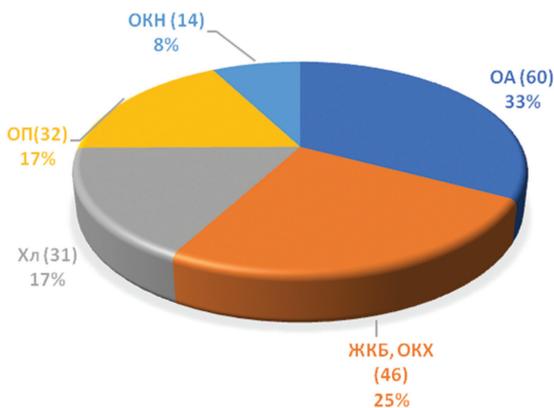


Рис. 1. Структура хирургических заболеваний у беременных, поступающих в стационар с синдромом «острого живота».

Fig. 1. The structure of surgical diseases in pregnant women going to the hospital with the syndrome of "acute abdomen".

Как видно на рисунке 1, в структуре заболеваний у данной категории больных чаще превалировал диагноз острый аппендицит.

Из 60 пациенток с предполагаемым диагнозом острый аппендицит, которым потребовалась хирургическая помощь, видеолaparоскопия выполнена у 48 (80,0%), у 6 (10,0%) из них острый аппендицит исключен, 34 (56,7%) беременным выполнена лапароскопическая аппендэктомия (ЛА), а у 8 (13,3%) выполнена конверсия на лапаротомный доступ по Волковичу-Дьяконову.

Из 12 больных, которым не выполнялась видеолaparоскопия, у 1 (1,7%) пациентки был выявлен аппендикулярный инфильтрат, ей проводилась консервативная антибактериальная терапия, у 1 (1,7%) – аппендикулярный абсцесс, выполнено дренирование абсцесса под УЗ-навигацией, а 10 (16,7%) пациенткам сразу выполнена традиционная аппендэктомия (ТА) (рис. 2).

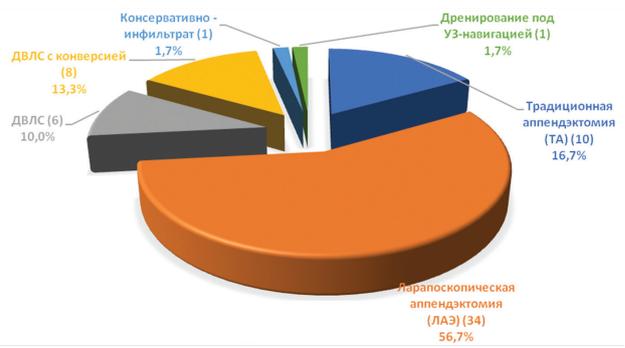


Рис. 2. Варианты оказания хирургической помощи беременным с острым аппендицитом.

Fig. 2. Options for surgical care for pregnant women with acute appendicitis.

По морфологическим формам острого аппендицита больные распределились следующим образом: у 6 (11,3%) – катаральная, у 35 (66,0%) – флегмонозная, у 12 (22,7%) – гангренозная. При оценке результатов в зависимости от сроков гестации отмечено, что деструктивные формы чаще выявлялись в III триместре и это, прежде всего, связано со сроком госпитализации в стационар (рис. 3).

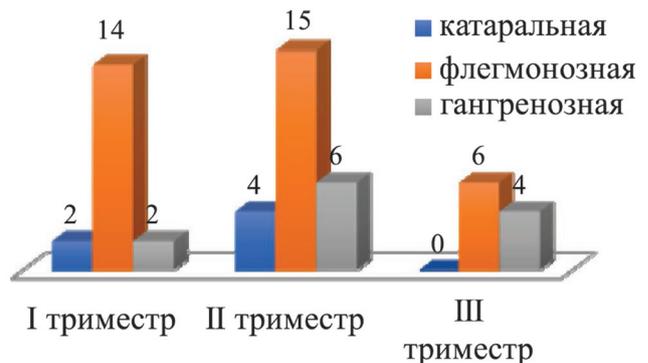


Рис. 3. Морфологические формы острого аппендицита в зависимости от сроков гестации.

Fig. 3. Morphological forms of acute appendicitis, depending on the gestation period.

В I триместре ЛА выполнена у 15 (83,3%) из 18 и у 3 (16,7%) больных ТА после конверсии, в связи с ретроцекальным расположением отростка и явлениями тифлита. Во II триместре ЛА выполнена у 17 (65,4%) из 26 пациенток и у 8 (30,8%) – ТА (4 после конверсии) и 1 (3,8%) беременной с аппендикулярным инфильтратом проведена консервативная терапия. В III триместре 2 больным выполнена лапароскопическая аппендэктомия, 7 больным ТА (1 после ДВЛС) и 1 пациентке – дренирование аппендикулярного абсцесса под УЗ-навигацией (рис. 4).

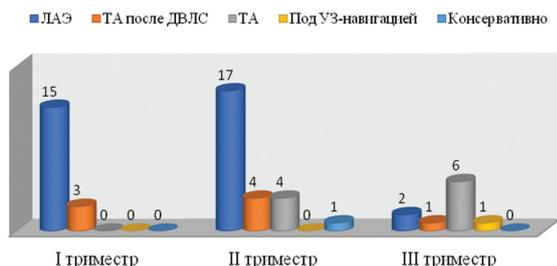


Рис. 4. Оперативные вмешательства при остром аппендиците в зависимости от сроков гестации.

Fig. 4. Surgeries for acute appendicitis, depending on the gestation period.

После лапароскопических аппендэктомий осложнений выявлено не было. После выполнения традиционных аппендэктомий из доступа Волковича-Дьяконова однократно имело место нагноение п/о раны. 53 (98,1%) пациентки выписаны с прогрессирующей беременностью. Одной пациентке (1,9%), поступившей в стационар на 36 неделе, выполнена ТА, после чего она переведена в родильный дом для родоразрешения. Летальных исходов не было.

Вторым по частоте заболеванием у беременных, поступающих в хирургический стационар, был острый калькулезный холецистит.

Из 46 пациенток, поступивших с диагнозом острый калькулезный холецистит, 22 (47,8%) беременным проведена консервативная посиндромная терапия с купированием приступа, им рекомендовано оперативное лечение в послеродовом периоде, а 24 (52,2%) больных прооперированы тем или иным малоинвазивным способом (рис. 5).

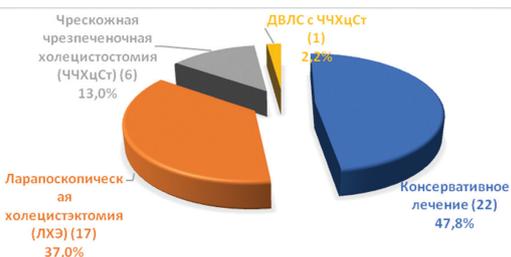


Рис. 5. Варианты лечения беременных с острым калькулезным холециститом.

Fig. 5. Treatment of pregnant women with acute calculous cholecystitis.

Среди оперативных методов лечения преобладала лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ),

выполненная у 17 (70,8%) беременных из 24 оперированных. 6 (25,0%) пациенткам, учитывая вторую половину беременности и данные ультразвуковой картины (признаки выраженного инфильтрата в области гепатодуоденальной связки и высокого риска конверсии), решено изначально выполнить чрескожную чрезпеченочную холецистостомию под УЗ-навигацией (ЧЧХцСт). Одной беременной выполнена диагностическая лапароскопия, по данным которой выявлен острый калькулезный холецистит, поэтому решено выполнить ЧЧХцСт без холецистэктомии.

В I триместре ЛХЭ выполнена у 4 (57,1%) беременных из 7, 2 (28,6%) больным проведена консервативная терапия, и в одном случае выполнена ЧЧХцСт. Во II триместре ЛХЭ выполнена у 13 (56,5%) из 23 пациенток, 6 (26,1%) – консервативное лечение, 3 (13,0%) – ЧЧХцСт и 1 (4,4%) беременной выполнялась диагностическая видеолапароскопия, интраоперационно имел место выраженный инфильтрат в области гепатодуоденальной связки, решено выполнить ЧЧХцСт, с целью минимизировать объем вмешательства и избежать конверсии на лапаротомию. В III триместре 2 (12,5%) больным выполнена ЧЧХцСт, а в 14 случаях увенчалась успехом консервативная посиндромная терапия (рис. 6).

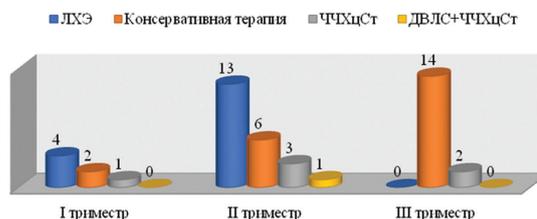


Рис. 6. Варианты лечения беременных с острым калькулезным холециститом в зависимости от сроков гестации.

Fig. 6. Treatment of pregnant women with acute calculous cholecystitis depending on the gestation period.

После лапароскопических холецистэктомий и холецистостомий под УЗ-навигацией осложнений как хирургических, так и перинатальных – не было. Все пациентки выписаны с прогрессирующей беременностью.

В отдельную группу мы выделили пациенток с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой, таких было 31 беременная. Это связано с отличающейся тактикой ведения таких больных. Всем пациенткам выполнялась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ПСТ) и литоэкстракцией (ЛЭ). Исследование выполнялось с анестезиологическим пособием. Ввиду развития медицинских технологий и технического оснащения в нескольких случаях с целью верификации диагноза выполнялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Двум пациенткам, находившимся во II триместре беременности, после РХПГ+ПСТ+ЛЭ выполнена

лапароскопическая холецистэктомия без выписки из стационара. Из хирургических осложнений имел место острый РХПГ-индуцированный панкреатит, купированный консервативной терапией.

В настоящее время заболеваемость острым панкреатитом неуклонно растет, как среди мужчин, так и женщин. По данным ряда авторов за последнее десятилетие доля заболевших женщин увеличилась на 30% [30]. Развитие острого панкреатита при беременности осложняется в 58% наблюдений преждевременными родами, что непосредственно отражается на показателях перинатальной заболеваемости и смертности [22].

В нашем исследовании на стационарном лечении с острым панкреатитом находились 32 беременных. Острый панкреатит, развившийся на фоне желчнокаменной болезни, билиарнозависимый, выявлен у 18 (56,3%) пациенток, а 14 (43,7%) указывали на погрешности в питании и изменение вкуса, связанные с беременностью. Частота возникновения острого панкреатита возрастала с увеличением срока беременности: в I триместре 8 (25%) больных, во II – 13 (34%), в III триместре – 11 (41%) беременных.

У 17 (53,1%) пациенток был диагностирован острый панкреатит легкой степени, т.е. отечный панкреатит, у 8 (25%) беременных был установлен панкреатит средней степени, характеризующийся наличием парапанкреатического инфильтрата, либо оментобурсита, а у 7 (21,9%) больных – тяжелый деструктивный панкреатит, панкреонекроз. Причем с увеличением срока беременности количество беременных с тяжелым панкреатитом также увеличивается (рис. 7).

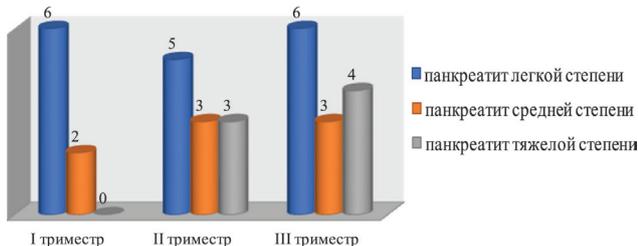


Рис. 7. Тяжесть развития острого панкреатита у беременных в зависимости от сроков гестации.

Fig. 7. The severity of acute pancreatitis in pregnant women depending on the gestation period.

Беременным с отечным панкреатитом была проведена консервативная терапия – без инвазивных методов лечения, с выздоровлением, без перинатальных потерь и летальности.

Пациентки, поступавшие с панкреатитом средней и тяжелой степени, чаще всего с давностью заболевания более суток, – наиболее тяжелый контингент больных, требующий четкой и организованной работы хирургов, акушеров-гинекологов и специалистов диагностических служб. Всем больным при поступлении выполнено РХПГ+ПСТ с анестезиологическим пособием, назогастральное зондирование с последующей посиндромной терапией в условиях реанимационного отделения.

У 8 беременных на фоне данного объема лечения была отмечена положительная динамика: жидкостные скопления и/или инфильтрат по данным УЗИ с положительной динамикой: уменьшения объема образований, без признаков абсцедирования и лабораторно: снижение лейкоцитоза, амилаземии, СРБ. Таких больных переводили в хирургическое отделение, начинали энтеральное питание и продолжали терапию. Хирургических осложнений и летальности у больных с панкреатитом средней степени не было. Угроза прерывания беременности была зафиксирована у 1 беременной в I триместре, у 1 – во II триместре, угроза преждевременных родов у двоих беременных: по одной в II и III триместрах. Самопроизвольных абортов и преждевременных родов не было.

Наибольшие трудности возникли в лечении беременных с острым деструктивным панкреатитом в стадии гнойных осложнений. 7 беременных имели ограниченные жидкостные скопления той или иной локализации: сальниковая сумка, парапанкреатическая клетчатка, забрюшинная клетчатка (ЗБК), паракolon слева и справа, корень брыжейки тонкой кишки, малый таз и другие. Как видно из рис. 8, панкреатит тяжелой степени имел место у 3 беременных во II триместре и у 4 – в III триместре. В 6 (85,7%) из 7 случаев тактика лечения заключалась в малоинвазивном ведении таких больных, использовались разные варианты дренирования под УЗ-навигацией с анестезиологическим пособием без широкой лапаротомии. Пациенткам, на момент поступления в стационар находившимся во II триместре и пролеченным с использованием данной методики, удалось добиться выздоровления, пролонгирования беременности, без хирургических осложнений и летальности. Угроза прерывания беременности была у одной беременной, угроза преждевременных родов – у двоих.

Что касается 4 беременных с панкреонекрозом в III триместре, то одна пациентка 23 лет со сроком беременности 34-35 недель поступила с острым деструктивным панкреатитом, оментобурситом, флегмоной ЗБК слева, нормально протекающей беременностью. У больной имела место молниеносная форма панкреатита, с момента от появления болевого синдрома прошло около 24 часов. Учитывая состояние пациентки и срок беременности, консилиумом решено выполнить кесарево сечение, экстирпацию матки с маточными трубами с дальнейшим ведением пациентки с использованием малоинвазивных технологий, дренирование жидкостных скоплений под УЗ-навигацией с последующей заменой дренажей на крупнокалиберные. Еще трем пациенткам проводилась консервативная посиндромная терапия в условиях реанимационного отделения до 38 недель беременности, далее родоразрешение через естественные родовые пути, с дальнейшей малоинвазивной тактикой. Все 4 больные выздоровели, срок пребывания их в стационаре составил от 87 до 121 дня.

Острая кишечная непроходимость – очень серьезное хирургическое заболевание, требующее зачастую неотложного хирургического вмешательства в самые ранние сроки с поступления в стационар. В течение нескольких часов необходимо определиться – необходимо оперировать или нет. Всякая задержка с оперативным вмешательством при острой кишечной непроходимости у беременных в разы увеличивает материнскую и перинатальную смертность.

За указанный период времени с диагнозом кишечная непроходимость на стационарном лечении находилось 14 беременных, из которых 11 (79%) находились во II-III триместрах беременности. Согласно анамнестическим данным ранее было оперировано (аппендэктомия, ДВЛС, кесарево сечение, эндоскопические вмешательства при гинекологической патологии) 9 (64,3%) пациенток. При поступлении в стационар данной категории больных всем выполнено УЗИ брюшной полости, обзорная рентгенография брюшной полости по показаниям, лабораторные данные, консультация акушера-гинеколога. На основании диагностических данных 6 (42,9%) беременных пролечены консервативно, с положительной динамикой, без акушерских осложнений и летальности. 8 (57,1%) больных прооперировано, одной беременной во II триместре выполнена диагностическая видеолaparоскопия с рассечением единичной «шнуровидной» спайки в правой подвздошной области после аппендэктомии, с устранением острой тонкокишечной непроходимости. 7 пациенткам выполнена лапаротомия с устранением острой кишечной непроходимости: в 1 случае выполнена деторсия заворота тонкой кишки на 360° с интубацией тонкого кишечника; в 6 случаях – адгезиолизис разной степени выраженности, без резекции кишки и без вскрытия просвета. Хирургических осложнений и летальности у беременных с кишечной непроходимостью не было. Угроза прерывания беременности была зафиксирована у 1 беременной в I триместре, у 1 – во II триместре, угроза преждевременных родов у троих беременных: у одной в II и у двоих III триместрах. Самопроизвольных аборт не было. У одной пациентки на 34 неделе возникли преждевременные роды – на 6 сутки послеоперационного периода, родоразрешение через естественные родовые пути.

Заключение

Беременность и синдром «острого живота» – это большая проблема как для акушеров-гинекологов, так и хирургов. Она влияет на течение беременности и ее исход как для матери, так и плода и, соответственно, сказывается на показателях материнской и перинатальной летальности.

Диагностика острых хирургических заболеваний у беременных вызывает определенные трудности, связанные, прежде всего, со смазанной клинической картиной, с необходимостью дифференциального диагноза с осложненным течением беременности, ограниченностью применения лучевых и инвазивных методов диагностики.

Наиболее распространенным urgentным заболеванием у беременных является острый аппендицит. Деструктивные формы аппендицита преобладают у пациенток в III триместре беременности, что чаще связано с поздней госпитализацией. УЗИ, выполняемое всем пациенткам, и, при сомнениях в диагнозе, диагностическая лапароскопия – методы, позволяющие установить клинический диагноз в наиболее короткий срок, уменьшить количество деструктивных форм острого аппендицита, оказать экстренную хирургическую помощь, а также избежать «напрасных» аппендэктомий.

Лапароскопическая аппендэктомия имеет преимущества по сравнению с традиционной аппендэктомией и у данной категории больных, особенно в I и II триместрах беременности. Плюсы – меньший койко-день, более ранняя активизация, отсутствие осложнений – гнойно-септических и со стороны плода. Применение эндоскопических технологий в III триместре беременности крайне затруднительно, но выполнение видеолaparоскопии позволяет локализовать процесс и, при необходимости лапаротомии, выполнить ее из минимального доступа.

Острый калькулезный холецистит – патология, требующая у беременных дифференцированного подхода. УЗИ гепатопанкреатибилиарной зоны в настоящее время чаще всего позволяет определить степень деструкции желчного пузыря и воспалительных изменений в этой зоне. При отсутствии паравезикального инфильтрата и изменений со стороны гепатодуоденальной связки показана лапароскопическая холецистэктомия, преимущественно у беременных в I и во II триместрах беременности. При выраженных деструктивных изменениях беременным показана чрескожная чреспеченочная холецистостомия под УЗ-навигацией с последующим плановым малоинвазивным хирургическим лечением в послеродовом периоде.

При холедохолитиазе, осложненном механической желтухой, показано выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией с обязательным анестезиологическим пособием. При сочетании с острым холециститом необходимо выполнить лапароскопическую холецистэктомию либо чрескожную чреспеченочную холецистостомию.

Применение малоинвазивных технологий у беременных с желчнокаменной болезнью без использования лапаротомии, как метода лечения, позволили избежать как хирургических, так и акушерских осложнений.

Диагностика и, прежде всего, лечение острого панкреатита у беременных вызывает большие трудности. Анализ представленного материала показал, что панкреатит у данной категории больных чаще билиарно-зависимый. Частота возникновения острого панкреатита возрастала с увеличением срока беременности. Для диагностики использовали УЗИ, КТ, МРТ, РХПГ,

ПСТ. При панкреатите легкой степени была проведена консервативная терапия – без инвазивных методов лечения, с выздоровлением, без перинатальных осложнений и летальности. При лечении панкреонекроза использовались только малоинвазивные вмешательства (папиллосфинктеротомии, дренирование ограниченных жидкостных скоплений под УЗ-навигацией), в том числе и в III триместре, позволившие избежать широких лапаротомий и тяжелых акушерских осложнений.

Острая кишечная непроходимость – наиболее грозное из описанных заболеваний. Хотя встречается реже, но имеет серьезные последствия. При анализе результатов лечения беременных с острой кишечной непроходимостью установлено, что длительная консервативная терапия без явной положительной динамики, значительно ухудшает исход заболевания. При отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 4-6 часов показано оперативное лечение. При сомнении в диагнозе и технической возможности необходимо выполнить диагностическую лапароскопию. Анализ данных лечения больных с ОКН показал, что при своевременно выполненном оперативном пособии хирургических осложнений (некроз кишки, разлитой перитонит) не было. Что касается перинатальных осложнений, то у 5 (71,4%) из 7 пациенток имели место либо угроза прерывания беременности, либо угроза преждевременных родов, у 1 (14,3%) беременной – преждевременные роды. Материнской и перинатальной смертности не было.

Обобщив небольшой опыт лечения беременных с острой хирургической патологией, необходимо понимать, что только совместная слаженная работа хирургов, акушеров-гинекологов, специалистов функциональной диагностики в условиях высокоспециализированных многопрофильных стационаров могут привести к лучшим результатам в лечении данной категории больных. Необходим выбор наиболее оптимальных методов диагностики и лечения – прежде всего, малоинвазивных, направленных на уменьшение хирургических и связанных с ними перинатальных осложнений, способствующих пролонгированию беременности, и снижающих показатели материнской и перинатальной смертности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. и др. *Акушерство: национальное руководство по акушерству и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1200 с. [Ajlamazjan Je.K., Kulakov V.I., Radzinskij V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo po akusherstvu i ginekologii*. М.: GJeOTAR-Media; 2009. 1200 s. (In Russ.).]
2. Шенье Н.П., Швечкова М.В., Кукарская И.И. Хирургическая патология у беременных: взгляд анестезиолога-реаниматолога на проблему. *Трудный пациент*. 2013; 11 (2,3): 4-11. [Shen'e N.P., Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I. *Khirurgicheskaya patologiya u beremennykh: vzglyad anesteziologa-reanimatologa na problemu*. *Trudnyy patsient*. 2013; 11 (2,3): 4-11. (In Russ.).]

3. Шапкин Ю.Г., Ливадный Г.В., Маршалов Д.В. Современные технологии в диагностике острого аппендицита при беременности. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2011; Т.1. 2: 29-37. [Shaken Yu.G., Livadnyy G.V., Marshalov D.V. *Sovremennye tekhnologii v diagnostike ostrogo appenditsita pri beremennosti*. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2011; T.1. 2: 29-37. (In Russ.).]

4. Флейшер А., Меннинг Ф., Дженти Ф., Ромеро Р. *Эхография в акушерстве и гинекологии. В 2-х частях: часть вторая*. М.: Изд. дом Видар-М.; 2004. 227-272. [Fleysher A., Menning F., Dzheni F., Romero R. *Ekhografiya v akusherstve i ginekologii. V 2-kh chastyakh: chast' vtoraya*. М.: Izd. dom Vidar-M.; 2004. 227-272. (In Russ.).]

5. Черняева Ю.В., Федоршин Р.П. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике неотложных состояний у беременных. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2011; Т.12. 3: 337-341. [Chernyaeva Yu.V., Fedorishin R.P. *Vozmozhnosti ultrazvukovogo issledovaniya v differentsial'noy diagnostike neotlozhnykh sostoyaniy u beremennykh*. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2011; T.12. 3: 337-341. (In Russ.).]

6. Reedy M.B., Galan H.L., Richards W.E. et al. Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoendoscopic surgeons. *J Reprod Med*. 1997; 42: 33. [Reedy M.B., Galan H.L., Richards W.E. et al. *Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoendoscopic surgeons*. *J Reprod Med*. 1997; 42: 33.].

7. Soriano D., Yefet Y., Seidman D.S. et al. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy. *Fertility and Sterility*. 1999; 71: 955. [Soriano D., Yefet Y., Seidman D.S., Goldenberg M., Mashlach S., Oelsner G. *Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy*. *Fertility and Sterility*. 1999; 71: 955.].

8. Хацко В.В., Греджев Ф.А., Пархоменко А.В., Потапов В.В. Острый аппендицит у беременных (научный обзор). *Украинский журнал хирургии*. 2014; 1(24): 154-157. [Khatsko V.V., Gredzhev F.A., Parkhomenko A.V., Potapov V.V. *Ostryy appenditsit u beremennykh (nauchnyy obzor)*. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*. 2014; 1(24): 154-157. (In Russ.).]

9. Шайрамарданов Р.Ш., Гумаров Р.Ф. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных. *Казанский мед. журнал*. 2010; 91(5): 622-625. [Shayramardanov R.Sh., Gumarov R.F. *Instrumental'nye metody issledovaniya v diagnostike ostrogo appenditsita u beremennykh*. *Kazanskiy med. zhurnal*. 2010; 91(5): 622-625. (In Russ.).]

10. Wu J.M., Chen K.H., Lin H.F. et al. Laparoscopic appendectomy in pregnancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005; 15(5): 447-450. DOI: 10.1089/lap.2005.15.447 [Wu J.M., Chen K.H., Lin H.F., Tseng L.M., Tseng S.H., Huang S.H. *Laparoscopic appendectomy in pregnancy*. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005; 15(5): 447-450. DOI: 10.1089/lap.2005.15.447.].

11. Крот И.Ф., Эйныш Е.А., Призенцов А.А. Острый аппендицит в поздние сроки беременности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; 42(4): 148-153. [Krot I.F., Eynysh E.A., Prizentsov A.A. *Ostryy appenditsit v pozdnie sroki beremennosti*. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2014; 42(4): 148-153. (In Russ.).]

12. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Use of Laparoscopy for Surgical Problems during Pregnancy Practice. *Clinical Guidelines published on: 01/2011 by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)*. [Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Use of Laparoscopy for Surgical Problems during Pregnancy Prac-

tion. *Clinical Guidelines published on: 01/2011 by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES).*

13. Шуркалин Б.К., Андрейцев И.П., Ржебаев К.Э. и др. Лапароскопические вмешательства в неотложной хирургии. *Эндоскопическая хирургия*. 2010; 3: 42-45. [Shurkalin B.K., Andreytsev I.L., Rzhabaev K.E., Kakurin S.N., Cherevatenko A.M., Yakovlev A.A. Laparoskopicheskie vmeshatel'stva v neotlozhnoy khirurgii. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2010; 3: 42-45. (In Russ.)].

14. Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В. Острая кишечная непроходимость при беременности. *Фундаментальные исследования*. 2012; 10(1): 168-175. [Khvorostukhina N.F., Stolyarova U.V. Ostraya kishhechnaya neprokhodimost' pri beremennosti. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 10(1): 168-175. (In Russ.)].

15. Joshi M.A., Balsarkar D., Avasare N. et al. Gangrenous sigmoid volvulus in a pregnant woman. *Tropical Gastroenterology*. 1999; 20(3): 141-142. [Joshi M.A., Balsarkar D., Avasare N., Pradhan C., Pereira G., Subramanyan P., Gangrenous sigmoid volvulus in a pregnant woman. *Tropical Gastroenterology*. 1999; 20(3): 141-142.].

16. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Рогожина И.Е. и др. Факторы риска кишечной непроходимости у беременных. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(3): 723-728. [Khvorostukhina N.F., Salov I.A., Rogozhina I.E., Stolyarova U.V. Faktory riska kishhechnoy neprokhodimosti u beremennykh. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8(3): 723-728. (In Russ.)].

17. Салов И.А., Рогожина И.Е., Балабанов Н.Г. и др. Особенности диагностики и акушерской тактики при острой кишечной непроходимости. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2006; 3: 7-10. [Salov I.A., Rogozhina I.E., Balabanov N.G., Khvorostukhina N.F. Osobennosti diagnostiki i akusherskoy taktiki pri ostroy kishhechnoy neprokhodimosti. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2006; 3: 7-10. (In Russ.)].

18. Redlich A., Rickes S., Costa S.D., Wolff S. Small bowel obstruction in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2007; 275(5): 381-383. DOI: 10.1007/s00404-006-0262-8 [Redlich A., Rickes S., Costa S.D., Wolff S. Small bowel obstruction in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2007; 275(5): 381-383. DOI: 10.1007/s00404-006-0262-8].

19. Короткевич А.Г., Злобина Л.А., Ревецкая Ю.Ю. Техника диагностической лапароскопии у беременных. *Эндоскопическая хирургия*. 2010; 2: 37-41. [Korotkevich A.G., Zlobina L.A., Revitskaya Yu.Yu. Tekhnika diagnosticheskoy laparoskopii u beremennykh. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2010; 2: 37-41. (In Russ.)].

20. Dukic A., Zivancevis-Simonovic S., Varjadic M. et al. Hyperlipidemia and pregnancy. *Med Pregl*. 2009; 62(Suppl.3): 80-84. [Dukic A., Zivancevis-Simonovic S., Varjadic M., Dukic S. Hyperlipidemia and pregnancy. *Med Pregl*. 2009; 62(Suppl.3): 80-84.].

21. Eddy, J.J., Gideonsen M.D., Song J.Y. et al. Pancreatitis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008; Vol. 1. 12(5): 1075-1081. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318185a032 [Eddy, J.J., Gideonsen M.D., Song J.Y., Grobman W. A., O'Halloran P. Pancreatitis

in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008; Vol. 1. 12(5): 1075-1081. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318185a032.].

22. Sanduende Otero Y., Figueira Moure A., Rama-Maceiras P. et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003; 50(9): 477-480. [Sanduende Otero Y., Figueira Moure A., Rama-Maceiras P., Bautista Guillén A, Diéguez Fernández M. Hypertriglyceridemic pancreatitis and pregnancy. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003; 50(9): 477-480.].

23. Robertson K.W., Stewart I.S., Imrie C.W. Severe Acute Pancreatitis and Pregnancy. *Pancreatology*. 2006; 6(4): 309-315. DOI: 10.1159/000092694 [Robertson K.W., Stewart I.S., Imrie C.W. Severe Acute Pancreatitis and Pregnancy. *Pancreatology*. 2006; 6(4): 309-315. DOI: 10.1159/000092694].

24. Kahaleh M., Hartwell G.D., Arseneau K.O. et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(2): 287-292. [Kahaleh M., Hartwell G.D., Arseneau K.O., Pajewski T.N., Mullick T. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(2): 287-292.].

25. Parmar M.S. Pancreatic necrosis associated with preeclampsia-eclampsia. *JOP J Pancreas*. 2004; 5(2): 101-104. [Parmar M.S. Pancreatic necrosis associated with preeclampsia-eclampsia. *JOP J Pancreas*. 2004; 5(2): 101-104.].

26. McGrath B.A., Singh M., Singh T. et al. Spontaneous common bile duct rupture in pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2005; 14(2): 172-174. DOI: 10.1016/j.ijoa.2004.10.006 [McGrath B.A., Singh M., Singh T., Maguire S. Spontaneous common bile duct rupture in pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2005; 14(2): 172-174. DOI: 10.1016/j.ijoa.2004.10.006].

27. Malagoni M.A. Gastrointestinal surgery and pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003; 32: 181-200. [Malagoni M.A. Gastrointestinal surgery and pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003; 32: 181-200.].

28. Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A. et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 333-340. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318180a505 [Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.K. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 333-340. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318180a505].

29. Schaefer C., Meister R., Wentzack R. et al. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009; 28: 161-166. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.05.001 [Schaefer C., Meister R., Wentzack R., Weber-Schoendorfer C. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009; 28: 161-166. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.05.001].

30. Еремина Е.Ю. Панкреатит у беременных. *Практическая медицина*. 2012; 58: 23-28. [Eremina E.Yu. Pankreatit u beremennykh. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 58: 23-28. (In Russ.)].

Поступила / Received 11.09.2017
Принята в печать / Accepted 10.10.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: *Бабенко Евгений Сергеевич; тел.: +7 (918) 11-22-303; e-mail: babenkoes@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. 1-ая линия поймы реки Кубань, д. 2, кв. 82.*

Corresponding author: *Evgeny S. Babenko; tel.: +7 (918) 11-22-303; e-mail: babenkoes@mail.ru; ap. 82, 2, 1-ya liniya поймы реки Kuban str., Krasnodar, Russia, 350033.*

А. К. ИОРДАНИШВИЛИ^{1,2}, А. И. ВОЛОДИН^{2,3}, М. И. МУЗЫКИН², Н. В. ЛАПИНА³, В. В. САМСОНОВ⁴

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОТЕРИ ЗУБОВ У НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

¹Кафедра ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, Россия, 191015

²Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Акад. Лебедева, 6, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044

³Кафедра ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия, 350063

⁴ФГБУ «3 военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., Россия, 143420

АННОТАЦИЯ

Цель. В статье представлены особенности потери зубов у взрослых людей с учётом их возраста, пола и места проживания.

Материалы и методы. В ходе проведения стоматологического обследования 3329 (1760 мужчин и 1569 женщин) взрослых людей в возрасте от 18 до 102 лет, проживающих в городах и сельской местности Краснодарского края Российской Федерации, изучены особенности потери зубов с учётом их возраста, пола и места проживания. Определена нуждаемость взрослых людей в зубном протезировании.

Результаты. В ходе проведённого клинического исследования были установлены возрастные и половые особенности потери зубов у городского и сельского населения Краснодарского края Российской Федерации. Во всех возрастных группах, не зависимо от места проживания, отмечена тенденция к потере большего числа зубов у мужчин. В пожилом, старческом возрасте и среди долгожителей полная потеря зубов чаще встречалась у женщин.

Заключение. Анализ потери зубов у взрослого населения разных возрастных групп демонстрировал, что не зависимо от места их проживания для повышения уровня стоматологического здоровья взрослого населения города и села необходимо совершенствовать программы профилактики, затрагивающие не только детское население и подростков, но и взрослое, в том числе старших возрастных групп.

Ключевые слова: взрослое население, частичная и полная потеря зубов, население города и села, возрастные и половые особенности потери зубов

Для цитирования: Иорданишвили А.К., Володин А.И., Музыкин М.И., Лапина Н.В., Самсонов В.В. Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 31-36. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-31-36

For citation: Iordanishvili A.K., Volodin A.I., Muzykin M.I., Lapina N.V., Samsonov V.V. Age and gender features of tooth loss across the population of Krasnodar Krai. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 31-36. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-31-36

A. K. IORDANISHVILI^{1,2}, A. I. VOLODIN³, M. I. MUZYKIN², N. V. LAPINA³, V. V. SAMSONOV⁴

AGE AND GENDER FEATURES OF TOOTH LOSS ACROSS THE POPULATION OF KRASNODAR KRAI

¹Department of orthopedic odontology Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, Russia, 191015

²Department of maxillofacial surgery and surgical odontology S. M. Kirov Military Medical Academy, Acad. Lebedev Str., 6, St. Petersburg, Russia, 194044

³Department of an orthopedic odontology Kuban State Medical University, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

⁴Vishnevsky №3 Military Clinical Hospital, Moscow, pos. Novyj – Hospital, p/o Arkhangelskoye, Krasnogorsky district, Moscow region., Russia, 143420

ABSTRACT

Aim. The article presents features of tooth loss in adults, in view of their age, gender and place of residence.

Materials and methods. During the dental examination 3329 (1760 men and 1569 women) adults aged 18 to 102, living in urban and rural areas of Krasnodar Krai of the Russian Federation, features of tooth loss, in view of participants'

age, gender and place of residence were studied. Needs in dental prosthetics of adults was also assayed.

Results. During the clinical studies age and gender characteristics of tooth loss across urban and rural population of Krasnodar Krai of the Russian Federation were discovered. In all age groups, regardless of place of residence, the tendency to the loss of a greater number of teeth was observed in men. In the elderly, senile age and among long-livers the total tooth loss was more frequent in women.

Conclusion. Analysis of tooth loss in adults of different age groups showed that in order to improve dental health of the adult population of towns and villages regardless of their place of residence it is required to improve prevention program which should address not only children and adolescents but also adults, including elder age groups.

Keywords: adult population, tooth loss, partial tooth loss, total tooth loss, townspeople and rural people, age and gender features of tooth loss

Введение

Многофакторность воздействия внутренней и внешней сред демонстрирует необходимость общего видения и целостного подхода к индивидууму, использования различных диагностических и лечебных мер [1, 2, 3]. Это диктует целостность подхода как к больному органу, так и к больному человеку в комплексе его экологических, социально-психологических и нравственных проблем [4, 5, 6]. На протяжении последних лет многие специалисты решают научно-прикладные проблемы в плане стоматологической реабилитации пациентов с мультиморбидными состояниями [7, 8, 9, 10]. Изучение влияния, определяющего реабилитационный потенциал пациентов с мультиморбидными состояниями показало, что значимыми для прогнозов при планировании реабилитационных мероприятий являются медико-социальные и общесоматические характеристики пациентов вместе с показателями стоматологического статуса [11, 12]. Наличие значимых корреляционных взаимоотношений между медико-социальными, общесоматическими и стоматологическими показателями определяет необходимость рассмотрения системного гомеостаза у пациентов с коморбидной патологией при проведении лечения населения старшей возрастной группы с заболеваниями органов и тканей жевательного аппарата [5, 13, 14]. При этом задача профилактики, рецидивирования и лечения основных заболеваний органов и тканей жевательного аппарата для взрослых людей является как медицинской, так и социальной [11, 15].

По современным данным оценка критериев здоровья взрослых людей, особенно старческого возраста, должна иметь интегральный характер и учитывать уровень их физической подвижности, социальную активность, остроту зрения, слуха, показатель сохранившихся зубов и их функциональной ценности [16]. Данный показатель имеет значение ввиду того, что нарушение целостности жевательного аппарата и его функции приводит к снижению качества жизни пожилых людей, отрицательно влияя на процесс их социальной адаптации [17]. В связи с этим на этапе амбулаторной помощи взрослым людям со стоматологической патологией значительную роль играют новые подходы к их реабилитации не только в аспекте лечебно-профилактической работы, но и динамического

наблюдения за ними [9]. Безусловно, в этом случае огромное значение будут иметь замещающие ортопедические стоматологические мероприятия направленные не только на устранение дефектов зубных рядов, но и профилактику рецидивирования основных стоматологических заболеваний у взрослых людей с учетом особенностей их организма [11, 18]. Поэтому для клинической стоматологии важным являются сведения об потери естественных зубов у людей разных возрастных групп.

Цель исследования: изучить особенности потери зубов у взрослых людей с учётом их возраста, пола и места проживания.

Материалы и методы

На протяжении пяти лет было осмотрено 3329 (1760 мужчин и 1569 женщин) взрослых людей в возрасте от 18 до 102 лет (рис. 1), из которых 1856 (989 мужчин и 867 женщин) проживали в городах и 1473 (771 мужчина и 702 женщины) человек в сельской местности Краснодарского края Российской Федерации. Распределение осмотренных лиц с учётом возраста и места их проживания представлено на рисунке 2.

При объективном обследовании полости рта определяли количество потерянных зубов у всех пациентов, оценивали полноценность имеющихся зубных протезов при их наличии, определяли нуждаемость в зубном протезировании или перделке имеющихся зубных протезов, а также определяли среднее количество потерянных зубов на одного пациента с учетом возраста, пола и места проживания. Особое внимание уделяли лицам, утратившим все естественные зубы. Полученные в результате обследования цифровые данные обработаны на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа «Statistica for Windows v. 6.0». Различия между исследуемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Случаи, когда значения вероятности показателя «р» находились в диапазоне от 0,05 до 0,10 расценивали как «наличие тенденции».

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что не зависимо от возраста и пола отмечена тенденция к более частой потери зубов у лиц, проживающих в сельской местности ($p \geq 0,05$). Так, у молодых муж-

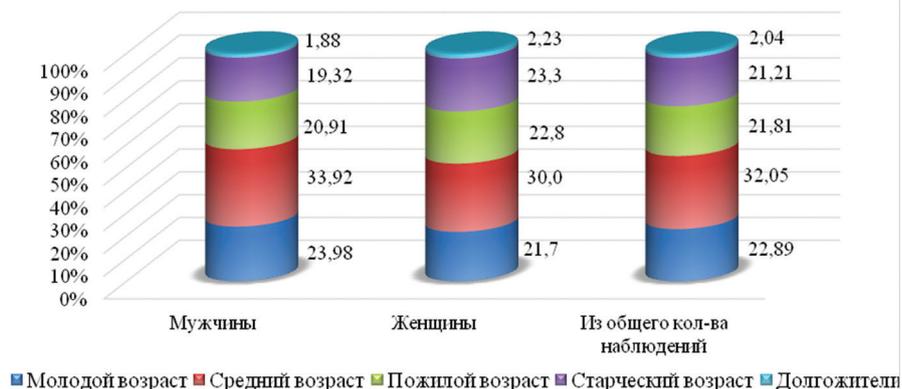


Рис. 1. Распределение осмотренных лиц по возрастным категориям и гендерным отличиям (%).
Fig. 1. Distribution of the examined persons by age categories and gender differences (%).

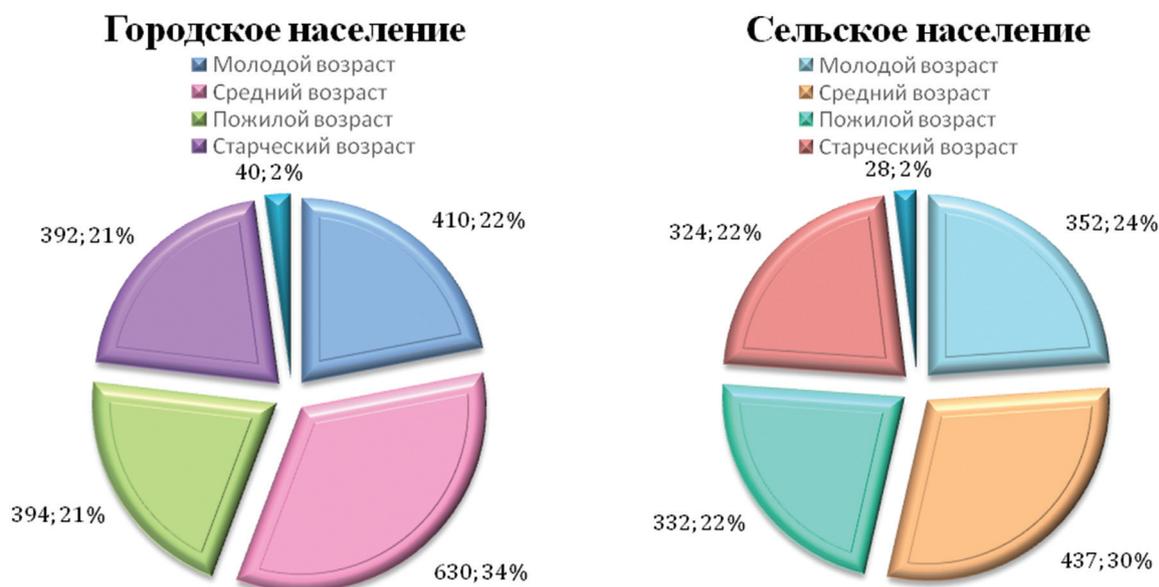


Рис. 2. Распределение осмотренных лиц с учётом возраста и места их проживания, (n; %).
Fig. 2. Distribution of the examined persons, in the view of their age and place of their residence, (n; %).

чин и женщин, проживающих в городе, среднее число потерянных зубов составило, соответственно, $1,93 \pm 0,52$ и $1,14 \pm 0,48$, в то время как у жителей села аналогичный показатель в группе молодого возраста составил, соответственно, $2,41 \pm 0,47$ и $2,82 \pm 0,76$ (рис. 3). В этой возрастной группе лиц, страдающих полной утратой зубов, не выявлено. Абсолютных показаний к протезированию зубов у лиц молодого возраста не отмечено, в связи с небольшим числом удалённых зубов и незначительной утратой жевательной функции.

У мужчин и женщин средней возрастной группы, проживающих в городе и сельской местности, среднее число утраченных зубов составило, соответственно, $9,27 \pm 1,07$, $7,32 \pm 1,12$ и $12,37 \pm 2,12$, $10,63 \pm 1,84$. Полная потеря зубов встречалась у мужчин и женщин, проживающих в городе, соответственно, в 0,6% и 0,4% случаев; в сельской местности, соответственно, в 0,4% и 1,61% случаев.

У пожилых мужчин и женщин, проживающих в городе и сельской местности, среднее число

утраченных зубов составило, соответственно, $14,13 \pm 1,42$, $9,43 \pm 1,27$ и $16,82 \pm 1,34$, $11,12 \pm 1,42$. Полная потеря зубов встречалась у мужчин и женщин пожилого возраста, проживающих в городе, соответственно, в 4,73% и 6,56% случаев; в сельской местности, соответственно, в 5,73% и 8,57% случаев.

У лиц старческого возраста, проживающих в городе и в сельской местности, среднее число утраченных зубов для мужчин и женщин составило, соответственно, $22,73 \pm 2,47$; $20,16 \pm 2,07$ и $24,55 \pm 2,44$; $22,42 \pm 2,17$. Полная потеря зубов встречалась у мужчин и женщин в старческом возрасте, проживающих в городе, соответственно, в 10,11% и 12,37% случаев; в сельской местности, соответственно, в 12,25% и 14,53% случаев.

У долгожителей полная потеря зубов диагностирована среди городского населения: у мужчин в 27,78% случаев, у женщин – в 31,82% случаев; среди сельского населения: у мужчин – в 33,33%; у женщин – в 46,15% случаев (рис. 3).

Во всех возрастных группах, не зависимо от

А. Городское население



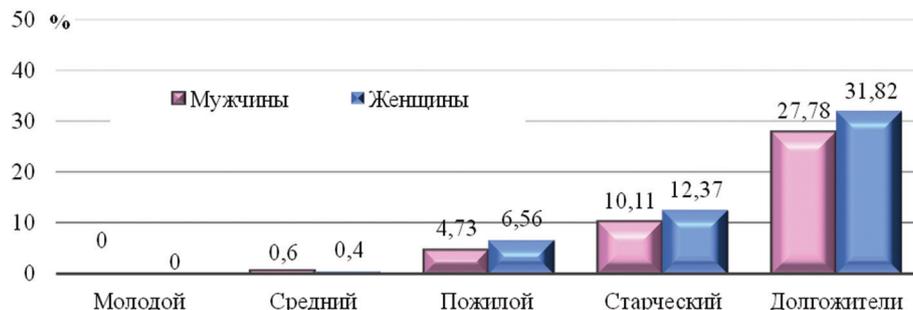
Б. Сельское население



Рис. 3. Среднее число утраченных зубов у городских (А) и сельских (Б) жителей с учётом пола и возраста (n).

Fig. 3. The average number of lost teeth in urban (A) and rural (B) residents, in the view of their gender and age (n).

А. Городское население



Б. Сельское население

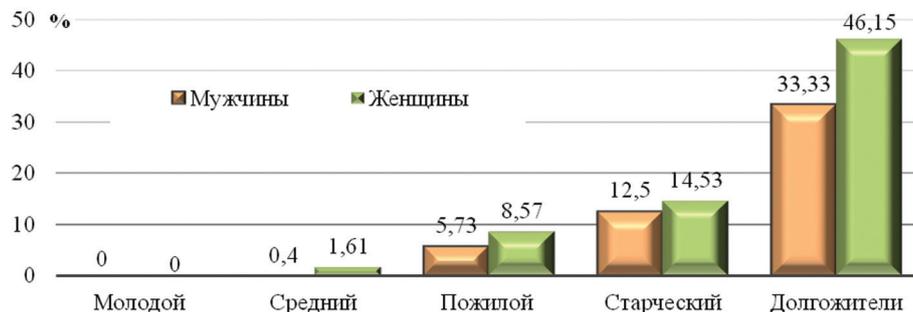


Рис. 4. Частота встречаемости лиц с полной утратой зубов среди городского (А) и сельского (Б) населения с учётом пола и возраста (%).

Fig. 4. Degree of incidence of total tooth loss among urban (A) and rural (B) population, in the view of their gender and age (%).

места проживания, отмечена тенденция к потере большего числа зубов у мужчин, чем у женщин ($p \geq 0,05$), что объясняется, очевидно, большим вниманием женщин к сохранению своего стоматологического здоровья, а также поддержанию в удовлетворительном состоянии индивидуальной гигиены полости рта. В тоже время, обратная тенденция отмечена при анализе частоты встречаемости полной потери зубов в пожилом, старческом возрасте,

а также у долгожителей (рис. 4). У женщин, независимо от места проживания, полная потеря зубов на обеих челюстях встречалась чаще, чем у мужчин ($p \geq 0,05$). У лиц средней возрастной группы проживающих в городе полная потеря зубов встречалась чаще у мужчин, а у лиц, проживающих в сельской местности – у женщин ($p \leq 0,05$).

Основными причинами, вызывающими утрату зубов, являются осложнённый кариес (периодон-

тит) и патология пародонта (пародонтит тяжелой степени). По выраженности атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей замечено, что потеря зубов с возрастом уменьшается от периапикальных воспалительных процессов и увеличивается потеря зубов в связи с пародонтальным воспалительным процессом. Следует подчеркнуть, что потеря естественных зубов в молодом возрасте особенно влияла на возрастные изменения костной ткани челюстей, особенно атрофические процессы в альвеолярных отростках челюстей, что серьезно усложняет выполнение стоматологической реабилитации с применением несъемных и съемных зубных протезах, особенно с применением искусственных опор (дентальных имплантатов). Кроме того, необходимо отметить, что потеря зубов у взрослых людей разных возрастных групп является не столько возрастным процессом, сколько обуславливается несвоевременным и (или) ненадлежащим проведением стоматологических лечебно-профилактических мероприятий по санации полости рта, а у пациентов старших возрастных групп с коморбидной патологией – также неэффективным лечением сопутствующих заболеваний внутренних органов и систем. Это требует наблюдения за пациентами, при наличии у них полиморбидности, у врача-интерниста.

Заключение

В ходе проведенного клинического исследования были установлены возрастные и половые особенности потери зубов у городского и сельского населения Краснодарского края Российской Федерации. Во всех возрастных группах, не зависимо от места проживания, отмечена тенденция к потере большего числа зубов у мужчин. В пожилом, старческом возрасте и среди долгожителей полная потеря зубов чаще встречалась у женщин. Оценка показателей потери зубов у взрослого населения разных возрастных групп продемонстрировала, что не зависимо от места их проживания для повышения уровня стоматологического здоровья взрослого населения города и села необходимо совершенствовать программы профилактики, затрагивающие как детское население и подростков, так и взрослых людей, в том числе пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабич В.В., Иорданишвили А.К., Окунев М.А., Удалцова Н.А. Организация диагностики и лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с учётом адаптационных возможностей организма. 2016. 77 с. [Babich V.V., Iordanishvili A.K., Akunov M.A., Udaltsov N. Organization of diagnostics and treatment of diseases of the temporomandibular joint taking into account adaptive capacity of the organism. 2016. 77 p. (In Russ.)].
2. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. 2007. 248 с. [Iordanishvili A.K. Clinical orthopedic dentistry. 2007. 248 p. (In Russ.)].
3. Banks P.A. Prospective 20-year audit of a consultant workload. *The British orthodontic society clinical effectiveness bulletin*. 2010; 25: 15-18.
4. Абрамов Д.В., Иорданишвили А.К. Стоматологические конструкционные материалы: патофизиологическое обоснование к оптимальному использованию при дентальной имплантации и протезировании. 2011. 162 с. [Abramov D.V., Iordanishvili A.K. Dental structural materials: a pathophysiological rationale for the optimal use in dental implantation and prosthetics. 2011. 162 p. (In Russ.)].
5. Тютюк С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. 2016. 144 с. [Tutuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Dental health in chronic inflammatory bowel diseases. 2016; 144 p. (In Russ.)].
6. Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Профилактика в стоматологии: интегративные тенденции. 2015. [Shevchenko Y.L., Iordanishvili A.K. Prophylaxis in dentistry: an integrative trends. 2015. (In Russ.)].
7. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. 2016. 132 с. [Belskikh A.N., Belskikh O.A., Iordanishvili A.K. Chronic kidney disease: peculiarities of dental disease. 2016. 132 p. (In Russ.)].
8. Иорданишвили А.К. Хирургическое лечение периодонтитов и кист челюстей. 2000. 218 с. [Iordanishvili A.K. Surgical treatment of periodontitis and cysts of the jaw. 2000. 218 p. (In Russ.)].
9. Лапина Н.В., Скориков Ю.В., Аринкина А.С., Акопов В.А. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6(141): 114-117. [Lapina N.V., Skorikov Y.V., Arinkina A.S., Akopov V.A. In. Dynamics of indicators of the quality of life of patients with concomitant diseases in the process of dental prosthetic rehabilitation. *Kuban scientific medical Herald*. 2013; 6(141): 114-117. (In Russ.)].
10. Ханахок Х.Ю., Скорикова Л.А. Состояние тканей пародонта у жителей Республики Адыгея с общесоматическими заболеваниями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6(141): 183-185. [Hanahok H.Y., Skorikova L.A. Periodontal Status among residents of the Republic of Adygea with somatic diseases. *Kuban scientific medical Herald*. 2013; 6(141): 183-185. (In Russ.)].
11. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. *Пародонтология*. 2017; 2(83): 13-15. [Komarov F.I., Shevchenko Yu.I., Iordanishvili A.K. Dolgozhitel: remarks to the pathology of the teeth and periodontal. *Periodontics*. 2017; 2(83): 13-15. (In Russ.)].
12. Weidlich P. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz. oral. res.* 2008; 22(1): 32-43.
13. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. 2011. 136 с. [Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Ryzhak G.A. Diagnosis and treatment of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles in elderly and senile age. 2011. 136 p. (In Russ.)].
14. Иорданишвили А.К. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата. 2015. 140 с. [Iordanishvili A.K. Age-related changes of the masticatory-vocal apparatus. 2015. 140 p. (In Russ.)].

15. Иорданишвили А.К., Солдатов С.В., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А. *Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте*. 2011. 128 с. [Iordanishvili, A.K., Soldatov S.V., Soldatova L.N., Ryzhak G.A. *The treatment of periodontitis in elderly and senile age*. 2011. 128 p. (In Russ.)].

16. Иорданишвили А.К. *Геронтостоматология*. 2015. 240 с. [Iordanishvili A.K. *Gerontechnology*. 2015. 240 p. (In Russ.)].

17. Иорданишвили А.К., Самсонов В.В. Характеристика потери зубов у людей различных возрастных групп. *Экология и развитие общества*. 2012; 3(5): 73-74. [Iordanishvili A.K., Samsonov V.V. Characteristics of tooth loss in people of different age groups. *Environment and development society*. 2012; 3(5): 73-74. (In Russ.)].

18. Сеферян К.Г., Гришечкин С.Д., Гришечкин М.С., Ижнина Е.В., Скориков В.Ю., Сеферян Н.Ю., Перова М.Д. Роль и значение внедрения программы профилактики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 1(156): 125-129. [Seferyan K.G., Grishechkin S.D., Grishechkin M.S., Izhnina E.V., Skorikov V.Yu., Seferyan N.Yu., Perova M.D. Importance of implementation disease prevention programs temporomandibular joint in elderly and senile. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 1(156): 125-129. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.08.2017
Принята в печать / Accepted 29.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Лапина Наталья Викторовна; тел.: +7 (918) 030-30-03; e-mail: kgma74@yandex.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, Седина, д. 4.

Corresponding author: Natalia V. Lapina; tel.: +7 (918) 030-30-03; e-mail: kgma74@yandex.ru; Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

Л. Ю. КАРАХАЛИС, А. Р. ЖИГАЛЕНКО, Г. А. ПЕНЖОЯН, Н. В. КОЛЕСНИКОВА

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить изменения молекул адгезии (L-селектин, неоптерин и интерлейкин-6) у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в динамике на фоне терапии.

Материалы и методы. Обследовано 49 пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза, сформированы 3 клинические группы: 1 группа – 26 пациенток (35,1%) и 2 группа – 23 пациентки (31,1%) с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, 3 группа (контрольная) – 25 пациенток (33,8%). Определение молекул адгезии проводили при помощи иммуно-ферментного анализа (ИФА). Оценка клинических проявлений аденомиоза проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Показана диагностическая значимость L-селектина для контроля эффективности терапии аденомиоза. Отличие L-селектина до и после лечения статистически значимо и коэффициент корреляции (R) равен 0,584. Использование гестагенов предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина и снижением интенсивности по ВАШ проявлений альгоменореи: в 1 группе в 1,3 раза меньше, чем во 2-ой и диспареуния: в 1 группе в 2,2 раза меньше, чем во 2-ой.

Заключение. Аденомиоз не сопровождается существенным возрастанием продукции маркеров системного воспалительного ответа (неоптерина и ИЛ-6), повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, молекулы адгезии, лечение

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Пенжоян Г.А., Колесникова Н.В. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 37-44. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-37-44

For citation: Karakhalis L.Yu., Jhigalenko A.R., Penjhojan G.A., Kolesnikova N.V. Clinical and immunological changes in treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5); 37-44. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-37-44

L. YU. KARAKHALIS, A. R. JHIGALENKO, G. A. PENJHOYAN, N. V. KOLESNIKOVA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN TREATMENT OF ADENOMYOSIS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. The aim of this study was to assess changes of adhesion molecules (L-selectin, neopterin and interleukin-6) in patients with adenomyosis-related infertility during the therapy.

Materials and methods. 49 patients with infertility caused by adenomyosis were examined and divided into 3 clinical groups: 1 group – 26 patients (35,1%) and 2 group – 23 patients (31,1%) with adenomyosis-associated infertility; 3 group (control) – 25 patients (33,8%). Adhesion molecules detection was performed by enzyme immunoassay (EIA). Visual evaluation scale was used for estimating of clinical aspects of adenomyosis.

Results. The diagnostic utility of L-selectin for monitoring the adenomyosis therapy effectiveness was shown. The difference between L-selectin levels before and after treatment was statistically significant, the correlation coefficient (R) reached 0,584. The gestagens application is preferable due to reliable normalization of L-selectin levels and decrease in intensity of algomenorrhea (in the 1st group – 1,3 times less, than in 2nd group) and dyspareunia (in the 1st group – 2,2 times less, than in the 2nd group) on visual evaluation scale.

Conclusions. Adenomyosis not accompanied by a significant increase in the production of systematic inflammatory

response markers (neopterin and IL-6), the increase of adhesion molecules (L-selectin) indicates the imbalance of endothelial-thrombocyte-leukocyte interaction.

Keywords: adenomyosis, infertility, adhesion molecules, treatment

Введение

Эндометрий при аденомиозе отличается в аспектах клеточного и гуморального иммунитета от нормального эндометрия [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Эти различия могут быть результатом структурных нарушений. Одной из интересных гипотез является тот факт, что существуют ограничения в исследованиях на эутопическом эндометрии у женщин с аденомиозом: во-первых, есть диагностические ограничения; во-вторых, существуют клинические проявления, подтверждающиеся биопсией; в-третьих, существуют клинические проявления: наличие или отсутствие боли, кровотечения, возраст, репродуктивный анамнез, бесплодие, распространенность заболевания. Сегодня нет доступных исследований, посвящённых изменениям эутопического эндометрия или естественному течению аденомиоза.

Настало время остановить свое внимание на участие в этом процессе молекул адгезии, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. В связи с чем определение маркеров иммуно-воспалительного генеза при аденомиозе является весьма актуальным.

Цель исследования: определить изменения молекул адгезии (L-селектин, неоптерин и интерлейкин-6) у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в динамике на фоне терапии.

Материалы и методы

Нами обследовано 49 пациенток с аденомиозом, составивших клиническую группу. Контрольную группу составили пациентки, участвующие в процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в связи с мужским фактором бесплодия – 25 женщин. Были сформированы 3 клинические группы: 1 группа – 26 пациенток (35,1%) и 2 группа – 23 пациентки (31,1%) с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, 3 группа (контрольная) – 25 пациенток (33,8%). Все были обследованы согласно приказа №572н и №107н, с ними заключался договор об оказании медицинских услуг, получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

В протоколе прописано, что для лечения аденомиоза используются гестагены – диеногест (Визанна®) 2 мг (первая линия) и агонисты-ГнРГ (Бусерелин®) 3,75 мг (вторая линия). Известно, что а-ГнРГ быстро и эффективно нивелируют болевой симптом, вызывая при этом «псевдоменопаузу», и способствуют снижению минеральной плотности костной ткани. В связи с этим а-ГнРГ используются вместе с возвратной терапией, в виде заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Гестагены (Визанна®) не вызывают гипоестрогению, нивели-

руют болевой синдром, но этот процесс несколько растянут по времени. Перед проведением ЭКО в 1-ой группе была на 6 месяцев назначена Визанна® по 1 таблетке (2 мг) 1 раз в день, в вечерние часы. Во 2-ой группе Бусерелин депо® по 3,75 мг внутримышечно (в/м) с интервалом в 28 дней, первая инъекция проводилась в 1-4 дни менструации, 6 инъекций, совместно с препаратом ЗГТ Фемостон® 1/10 по 1 таблетке в непрерывном режиме, начиная со второй инъекции.

Определение сывороточной концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводили методом ИФА с помощью коммерческих наборов реагентов Human IL-6 и TNF- UltraSensitive ELISA («BioSource International, Inc.», США). Образцы до исследования сохраняли в полипропиленовых пробирках Эппендорфа объемом 1,5 мл при 213° К.

Концентрацию неоптерина в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Neopterin ELISA («IBL», Германия). Верхняя граница нормы (M+2SD) при тестировании 25 сывороток здоровых доноров составляла 8,771 пкг/мл.

Концентрацию L-селектина определяли методом ИФА («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использовали параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (n), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p < 0,05$ [7].

Результаты и обсуждение

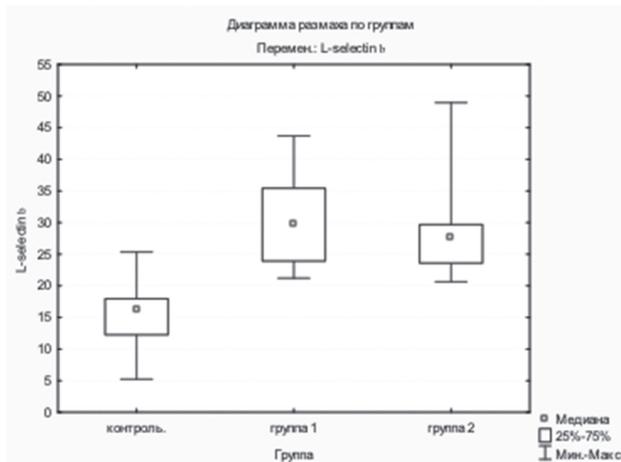
Средний возраст в группах исследования составил $30,5 \pm 3,4$ года. Таким образом, аденомиоз развивается в период ранней репродукции, влияя на наступление беременности [8, 9, 10]. Результаты исследования в периферической крови у пациенток 3-х групп показателей неоптерина, L-селектина и ИЛ-6 представлены в таблице 1.

Уровень L-селектина значимо отличался в 1 и 2 группах от 3-ей (контрольная): выявлена статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,0001$), что отображено на рисунке 1.

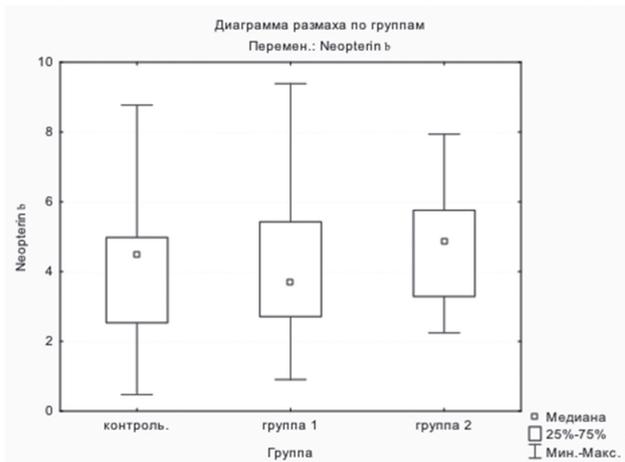
Качественные показатели содержания в периферической крови в группах исследования L-селектина, неоптерина и ИЛ-6

Qualitative content characteristics of peripheral blood in L-selectin, neopterin and IL-6 groups

Показатель	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25
L-селектин, пкг/мл	30,203±6,497 [21,2-43,70]	28,006±6,412 [20,63-48,96]	15,156±4,732 [5,235-25,34]
Неоптерин, пкг/мл	4,009±1,987 [0,906-9,385]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	4,048±2,155 [0,473-8,771]
ИЛ-6, пкг/мл	2,935±0,956 [1,597-5,242]	3,551±1,265 [1,597-6,597]	3,20±1,251 [1,597-6,331]



а) L-селектин



б) неоптерин

Рис. 1. Диаграмма размаха показателей L-селектина и неоптерина в клинических группах.

Fig. 1. Diagram of the range of L-selectin and neopterin indicators in clinical groups.

По уровню содержания неоптерина в 1 группе наблюдается отчетливая тенденция к снижению его сывороточной концентрации в среднем в 1,2 раза в сравнении с показателями во 2-ой группе. Относительно группы контроля (3-я группа) показатели не имели отличия между группами. Уровень неоптерина в группах исследования достоверно не отличался ($p>0,05$), что отображено на рисунке 1.

Сывороточная концентрация ИЛ-6 во 2-ой клинической группе в 1,2 раза была выше, чем в 1-ой

группе, при этом также как и неоптерин, показатели ИЛ-6 статистически не отличались в клинических группах ($p>0,05$), что представлено на рисунке 2.

Относительно распределения L-селектина по группам выявлено, что в 3-ей группе (контроль) преобладают пациенты с уровнем значения от 15 до 20 пкг/мл (10 человек). В 1-ой группе количество больных распределено примерно равномерно в диапазоне от 20 до 40 пкг/мл (4, 5 пациенток). Во 2-ой группе преобладают пациенты в диапазоне от 25 до 30 пкг/мл (рис. 3).

Распределение неоптерина было следующим: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения от 4 до 5 пкг/мл (6 человек); в 1-ой группе с уровнем значения от 3 до 4 пкг/мл (6 человек) и во 2-ой группе преобладали пациентки с уровнем значения в диапазоне от 4 до 5 пкг/мл (6 человек), что отмечено на рисунке 3.

Относительно ИЛ-6 распределение было таким: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения показателя от 3 до 3,5 пкг/мл (6 человек). В 1-ой группе пациенты с уровнем значения показателя от 3 до 3,5 пкг/мл (5 человек) и во 2-ой группе преобладали больные в диапазоне от 3,5 до 4 пкг/мл (5 человек), что изображено на рисунке 4.

Учитывая малое количество наблюдений, в таблице 2 приведены наряду со средними и стандартными отклонениями, медианы и квартили, а

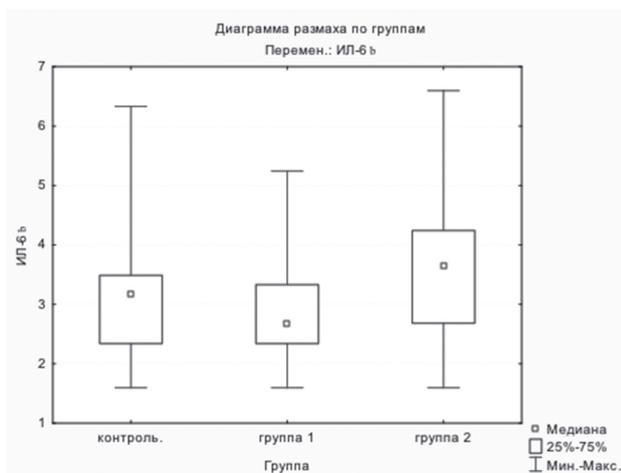
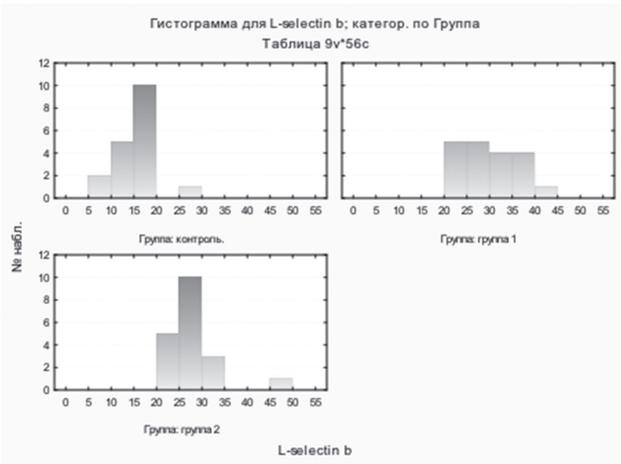
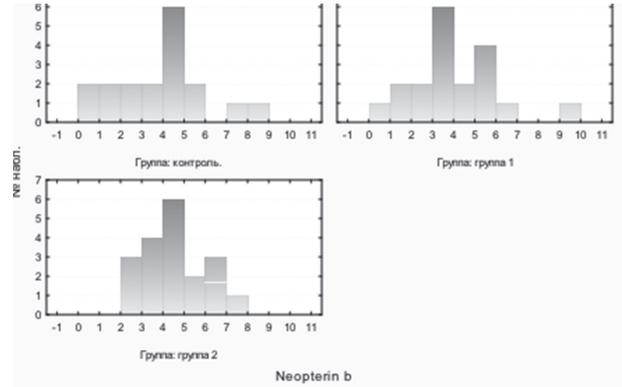


Рис. 2. Диаграмма размаха показателей ИЛ-6 по группам.

Fig. 2. Diagram of the range of IL-6 indicators by groups.



а) L-селектин



б) неоптерин

Рис. 3. Распределение значений L-селектина и неоптерина в группах исследования.**Fig. 3.** Distribution of L-selectin and neopterin values in study groups.

также коэффициенты вариабельности.

Как видно из таблицы 2, средние значения показателей статистически значимо отличаются в группах ($p < 0,05$). Так как групп более двух и нормальный закон распределения показателей нами не установлен (в силу малого объема групп), воспользуемся критерием Краскела-Уоллиса для исследования однородности 3 групп относительно значений всех показателей.

Изучение показателей в трех группах продемонстрировало следующее: относительно неоптерина и ИЛ-6 оказалось, что между группами нет статистически значимой разницы. Следовательно, все группы однородны относительно значений неоптерина (рис. 1) и ИЛ-6 (рис. 2).

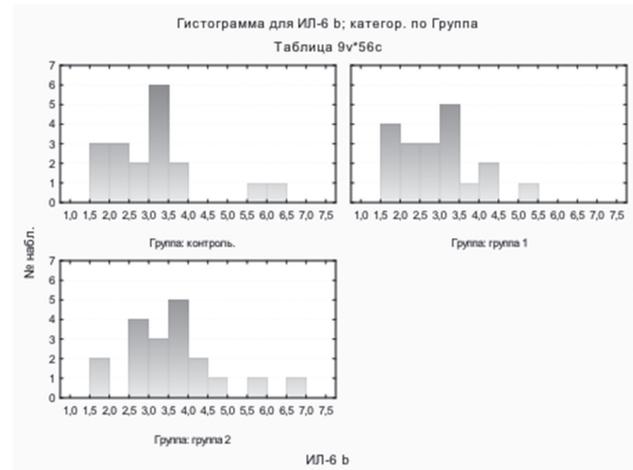
А вот относительно L-селектина (рис. 1) оказалось, что медиана размаха в 3 группе (контроль) расположена значительно ниже медиан показателя сывороточной концентрации L-селектина в 1-ой и во 2-ой группах. В этих группах медианы расположены примерно на одном уровне, при этом разброс показателей L-селектина во 2-ой группе несколько выше.

Таким образом, проведенный анализ изучения молекул адгезии показал, что в группах 1 и 2 (больные с аденомиозом) имеется достоверное отличие от здоровых в уровне L-селектина – разница практически в 2 раза.

Учитывая, что аденомиоз занимает одно из лидирующих мест в структуре бесплодия [8], необходимость прегравидарной подготовки перед проведением ЭКО путем лечения аденомиоза является обоснованной.

Наряду с иммунно-воспалительными показателями нами оценивались клинические проявления аденомиоза по визуально аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности диспареунии, альгоменореи и тазовой боли, не связанной с менструацией, в баллах (табл. 3).

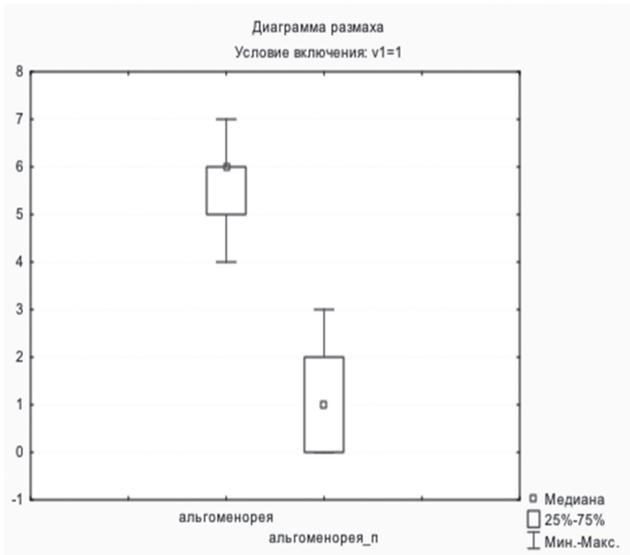
Показатели интенсивности проявления клинических признаков после лечения стали статистически значимо меньше, чем до лечения в 1 группе (рис. 5).

**Рис. 4.** Распределение значений ИЛ-6 в группах исследования.**Fig. 4.** Distribution of IL-6 values in study groups.

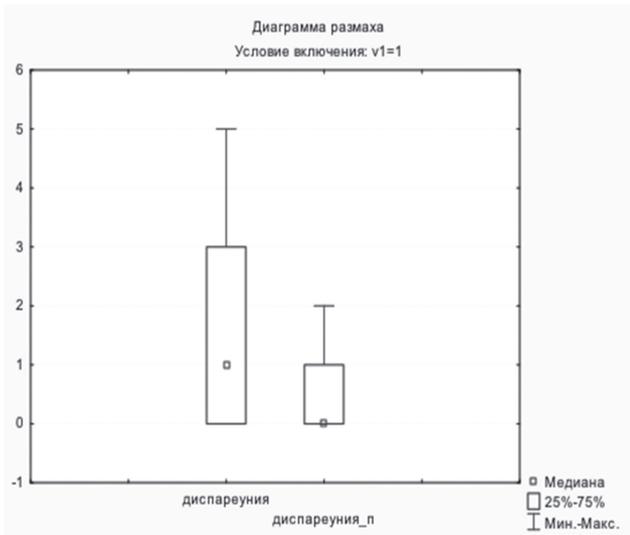
Аналогичная ситуация произошла с интенсивностью жалоб во 2-ой клинической группе (рис. 6).

Проведенная терапия в 1 группе привела к статистически достоверному снижению клинических проявлений альгоменореи, которая стала только легкой степени у 65,4% (17 пациенток), а у 34,6% (9 пациенток) вовсе исчезла. Диспареуния легкой степени стала у 42,31% (11 пациенток); у 57,69% (15 пациенток) ее не стало. Во 2 группе не стало альгоменореи после лечения у 34,78% (8 пациенток), легкой степени осталась у 65,22% (17 пациенток). Диспареуния исчезла у 8,7% (2 пациентки), осталась легкой степени у 91,3% (21 пациентка). Тазовая боль не связанная с менструацией в обеих группах перестала беспокоить всех пациенток (100%).

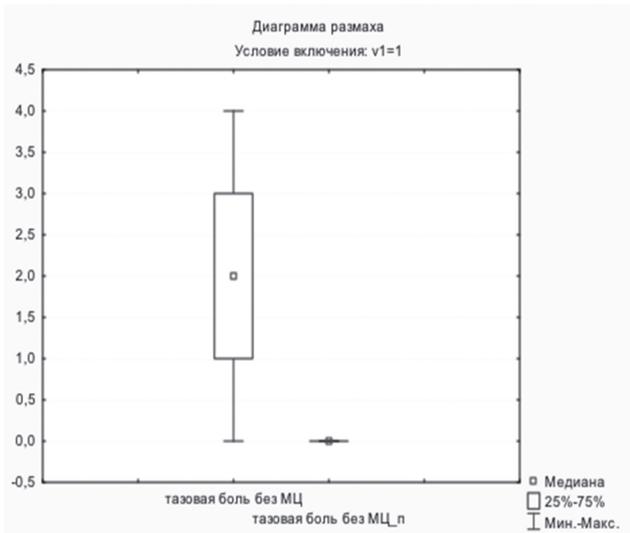
При сравнении данных мы получили следующую картину: пациенток без альгоменореи во 2 группе после лечения оказалось в 1,3 раза больше, чем в 1 группе; диспареуния беспокоила пациенток 2 группы в 2,2 раза чаще, чем пациенток 1 группы. Таким образом, назначенная терапия а-ГНРГ в группе с более интенсивной альгомено-



а) альгоменорея



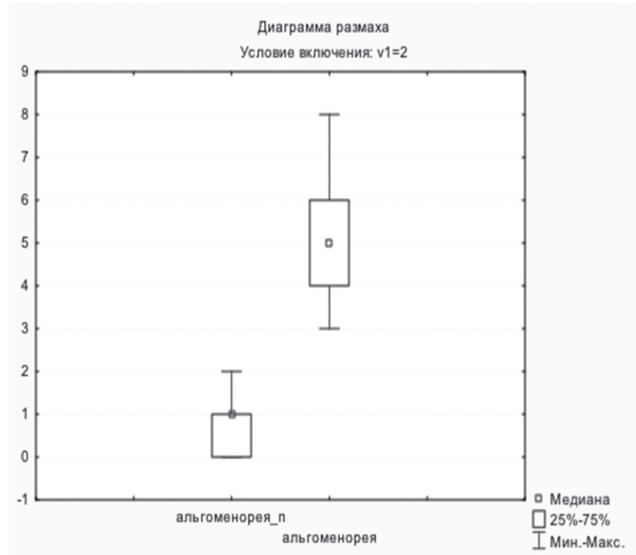
б) диспареуния



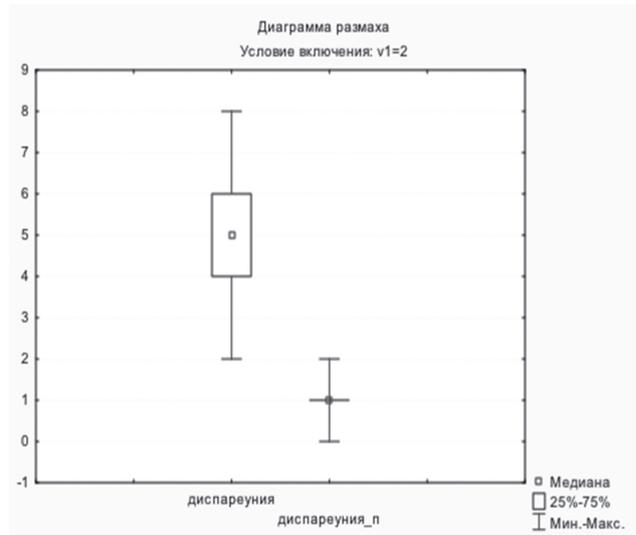
в) тазовая боль

Рис. 5. Диаграмма размаха проявлений альгоменореи, диспареунии, тазовой боли (баллы) в 1 клинической группе до и после лечения.

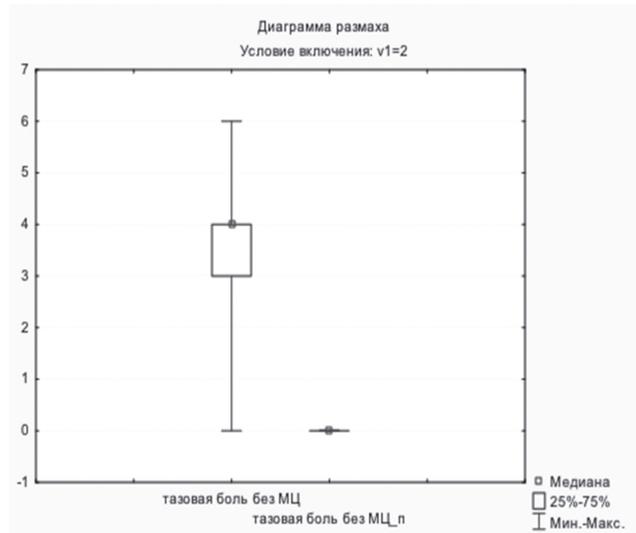
Fig. 5. Diagram of the range of manifestations of alimenorrhea, dyspareunia, pelvic pain (scores) in the 1st clinical group before and after treatment.



а) альгоменорея



б) диспареуния



в) тазовая боль

Рис. 6. Диаграмма размаха проявлений альгоменореи, диспареунии, тазовой боли (баллы) во 2 клинической группе до и после лечения.

Fig. 6. Diagram of the range of manifestations of alimenorrhea, dyspareunia, pelvic pain (scores) in the 2nd clinical group before and after treatment.

Показатели математических значений по группам
Indicators of mathematical values by groups

Показатели	L-селектин пкг/мл			Неоптерин пкг/мл			ИЛ-6 пкг/мл		
	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25
Математические значения									
Среднее	30,203	28,006	15,156	4,009	4,585	4,048	2,935	3,551	3,200
Медиана	29,900	27,710	16,160	3,697	4,854	4,483	2,682	3,642	3,172
Минимум	21,200	20,630	5,235	0,906	2,242	0,473	1,597	1,597	1,597
Максимум	43,700	48,960	25,340	9,385	7,938	8,771	5,242	6,597	6,331
Нижняя квартиль	23,910	23,590	12,250	2,709	3,285	2,532	2,339	2,682	2,339
Верхн. квартиль	35,420	29,680	17,950	5,427	5,758	4,979	3,331	4,242	3,488
Среднее отклонен	6,497	6,412	4,732	1,987	1,556	2,155	0,956	1,265	1,251
Коэффиц. вариабел	21,510	22,894	31,221	49,568	33,945	53,235	32,586	35,616	39,105

Таблица / Table 3

Изменение клинических проявлений аденомиоза на фоне проводимой терапии
Change in clinical manifestations of adenomyosis on the background of ongoing therapy

Показатели	1 группа n=26		2 группа n=23	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
альгоменорея	5,65±0,89 [4,0-7,0]	1,15±0,92 [0-3,0]	5,13±1,42 [3,0-8,0]	0,87±0,76 [0-2,0]
диспареуния	1,77±1,8 [0-5,0]	0,54±0,71 [0-2,0]	4,78±1,44 [2,0-8,0]	1,04±0,47 [0-2,0]
Боль не связанная с менструацией	2,27±1,31 [0-4,0]	0 [0-0]	3,61±1,47 [0-6,0]	0 [0-0]

реей и диспареунией (в баллах) имеет патогенетические параллели: выраженность терапевтического эффекта выше и сильнее при использовании а-ГнРГ, чем гестагенов. Гестагены эффективны при терапии у пациенток с умеренно выраженной по интенсивности в баллах альгоменореей и диспареунией, которые по шкале ВАШ соответствуют 4-6 баллам и ниже.

При анализе изменения уровня L-селектина на фоне лечения для оценки статистической значимости, мы воспользовались критериями знаков Вилкоксона. Так как уровни значимости p критериев меньше, чем 0,05, то по обоим критериям отличие показателя до и после лечения статистически значимо (рис. 7).

Показатели сывороточной концентрации неоптерина и ИЛ-6 не имели статистически достоверной разницы до и после лечения в обеих группах. Результаты подтверждены параметрическими критериями Стьюдента (табл. 4).

Проводимая терапия значительно повлияла на уровень L-селектина (рис. 7), при $p < 0,05$ между 1-3 и 2-3 группами, в отличие от показателей неоптерина и ИЛ-6.

Визанна® привела к снижению концентрации L-селектина в 1,5 раза, а-ГнРГ – в 1,4 раза

(табл. 4). При этом Визанна® не оказывает достоверного влияния на содержание неоптерина и провоспалительного ИЛ-6, которое сохранялось в пределах исходного уровня, соответствующего возрастной норме, но с некоторой тенденцией к возрастанию показателей. Учитывая наши предыдущие исследования, Визанна® не оказывает отрицательного воздействия ни на липиды крови и печеночные пробы, ни на показатели углеводного обмена [11]. Между тем лечение а-ГнРГ, напротив, приводит к достоверному снижению содержания неоптерина и ИЛ-6, уровень которых исходно был на верхних границах возрастной нормы (табл. 5).

Заключение

Аденомиоз в целом не сопровождается существенным возрастанием продукции маркеров системного воспалительного ответа (неоптерина и ИЛ-6) [12], повышение содержания которых, как правило, коррелирует с активностью патологического процесса [13]. Повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий [14], а их достоверное снижение после лечения гестагенами и а-ГнРГ

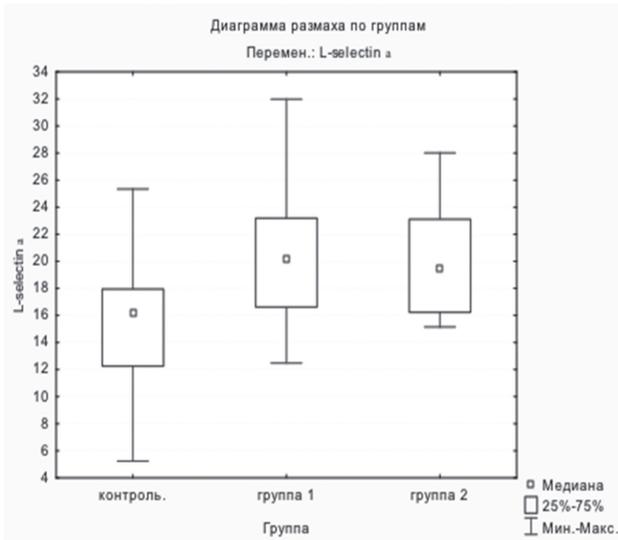


Рис. 7. Диаграмма размаха показателей L-селектина до и после лечения.
Fig. 7. Diagram of the range of L-selectin values before and after treatment.

свидетельствует об уменьшении эндотелиального повреждения. Необходимо отметить, что при терапии Визанной® интенсивность снижения содер-

жания в крови L-селектина более выражена, чем при терапии а-ГнРГ, которые к тому же вызывают снижение продукции неоптерина и ИЛ-6 до уровня более низкого, чем у здоровых лиц.

Проведенное исследование позволяет определить диагностическую значимость именно L-селектина для контроля эффективности терапии аденомиоза у женщин на этапе подготовки к ЭКО.

Корреляционная взаимосвязь L-селектина до лечения и после – умеренная, близкая к сильной, статистически значимая. Отличие L-селектина до и после лечения статистически значимо, $R=0,584$, при корреляционной взаимосвязи $Z=4,931$, процент $v>V=8,198$ ($p<0,000001$) и критерий Вилкоксона также $Z=5,167$, $T=9,0$ ($p<0,000001$).

Использование гестагенов для прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза более предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина (адгезивные молекулы) и снижением интенсивности по ВАШ проявлений альгоменореи в 1 группе в сравнении со 2-ой, которая стала в 1,3 раза меньше; а интенсивность диспареунии стала в 1 группе в 2,2 раза меньше, чем во 2-ой.

Таблица / Table 4

Параметрические критерии Стьюдента до и после лечения в 1 и 2 группах исследования

Student's t-test before and after treatment in groups 1 and 2

Переменная	Т-критерий для зависимых выборок Отмечены разности, значимые на уровне $p<0,05$ Условие включения: $v5=2$								
	Среднее	Стандарт. отклонен.	n	Разница	Станд. отклон. разницы	t-критерий	сс	p	Доверит. -95,000%
1 группа									
L-селектин до лечения	30,20263	6,496523	19	9,968947	5,849586	7,428498	18	0,000001	—
L-селектин после лечения	20,23368	5,316321							
Неоптерин до лечения	4,008632	1,986990	19	-0,749737	2,753017	-1,18707	18	0,250630	-2,07665
Неоптерин после лечения	4,758368	2,470559							
ИЛ-6 до лечения	2,935053	0,956409	19	-0,880632	2,407872	-1,59418	18	0,128303	-2,04119
ИЛ-6 после лечения	3,815684	2,049440							
2 группа									
L-селектин до лечения	28,00632	6,411903	19	8,004737	4,603995	7,578600	18	0,000001	5,785682
L-селектин после лечения	20,00158	4,086681							
Неоптерин до лечения	4,584789	1,556309	19	0,800474	2,848110	1,225088	18	0,236332	-0,572271
Неоптерин после лечения	3,784316	2,001924							
ИЛ-6 до лечения	3,550895	1,264671	19	0,395053	2,386285	0,721622	18	0,479797	-0,755100
ИЛ-6 после лечения	3,155842	1,777361							

Влияние Визанны® и а-ГнРГ на содержание в периферической крови женщин с аденомиозом L-селектина, неоптерина и ИЛ-6

The influence of Visanne® and a-GnRH on the content of L-selectin, neopterin and IL-6 in peripheral blood of women with adenomyosis

№	Группа	L-селектин, пкг/мл	Неоптерин, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл
1	Группа 3 (контроль)	15,156±4,732 [5,235-25,34]	4,048±2,155 [0,473-8,771]	3,20±1,251 [1,597-6,331]
2	Группа 1 (лечение Визанной)			
2.1	до лечения	30,203±6,497* [21,20-43,70]	4,009±1,987 [0,906-9,385]	2,935±0,956 [1,597-5,242]
2.2	после лечения	20,234±5,316^ [12,48-31,98]	4,758±2,471 [0,386-10,6]	3,816±2,049 [1,15-8,277]
3	Группа 2 (лечение а-ГнРГ)			
3.1	до лечения	28,006±6,412* [20,63-48,96]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	3,551±1,265 [1,597-6,597]
3.2	после лечения	20,002±4,087^ [15,15-28,01]	3,784±2,002 [0,83-7,47]	3,156±1,777 [1,597-7,895]

Примечание: * – достоверность отличий от контроля ($p < 0,001$);

^ – достоверность отличий от исходного уровня (до лечения) ($p < 0,001$)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 139-147.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Hum Reprod Update*. 1998; 4: 360-367.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1999; 72: 129-134.
- Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2000; 74: 313-318.
- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclo-oxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001; 16: 561-566.
- Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001; 75: 785-790.
- Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. М.: БИНОМ. 2010. 496 с. [Halafyan, A.A. STATISTICA 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostei. Uchebnik. M.: BINOM. – 2010: 496. (In Russ.)].
- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 112: 583-593.
- Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2004; 82: 1091-1094.
- Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150: 283-287.
- Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р. Опыт использования диеногеста 2 мг (Визанны) у пациенток Краснодарского края. *Проблемы репродукции*. 2012; 5: 41-44. [Karahalis L.Yu., Jhigalenko A.R. Opyt ispol'zovaniya dienogesta 2 mg (Vizany) u patsientok Krasnodarskogo kraja. *Problemy reproduksii*. 2012; 5: 41-44. (In Russ.)].
- Лапина В.Г., Качалина Т.С., Каткова Н.Ю. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза. *Медицинский альманах*. 2010; 4(13): 103-104. [Lapina V.G., Kachalina T.S., Katkova N.Yu. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya neopterina i provospalitel'nykh tsitokinov v kompleksnoi otsenke riska vozniknoveniya gestoza. *Meditsinskii al'manah*. 2010; 4(13):103-104 (In Russ.)].
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В., Ключкина Н.Г., Диатроптова М.А., Черкасова М.В., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 2: 10-16. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Reschetnyak T.M., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Diatroptova M.A., Cherkasova M.V., Denisov L.N., Nasonov E.L. Tsitokiny i neopterin pri antifosfolipidnom sindrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009; 2:10-16. (In Russ.)].
- Bruno C.M., Sciacca C., Cilio D. et al. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver. *World. J. Gastroenterol*. 2005; 11(29): 4566-4569.

Поступила / Received 14.08.2017

Принята в печать / Accepted 20.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Карахалис Людмила Юрьевна; тел.: +7 (861) 222-05-43; +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis; tel.: +7 (861) 222-05-43; +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; 4, Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.

З. И. МИКАШИНОВИЧ, И. А. ЛОГИНОВ, А. А. БОРЩЕВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗОНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность ингаляционного способа озонотерапии в реабилитации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование антиоксидантного статуса 150 новорожденных. Контрольная группа включала 30 практически здоровых новорожденных, матери которых не имели соматических заболеваний и характеризовались физиологическим течением беременности. Группа сравнения представлена 45 новорожденными, матери которых имели вторичную хроническую плацентарную недостаточность и получали медикаментозное лечение без курса озонотерапии. В клиническую группу вошли 75 новорожденных, матери которых наряду с традиционной терапией получали ингаляции озono-воздушной смесью. Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови новорожденных, взятые сразу после рождения. Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ), а также концентрацию восстановленного глутатиона (GSH).

Результаты. Установлено, что у новорожденных клинической группы формируются компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие устранение причин развития окислительного стресса за счет стимулирующего влияния озона на активность ферментов антиоксидантной защиты.

Заключение. В этой связи, предложенная схема озонотерапии может быть рекомендована для проведения комплексной реабилитации беременных женщин с хронической вторичной плацентарной недостаточностью, возникающей на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: озонотерапия, гипоксия, плацентарная недостаточность

Для цитирования: Микашинович З.И., Логинов И.А., Борщева А.А. Эффективность озонотерапии в реабилитации новорожденных после перенесенной внутриутробной гипоксии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 45-49. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-45-49

For citation: Mikashinovich Z.I., Loginov I.A., Borshcheva A.A. Effectiveness of ozone therapy in rehabilitation of newborns after intrauterine hypoxia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 45-49. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-45-49

Z. I. MIKASHINOVICH, I. A. LOGINOV, A. A. BORSHCHEVA

EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN REHABILITATION OF NEWBORNS AFTER INTRAUTERINE HYPOXIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, per. Nakhichevansky, d 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

ABSTRACT

Aim. To estimate efficiency of inhalation ozone therapy at rehabilitation of newborns who had suffered from intrauterine hypoxia.

Materials and methods. The complex clinical laboratory research of the antioxidant status of 150 newborns was conducted. The control group included 30 almost healthy newborns whose mothers had no somatic diseases and were characterized by physiological gestation course. The group of comparison was presented by 45 newborns whose mothers had secondary chronic placental insufficiency and received drug treatment without the course of ozone therapy. 75 newborns whose mothers received ozone-air mixture inhalations along with traditional therapy entered into clinical group. The erythrocytes of newborns' dark blood taken right after the birth were chosen as a material for the research. The activity

of superoxide dismutases (SOD), catalases, glutathione peroxidases (GPO), glutathione reductase (GSR), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), as well as concentration of the restored glutathione (GSH) were assayed.

Results. It was established that the compensatory and adaptive reactions providing elimination of the reasons of oxidizing stress development due to the stimulating influence of ozone on activity of antioxidant protection enzymes were formed in newborns of clinical group.

Conclusion. In this regard, the offered scheme of the ozone therapy can be recommended for a complex rehabilitation of pregnant women with the chronic secondary placental insufficiency against the background of cardiovascular diseases.

Keywords: ozone therapy, hypoxia, placental insufficiency

Введение

Внутриутробная гипоксия плода занимает ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время доказано, что основной причиной внутриутробной гипоксии плода является экстрагенитальная патология беременных [1, 2, 3, 4, 5]. Известно, что беременность, протекающая на фоне сердечнососудистой патологии с гипертензионным синдромом сопровождается развитием вторичной хронической плацентарной недостаточности, гипоксией и окислительным стрессом [5, 6, 7, 8]. Воздействие гипоксического стимула вызывает формирование адаптационно-приспособительных реакций со стороны всего фетоплацентарного комплекса, направленных на сохранение жизнеобеспечения развивающегося организма [9]. В этой связи выяснение особенностей реализации адаптивных реакций организма матери и плода имеет важное значение для уточнения и понимания различных сторон патогенеза формирования внутриутробной гипоксии плода на фоне осложненного течения беременности, поиска биохимических маркеров кислородного голодания, разработки эффективных мер профилактики гипоксии с учетом особенностей состояния компенсаторных механизмов матери и плода. В снижении перинатальной заболеваемости и смертности большую роль играют мероприятия, направленные на охрану плода в антен- и интранатальном периоде, охрану здоровья новорожденного в первые часы и дни жизни. Новые эффективные способы антенатальной охраны плода в настоящее время связаны, прежде всего, с профилактикой, ранним выявлением и адекватным лечением беременных с акушерской и сердечнососудистой патологией, ведущей к гипоксическим состояниям матери и новорожденного [10]. На сегодняшний день установлено, что ни один из имеющихся лекарственных препаратов надежно не устраняет кислородное голодание, усиливающееся по мере снижения адаптационных возможностей организма и прогрессирования гипоксии [6, 11]. Поэтому для профилактики и лечения многих патологических состояний в акушерстве и гинекологии большое значение придается немедикаментозным методам. В последние годы появились сообщения о благоприятном адаптационном воздействии озонотерапии на процессы биологического окисления и метаболизм в целом при гипоксических состояниях различного генеза

[4, 12]. Многолетние экспериментально-клинические исследования показали, что озон в терапевтических дозах оказывает лечебное действие, стабилизируя окислительно-восстановительный потенциал организма. Качественно изменяя метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативный и иммунный статус. Повышая энергетическую эффективность окислительных процессов в организме, он способствует интеграции гомеостатических реакций разных уровней, что в конечном итоге восстанавливает нарушенную саморегуляцию организма. Ингаляция озono-воздушной смесью сопровождается модификацией обменных процессов в клетках крови, что способствует формированию нового исходного уровня метаболизма [4, 12].

Цель исследования: оценить эффективность ингаляционного способа озонотерапии в реабилитации новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию.

Материалы и методы

Были обследованы 150 новорожденных от женщин в возрасте от 25 до 36 лет с верифицированной хронической плацентарной недостаточностью. В работу включали пациенток, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения. Исследование проводили согласно правилам GSP и в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации (2000 г.). Контрольная группа включала 30 практически здоровых новорожденных, матери которых не имели соматических заболеваний и характеризовались физиологическим течением беременности. Группа сравнения представлена 45 новорожденными, матери которых имели вторичную хроническую плацентарную недостаточность и получали медикаментозное лечение без курса озонотерапии. В клиническую группу вошли 75 новорожденных, матери которых наряду с традиционной терапией получали ингаляции озono-воздушной смесью. Способ осуществляли следующим образом. В ингаляционной комнате размещали медицинский озонатор. При достижении в ней концентрации озона 25-35 мкг/м³ (контроль осуществляли с помощью переносного газоанализатора озона «Хоббит-Т-03», разрешение Ростехнадзора РФ № РРС-38055), беременную женщину помещали в комнату, где она находилась в течение 15-25 ми-

нут. Процедуру начинали с 37 недель гестации и повторяли через день до 3-х сеансов перед родами. Материалом для исследования выбраны эритроциты венозной крови новорожденных, взятые сразу после рождения. Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по Misra, Fridovich, каталазы по Королюк Н.А. [3], глутатионпероксидазы (ГПО) по методу Моина В.М. [8], глутатионредуктазы (ГР) по методу Юсуповой Л.В., глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ) по методу Корнберга А. в модификации Захарьина Ю.Л. [2], а также концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) по Ellman G.L. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STADIA версия 7.0. О достоверности показателей контрольной и клинической групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Анализ клинического течения раннего неонатального периода показал, что новорожденные клинической группы родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов без признаков нарушения центральной нервной системы. Масса тела новорожденных в среднем составила 3415 ± 58 г, рост $52,7 \pm 0,4$ см. Длительность пребывания новорожденных в родильном доме составила в среднем 5,4 суток, физиологическая убыль массы тела не превышала 5,3%. По данным лабораторного исследования выявлено, что исходное состояние у обследованных новорожденных нарушено и характери-

зуется наличием выраженного окислительного стресса, что обусловлено дисбалансом в работе антиоксидантной системы. В частности, обнаружен значительный рост активности СОД в эритроцитах новорожденных группы сравнения, матери которых получали только комплекс традиционной медикаментозной терапии, на 30,89% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Данные изменения сочетаются с угнетением активности каталазы на 19,07% ($p < 0,05$) относительно той же группы. Такие изменения свидетельствуют об избыточной продукции супероксидного анион-радикала и пероксида водорода, возникающей в ответ на внутриутробную гипоксию. Можно полагать, что такая перестройка функционирования ферментов первой линии антиоксидантной защиты служит не только признаком окислительного стресса, но и является компенсаторно-приспособительной реакцией, обеспечивающей пероксид-зависимую диссоциацию фетального оксигемоглобина и эндотелийнезависимую вазодилатацию сосудов [7] фетоплацентарного комплекса. Со стороны глутатионзависимых ферментов было выявлено угнетение активности ГПО эритроцитов новорожденных группы сравнения на 33,89% ($p < 0,05$), что сопровождается незначительным повышением концентрации восстановленного глутатиона на 10,98% ($p > 0,05$). При этом имеет место повышение активности ГР на 18,49% ($p < 0,05$) на фоне более значимого угнетения гл-6-ФДГ – на 29,77% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Можно полагать, что снижение роли глутатионзависимого звена в защите новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, от активных форм кислорода обусловлено недостатком восстановительных эквивалентов из-за снижения функциональной активности пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Оценивая эффективность

Таблица / Table

Динамика уровня антиоксидантной защиты эритроцитов новорожденных до и после коррекции озono-воздушной смесью ($M \pm m$)

Dynamics of the level of erythrocytes antioxidant protection of newborns before and after ozone-air mixture management ($M \pm m$)

Анализируемые параметры	Контрольная группа, n=30	Группа сравнения (до лечения), n=45	Клиническая группа (после лечения), n=75
Супероксиддисмутаза, усл уд/г Hb	$12,3 \pm 0,275$	$16,1 \pm 0,383^*$	$13,77 \pm 0,288^*$
Каталаза, мкат/г Hb	$1,94 \pm 0,067$	$1,57 \pm 0,068^*$	$1,91 \pm 0,09^*$
Глутатионпероксидаза, мкмоль/г Hb	$8,35 \pm 0,299$	$5,52 \pm 0,156^*$	$9,94 \pm 0,198^{**}$
Глутатионредуктаза, мкмоль/г Hb	$29,9 \pm 1,79$	$35,43 \pm 2,06^*$	$24,38 \pm 0,475^*$
Восстановленный глутатион, мкмоль/г Hb	$17,3 \pm 0,852$	$19,2 \pm 0,32$	$14,46 \pm 0,434^*$
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкмоль/г Hb в час	$26,2 \pm 0,340$	$18,4 \pm 0,733^*$	$24,5 \pm 0,478^*$

Примечание: достоверные различия соответствующих показателей относительно контрольной группы, до и после лечения: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$.

комплекса лечебно-восстановительных мероприятий, следует указать, что включение озонотерапии в лечение беременных женщин с вторичной хронической плацентарной недостаточностью в последнем триместре беременности способствует нормализации антиоксидантного статуса у новорожденных (таблица).

В ходе проведенного исследования было установлено, что после проведения курса озонотерапии беременным у новорожденных клинической группы активность СОД эритроцитов достоверно снижается на 14,47% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения. При этом активность каталазы напротив увеличивается на 21,66% ($p < 0,05$). Такая направленность обменных процессов со стороны ферментов первой линии антиоксидантной защиты свидетельствует о благоприятном действии данного способа коррекции, поскольку полученные результаты приближаются к референтным величинам. Что касается второй линии антиоксидантной защиты, то нами выявлены более значимые изменения. Так, активность ГПО эритроцитов у новорожденных клинической группы достоверно превышает показатели группы сравнения на 80,1% ($p < 0,01$) на фоне уменьшения пула восстановленного глутатиона на 24,7% ($p < 0,05$). Процесс регенерации окисленного глутатиона, образующегося в глутатионпероксидазной реакции, осуществляется с помощью фермента глутатионредуктазы при непосредственном участии регуляторного фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В ходе работы установлено, что активность ГР эритроцитов новорожденных клинической группы значительно угнетена на 31,19% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения, несмотря на сохраняющую высокую активность гл-6-ФДГ (ее активность превышает значения группы сравнения на 33,15%, ($p < 0,05$). Очевидно, что истощение пула восстановленного глутатиона обусловлено именно угнетением глутатионредуктазной активности продуктами окисления. Однако сравнивая полученные результаты после курса озонотерапии с данными контрольной группы, видно, что они более предпочтительны нежели без нее. Таким образом, принимая во внимание полученный фактический материал по функционированию глутатионзависимых ферментов до и после коррекции озон-воздушной смесью, а также референтные величины анализируемых параметров, становится очевидным, что предложенный метод физиотерапевтического воздействия направлен на нормализацию исследуемых показателей, что характеризуется уменьшением выраженности окислительного стресса и гипоксии.

Заключение

Проведенное исследование показало, что состояние плода и новорожденного зависит от адаптационных возможностей не только беременной женщины, но и всего фетоплацентарного комплек-

са. Наличие экстрагенитальной (кардиоваскулярной) патологии у беременных женщин неизбежно приводит к гипоксии, как материнского организма, так и новорожденного. Широкое применение только лишь медикаментозных стандартизованных схем лечения плацентарной недостаточности у беременных полностью не компенсирует нарушения внутриклеточного гомеостаза новорожденных. В этой связи для устранения причин развития системного окислительного стресса у новорожденных, после внутриутробной гипоксии, и повышения эффективности реабилитационных мероприятий с лечебно-профилактической целью необходимо использовать дополнительные немедикаментозные методы. Предложенная схема озонотерапии может быть рекомендована для проведения комплексной реабилитации беременных женщин с хронической вторичной плацентарной недостаточностью, возникающей на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. *Здравоохранение в России: 2015. Статистический сборник/ Росстат*. М., 2015: 174. [Ageeva L. I., Alexandrova G. A., Zaychenko N. M. et al. *Health care in Russia: 2015. Statistical collection / Rosstat*. M., 2015: 174. (In Russ.)].
2. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2011: 688. [Radzinsky V. E. *Obstetric aggression*. M.: Publishing house of the Status Praesens magazine, 2011. 688 p. (In Russ.)].
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия, в. 2.0*. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2017. 872 с. [Radzinsky V. E. *Obstetric aggression, v. 2.0*. M.: Publishing house of the Status Praesens magazine, 2017: 872. (In Russ.)].
4. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Шлык С.В. и др. *Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечнососудистой патологии у беременных*. Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО «РостГМУ Росздрава», 2008: 158. [Mikashinovich Z. I., Olempiyeva E. V., Shlyk S. V., Loginov I. A. *Metabolic aspects of a pre-natal hypoxia of a fruit at cardiovascular pathology at pregnant women*. Rostov-on-Don: GOU VPO «RostGMU Roszdrav», 2008: 158. (In Russ.)].
5. Радзинский В.Е., Смалко П.Л. *Биохимия плацентарной недостаточности*. М.: Издательство РУДН, 2001. 273 с. [Radzinsky V. E., Smalko P. L. *Biokhimiya of placental insufficiency*. M.: Publishing house RUDN, 2001: 273. (In Russ.)].
6. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В. и др. *Патопфизиология плода и плаценты*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 176. [(In Russ.)].
7. *Формирование и патология плаценты* // Под ред. В.И. Краснополянского. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007: 112. [Placenta: formation and pathology / Ed by V.I. Krasnopolsky. Moscow: Meditsina Publishers, 2007: 112. (In Russ.)].
8. Новикова С.В., Туманова В.А., Логутова Л.С. и др. *Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности* // Под ред. В.И. Краснополянского. М.: Издательство «Медкнига», 2008: 298. [Novikova S. V., Tumanov V. A., Logutova L. S., et al. *Compensatory mechanisms of development of a fruit in the conditions of placental insufficiency*

// Under the editorship of V. I. Krasnopolsky. M.: Publishing house «Medkniga», 2008: 298. (In Russ.).

9. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И. Молекулярные механизмы развития окислительного стресса при осложненном течении беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 10: 17-19. [Olempiyeva E. V., Mikashinovich Z. I. Molecular mechanisms of development of an oxidizing stress at the complicated course of pregnancy. *Clinical laboratory diagnostics*. 2008; 10: 17-19. (In Russ.)].

10. Абрамченко В.В. *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве*. СПб.: Издательство ДЕАН, 2001: 400. [Abramchenko V. V. *Antioxidants and antigipoksant in obstetrics*. SPb.: DEAN publishing house, 2001: 400. (In Russ.)].

11. Олемпиева Е.В., Микашинович З.И., Шаповалова Е.И. Клинико-биохимический мониторинг хронической фетоплацентарной недостаточности. *Вестник РУДН*. 2008. №7. С. 424-427.

[Olempiyeva E.V., Mikashinovich Z.I., Shapovalova E.I. Kliniko-bio-khimichesky monitoring of chronic fetoplatsentarny insufficiency. *RUDN bulletin*. 2008; 7: 424-427. (In Russ.)].

12. Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д., Логинов И.А. Особенности перестройки метаболизма газотранспортной функции крови у беременных при применении медицинского озона в акушерской практике. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011; 6: 33-35. [Olempiyeva E. V., Kovalenko T. D., Loginov I.A. Features of reorganization of metabolism of gas transmission function of blood at pregnant women at use of medical ozone in obstetric practice. *Questions of balneology, physical therapy and medical physical culture*. 2011; 6: 33-35. (In Russ.)].

Поступила / Received 21.07.2017

Принята в печать / Accepted 20.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Борщева Алла Александровна; тел.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, пер. Братский, д. 48, кв. 13.

Corresponding author: Borscheva Alla Aleksandrovna phone: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Russia, 344082, Rostov-on-don, Bratskiy per., d. 48, kv. 13.

Г. Ю. МОДЕЛЬ¹, И. М. БЫКОВ², Г. А. ПЕНЖОЯН¹, Е. Е. БРЕЩЕНКО²

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИГЕСТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АДЕКВАТНОСТИ ЛАКТОТРОФИИ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ГИДРОЛАЗ ЖЕЛУДОЧНОГО АСПИРАТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2»), ул. Красных партизан 6/2, г. Краснодар, Россия, 350012

² Кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина 4, г. Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение гидролаз желудочного аспирата новорожденных детей и оценка дигестивного потенциала систем пищеварения при полном и неполном сроках гестации.

Материалы и методы. В исследовании использовался материал, полученный от 76 новорожденных, родившихся в срок (37-41 недели гестации) и при неполном сроке гестации (27-36 недель). В супернатанте аспирата натощакового желудочного содержимого определялись: липаза, α-амилаза, щелочная фосфатаза, α-1-антитрипсин, пепсиногены I и II.

Результаты. Результаты свидетельствуют о значительном снижении содержания гидролаз в желудочном аспирате недоношенных детей по сравнению с доношенными, о сниженном стартовом дигестивном потенциале при неполном сроке гестации. Такие результаты актуализируют определение дигестивного потенциала в родах как диагностического в трофологическом прогнозе развития новорожденных детей.

Заключение. Стартовый дигестивный потенциал системы пищеварения новорожденного ребенка определяется содержанием гидролаз в его желудочном аспирате. При неполных сроках гестации дигестивный потенциал системы пищеварения снижен в разной степени по разным системам гидролаз. Определение стартового дигестивного потенциала системы пищеварения новорожденных детей перспективно в выборе тактики естественного, смешанного и искусственного вскармливания детей.

Ключевые слова: дигестивный потенциал, гестация, лактотрофия, гидролазы желудочно-кишечного тракта, аутолиз

Для цитирования: Модель Г.Ю., Быков И.М., Пенжоян Г.А., Брещенко Е.Е. Характеристика дигестивного потенциала и прогнозирование адекватности лактотрофии на основе изучения гидролаз желудочного аспирата новорожденных детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 50-53. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-50-53

For quoting: Model' G.Y., Bykov I.M., Penzhoyan G.A., Breshchenko E.E. Digestive potential characteristics and lactotrophic adequacy prediction based on the study of newborns' gastric aspirate hydrolases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 50-53. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-50-53

G. Y. MODEL¹, I. M. BYKOV², G. A. PENZHOYAN¹, E. E. BRESHCHENKO²

DIGESTIVE POTENTIAL CHARACTERISTICS AND LACTOTROPHIC ADEQUACY PREDICTION BASED ON THE STUDY OF NEWBORNS' GASTRIC ASPIRATE HYDROLASES

¹ State Budgetary Institution of Healthcare "Regional Clinical Hospital N2" of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai (SBIH "RCH N2"), Krasnykh Partizan Str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012

² Department of fundamental and clinical biochemistry of the FSBEI HE KSMU of the Ministry of Healthcare of Russia, Sedin Str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To study the hydrolases of the gastric aspirate of newborns and to estimate the digestive potential of their digestive systems at full-term and preterm gestational age.

Materials and methods. Samples received from 76 full-term (37-41 weeks of gestation) and preterm (27-36 weeks) neonates have been studied in the course of this research. Lipase, α-amylase, the alkaline phosphatase, α-1- antitrypsin, pepsinogens I and II have been found in the supernatant of aspirate of the gastric content taken on an empty stomach.

Results. The results of the study indicate the significant decrease in the hydrolase content in the gastric aspirate of preterm infants in comparison with full-term infants as well as the decrease in the initial digestive potential at the preterm

gestational age. These results update the digestive potential definition in labor as the diagnostic one in the trophological prediction of newborns development.

Conclusion. The initial digestive potential of the digestive system of a newborn is characterized by hydrolase contents in his/her gastric aspirate. At the preterm gestational age the digestive potential of the digestive system is variously decreased for different hydrolase systems. The estimation of the initial digestive potential of newborns is promising for choosing strategies in breast, mixed and bottle feeding.

Keywords: digestive potential, gestation, lactotrophy, hydrolase of the gastrointestinal tract, autolysis

Введение

Усвоение нутриентов грудного молока новорожденным ребенком требует их предварительного гидролиза в системе пищеварения младенца гидролитическими ферментами его пищеварительных желез и тонкой кишки по типу собственного пищеварения, а также ферментами молозива и зрелого молока по типу аутолического пищеварения [1, 2, 3, 4]. Аутолиз липидов и протеинов молозива и молока индуцируется и реализуется в полостях желудка и тонкой кишки гидролазами младенца, сформировавшимися в антенатальный период его развития, которые и составляют стартовый дигестивный потенциал пищеварительного тракта новорожденного [2, 5]. Понятие стартового потенциала предложено недавно, и предполагается, что его количественное определение даёт возможность оценки перспективы лактотрофии в ранний неонатальный период [6].

На основании пептидологической характеристики аутопротеолиза женского молока и гидролиза его же белков в желудке новорожденного ребенка в течение двух часов сделано заключение о значительном (в 2-2,5 раз) увеличении количества пептидов – продуктов гидролиза протеазами пищеварительных желез новорожденных детей. Данный параметр рассчитывался по результатам хроматографического определения пептидов в желудочном аспирате [7, 8, 9]. Это подтверждает постулат об индукции аутопротеолиза фетальными ферментами [2, 10, 11, 12, 13] и свидетельствует об информативности определения стартового дигестивного потенциала новорожденного путем количественной характеристики гидролаз в желудочном аспирате.

Цель исследования: изучение гидролаз желудочного аспириата новорожденных детей и оценка дигестивного потенциала систем пищеварения при полном и неполном сроках гестации.

Материалы и методы

В исследовании использовался материал, полученный от 76 новорожденных, из которых 36 родились в срок (37-41 недели гестации) и 40 – при неполном сроке гестации (27-36 недель). Исследование проводилось с предварительным письменным согласием родителей в соответствии с «Федеральным Законом об охране здоровья граждан» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ и решением локального комитета по этике. У новорожденных были определены антропометрические данные, оценка по

шкале Апгар и некоторые параметры акушерского анамнеза в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 921Н.

У новорожденных аспирировалось натошачковое желудочное содержимое, которое гомогенизировалось и центрифугировалось (10 мин., 3000 оборотов). В супернатанте определялись: липаза, α -амилаза, щелочная фосфатаза колориметрическими методами с использованием стандартных наборов реактивов для диагностики *in vitro* фирмы Roche на модульной платформе для биохимического и иммунохимического анализа Cobas-8000 (модуль с 702), α -1-антитрипсин (реагент F1-Antitripsin) на биохимическом анализаторе Architect 8000 фирмы Abbott методом турбидиметрии; пепсиногены I и II – методами хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах реактивами фирмы Abbott на иммунологическом анализаторе Architect plus i 2000. Статистическая обработка данных произведена в среде пакета Statistica 6 [14] методом непараметрической статистики по критериям Колмогорова-Смирнова, так как названные параметры имели большой разброс и их эмпирические значения не соответствовали нормальному закону распределения.

Результаты и обсуждение

Натошачковое содержимое желудка новорожденного является смесью секретов желез желудка, дуоденального содержимого, образованного секретом поджелудочной железы, дуоденальных желез и желчи, а также проглоченных околоплодных вод и ротовой жидкости, образованной секретами слюнных желез и десневой жидкостью. Из-за отсутствия у новорожденных младенцев периодической деятельности системы пищеварения [1, 15] объем и состав аспирированного желудочного содержимого относительно стабильно характеризуют секреторную активность названных пищеварительных желез.

Как видно на рисунке, полученный из желудка ребенка аспират имел высокое содержание α -амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и пепсиногенов, особенно пепсиногена II, синтезируемого и секреторируемого антродуоденальными glanduloцитами. Ферменты содержимого желудочно-кишечного тракта новорожденного ребенка составляют его стартовый дигестивный потенциал и совместно с гидролазами грудного молока реализуют полостное, пристеночное и внутриклеточное пищеварение в лактотрофии при естествен-

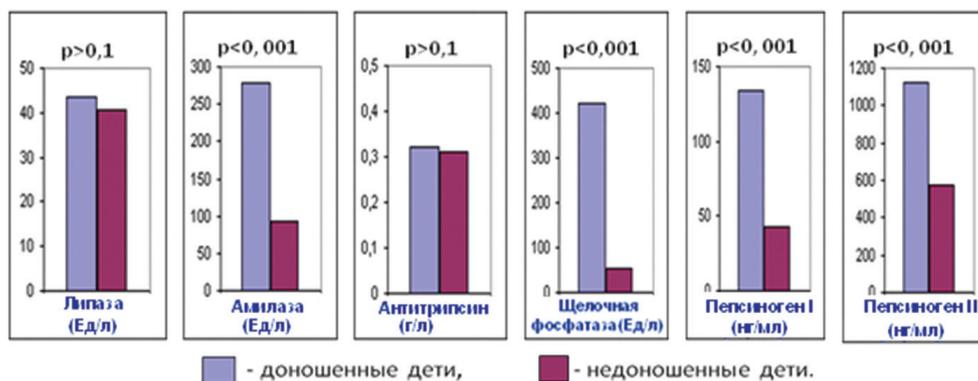


Рисунок. Гидролазы содержимого желудка доношенных и недоношенных детей
Figure. Hydrolases of stomach contents of full-term and premature infants

ном молочном вскармливании ребенка.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении содержания гидролаз, кроме липазы и антитрипсина, в желудочном аспирате недоношенных детей по сравнению с доношенными, о сниженном стартовом дигестивном потенциале при неполном сроке гестации. Такие результаты актуализируют определение дигестивного потенциала в родах как диагностического в трофологическом прогнозе развития новорожденных детей.

Заключение

Гидролазы секретов пищеварительных желез и тонкой кишки новорожденных детей составляют антенатально сформированный стартовый дигестивный потенциал их системы пищеварения. Из-за невысокой ферментативной активности данного потенциала при лактотрофии целесообразно и желательно участие в пищеварении ребенка ферментов молозива и затем зрелого грудного молока.

Стартовый дигестивный потенциал системы пищеварения новорожденного ребенка характеризуется содержанием гидролаз в его желудочном аспирате. При неполных сроках гестации дигестивный потенциал системы пищеварения снижен в разной степени по разным системам гидролаз.

Определение стартового дигестивного потенциала системы пищеварения новорожденных детей перспективно в выборе тактики естественного, смешанного и искусственного вскармливания детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротько Г.Ф. Система пищеварения и типы питания в онтогенезе. Краснодар: Традиция, 2014. 176 с. [Korot'ko G.F. The digestive system and types of nutrition in ontogenesis. Krasnodar: Traditsiya, 2014. 176 p.]
2. Коротько Г.Ф. Типы пищеварения при грудном вскармливании детей: возвращение к проблеме. *Вопросы питания*. 2016; 85(1): 19-28. [Korot'ko G.F. Types of digestion by breast feeding: returning to the concern. *Voprosy pitaniya*. 2016; 85(1): 19-28.]

3. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. 544 с. [Ugolev A.M. Evolution of digestion and principles of functional evolution. Composition of the modern functionalism. L.: Nauka, 1985. 544 p.]

4. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. 317 с. [Ugolev A.M. Natural technologies of biological systems. L.: Nauka, 1987. 317 p.]

5. Ширина Л.И., Мазо В.К. Система пищеварения ребенка, ее созревание В кн.: Тутельян В.А., Конь И.Я., редакторы. *Детское питание: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп.* М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. 25-50. [Shirina L.I., Mazo V.K. Digestive system of a child and its development. In: V.A. Tutelyan, B.Y. Kon' Child nutrition: manual for doctors / Ed. By. – 3rd edition, revised and enlarged. M.: ООО "Izdatel'stvo "Meditsinskoye informatsionnoe agentstvo", 2013. 25-50.]

6. Пенжоян Г.А., Модель Г.Ю., Коротько Г.Ф. Закономерность формирования у новорожденных детей дигестивного стартового потенциала. Диплом № 499 на открытие. РАЕН, Международная академия авторов научных открытий и изобретений, Международная ассоциация авторов научных открытий. Регистрационный № 648. [Penzhoyan G.A., Model' G.Y., Korot'ko G.F. The formation regularity of the initial digestive potential in newborns. Diploma N 499 on discovery. RANS, International Academy of Authors of Discoveries and Inventions, International Association of authors of Scientific Discoveries. Serial number 648.]

7. Dallas D.C., Guerrero A., Khaldi N., Borghese R.A., Bhandari A., Underwood M.A. et al. A peptidomic analysis of human milk digestion in the infant stomach reveals protein-specific degradation patterns. *J. Nutr.* 2014; 144(6): 815-820.

8. Dallas D.C., Murray N.M., Gan J. Proteolytic systems in milk: perspectives on the evolutionary function within the mammary gland and the infant. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015; 20(3-4): 133-147.

9. Dallas D.C., Underwood M.A., Zivkovic A.M., German J.B. Digestion of protein premature and term infants. *J. Nutr. Disord. Ther.* 2012; 2(3): 112-121.

10. Holton T.A., Vijaykumar V., Dallas D.C., Guerrero A., Borghese R.A., Lebrilla C.B. et al. Following the digestion of milk proteins from mother to baby. *J. Proteome Res.* 2014; (12): 5777-5783.

11. Kelly A.L., O'Flaherty F., Fox P.F. Indigenous proteolytic enzymes in milk: A brief overview of the present state of knowledge. *Int. Dairy J.* 2006; 16(6): 563-572.

12. Khaldi N., Vijayakumar V., Dallas D.C., Guerrero A., Wickramasinghe S., Smilowitz J.T. et al. Predicting the important enzyme players in human breast milk digestion. *J. Agric. Food Chem.* 2014; 62(29): 7225-7232.

13. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М. и др. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных. *Аллергология и иммунология.* 2012; 13(4): 314-320. [Basov A.A., Baryshev M.G., Bykov I.M., Pavlyuchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. The effect of water with a modified isotope composition on the intensity of free radical processes in an experiment on laboratory animals. *Allergology and Immunology.* 2012; 13(4): 314-320.].

14. Халафян А.А. *Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* Учебник. М.: Бином; 2010. 496 с. [Khalafyan A.A. *Statistica 6. Mathematic statistics including the probability theory.* Studybook. М.: Binom; 2010. 496 p.].

15. Закс М.Г., Никитин В.Н. *Онтогенез пищеварительной функции. Возрастная физиология. Руководство по физиологии.* Л.: Наука, 1975. 263-312. [Zaks M.G., Nikitin V.N. *Ontogenesis of the digestive function. Age-specific physiology. Rukovodstvo po fiziologii.* L.: Nauka, 1975. 263-312.].

Поступила / Received 03.09.2017
Принята в печать / Accepted 11.10.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Быков Илья Михайлович; тел.: (861) 268-02-30, +7 (918) 212-55-30; e-mail: ilya.bh@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding autor: Ilya M. Bykov; tel.: (861) 268-02-30, +7 (918) 212-55-30; e-mail: ilya.bh@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. Ю. МУРАТОВА

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», ул. Пушкина 1, корпус 3, Ставрополь, Россия, 355000.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить изменения параметров тромбоэластометрии и коагуляционного компонента системы гемостаза у здоровых беременных женщин и у пациенток с тромбофилией в перинатальном периоде.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей тромбоэластометрии и коагулограммы у 408 женщин. Всех обследованных женщин разделили на 2 группы: А – здоровые беременные женщины (n=152), Б – пациентки с тромбофилией (n=256). Обследование проводилось в различные сроки перинатального периода.

Результаты. У пациенток с тромбофилией установлено гиперкоагулянтное состояние по данным тромбоэластометрии, а также трмбинемия и достоверное снижение естественных ингибиторов свертывания крови и фибринолитической активности. Наиболее выраженные изменения гемостазиологических параметров установлены в период родов.

Заключение. Изученные параметры коагулограммы и тромбоэластометрии необходимо использовать при оценке риска возникновения тромботических осложнений и обоснования противотромботической терапии.

Ключевые слова: беременные женщины, тромбоэластометрия, коагуляционный гемостаз, тромбофилия, гиперкоагуляция

Для цитирования: Муратова А.Ю. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 54-58. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-54-58

For citation: Muratova A.Y. Change in thromboelastometry and plasma hemostasis parameters in women in obstetric practice. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 54-58. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-54-58

A. Y. MURATOVA

CHANGE IN THROMBOELASTOMETRY AND PLASMA HEMOSTASIS PARAMETERS IN WOMEN IN OBSTETRIC PRACTICE

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North-Caucasian Federal University", Pushkin str. 1, building 3, Stavropol, Russia, 355000

ABSTRACT

Aim. To study changes in the parameters of thromboelastometry and hemostasis system coagulation component in women with uncomplicated pregnancy and women with manifestations of thrombophilia in the perinatal period.

Materials and methods. The analysis of thromboelastometry and coagulogram parameters of 408 women was conducted. The subjects were conventionally divided into following groups: A - women without pathology of hemostasis (n=152), B – women with clinical manifestations of thrombophilia (n=256). The examination was carried out at various times of the perinatal period.

Results. In patients with thrombophilia, significant changes in coagulation potentials, characterized by hypercoagulation, thrombinemia and a decrease in the reserve of natural anticoagulants, and a decrease in fibrinolysis activity were noted. The most significant changes in hemostasiological parameters were indicated in the process of labor.

Conclusion. The studied parameters of coagulogram and thromboelastometry should be used in assessing the risk of thrombotic complications and the rationale for antithrombotic therapy.

Keywords: pregnant women, thromboelastometry, coagulative hemostasis, thrombophilia, hypercoagulation

Введение

Известно, что одной из значимых причин смертности и тяжелых осложнений в акушерской практике являются венозные тромбозы

как следствие проявлений гиперкоагуляции [1].

В течение гестационного периода происходят определенные сдвиги системы гемостаза, способствующие оптимальному функционированию фе-

топлацентарной системы и прекращению кровотечения из сосудов плацентарной системы после родов, но при этом могут создаваться условия для развития ДВС-синдрома и осложненного течения беременности [1, 2].

По мнению многих авторов, тромботические нарушения являются причиной развития таких акушерских осложнений как плацентарная недостаточность, включая синдром задержки внутриутробного развития плода, невынашивание беременности, средняя и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [1, 2, 3, 4]. В основе этих осложнений лежат связанные с тромбофилическим состоянием нарушения имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта в начале гестационного процесса, нарушения циркуляции крови в системе мать-плацента-плод во II-III триместрах беременности [5].

Кроме вышеперечисленных гемостазиологических изменений, важное значение в развитии тромботических осложнений имеют генетические дефекты коагуляционной системы, способные провоцировать гиперкоагуляцию, приводящую к развитию тромботических расстройств. Подобные патологические состояния потенцируют протромботическую активность и обуславливают развитие тромбофилии [2, 6].

Цель исследования: Оценить изменения параметров тромбоэластометрии и коагуляционного компонента системы гемостаза у здоровых беременных женщин и у пациенток с тромбофилией в перинатальном периоде.

Материалы и методы

Изучение показателей гемостаза было проведено у 408 женщин, поступивших в акушерское отделение патологии беременности на сроке 37-39 недель беременности родильного дома г. Ставрополя. Возраст пациенток составил в среднем $26,2 \pm 0,7$ лет. Взятие крови осуществлялось согласно правилам проведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований [7].

Все обследованные женщины разделены на 2 группы: А – здоровые беременные женщины ($n=152$), Б – пациентки с тромбофилией ($n=256$).

Критериями для включения в группу Б были данные анамнеза, указывающие на наличие тромбофилического состояния в предыдущую беременность и данные клинических лабораторных исследований гемостаза, свидетельствующие о сдвигах в сторону гиперкоагуляции.

Для подтверждения гиперкоагуляционного состояния у пациенток группы Б использовали метод ротационной тромбоэластометрии ROTEM, в основе которого – графическая регистрация изменений вязко-эластических параметров крови в ходе полимеризации фибрина и образования сгустка, и, таким образом, отражает кинетику всех этапов формирования тромба, его стабильность и плот-

ность, а также активность фибринолиза. Оценивали следующие параметры тромбоэластометрии: СТ – момент начала полимеризации фибрина образования фибринового сгустка, CFT – длительность образования фибринового, угол α – кинетика формирования сгустка, MCF – максимальная плотность сгустка, LI 30, LI45 – степень лизиса сгустка в различные периоды исследования.

Исследование параметров плазменного гемостаза проводили на коагулометре ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США). Оценку плазменного компонента проводили по следующим параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ), МНО – международное нормализованное отношение, уровень содержания фибриногена, концентрация растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), активность XIIa – зависимого фибринолиза (XIIЗФ), активность антикоагулянтов протеина С и антитромбина III (АТ III).

Результаты и обсуждение

В результате анализа параметров тромбоэластометрии у беременных пациенток с тромбофилией получены убедительные данные усиления основных процессов гемостаза – коагуляции, образования сгустка фибрина и снижение активности фибринолитической системы в сравнении с данными здоровых беременных пациенток (табл. 1).

Таблица / Table 1

Изменение показателей плазменного гемостаза в группах пациенток ($M \pm m$)

Changes in plasma hemostasis in groups of patients ($M \pm m$)

Показатель	А группа ($n=152$)	Б группа ($n=256$)
СТ, с	$783 \pm 0,82$	$488 \pm 0,9^*$
CFT, с	$156 \pm 0,65$	$81 \pm 0,82^*$
Угол α , о	$41 \pm 0,63$	$74 \pm 0,71^*$
MCF, мм	$56 \pm 0,62$	$78 \pm 0,74^*$
LI 30, %	$91 \pm 1,02$	$96 \pm 1,05^*$
LI 45, %	$75 \pm 0,87$	$81 \pm 0,99^*$

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с А группой ($p \leq 0,001$).

Так отмечено достоверное ($p \leq 0,001$) укорочение времени образования первых нитей фибрина в образце, характеризующего энзиматическую часть коагуляционного каскада, укорочено время образования сгустка до максимального уровня его прочности до 81 с, отражающее кинетику увеличения плотности сгустка. Увеличение угла α на 80%, в сравнении с показателем у здоровых беременных женщин, свидетельствует об увеличении скорости роста фибриновой сети, усилении полимеризации фибрина и увеличении прочности сгустка. Увеличение показателя MCF до 78 мм свидетель-

ствует о максимально прочном соединении фибрина с тромбоцитами, что способствует высокой плотности сгустка. Показатель качества сгустка зависит от агрегационной активности тромбоцитов и качества образовавшегося фибрина. Оценка площади под кривой тромбозластометрии в течение следующих 30 и 45 минут после достижения максимальной амплитуды указывает на снижение фибринолитической активности крови у женщин с тромбофилией. Показатели лизиса сгустка на 30 и 45 минуте составили 96% и 81%, тогда как у здоровых женщин – 91% и 75%, соответственно ($p \leq 0,001$).

С точки зрения «клеточной теории свертывания крови», установленные изменения параметров иллюстрируют сокращение стадии инициации, усиление амплификации и пролонгации у пациенток с тромбофилией, и, как результат, более выраженные показатели «тромбинового взрыва».

При проведении сравнительного анализа показателей плазменного гемостаза в перинатальном периоде здоровых беременных женщин установлено увеличение концентрации фибриногена на

сроке 37-39 недель беременности и сразу после родов на 78,5%, а затем наблюдалось снижение его уровня (табл. 2). Установлено незначительное снижение ПВ и увеличение ПТИ при обследовании в различные периоды после родов, что говорит об увеличении активности внешнего пути коагуляции в процессе родового акта, установлено усиление активности внутреннего компонента гемостаза в этот период по данным АЧТВ. Также установлено увеличение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности.

При проведении сравнительно анализа параметров системы гемостаза у пациенток с тромбофилией установлено выраженное повышение уровня фибриногена в III триместре в сравнении с показателем здоровых беременных. Сразу после родов уровень этого показателя достигал 6,51 г/л, а затем происходило его снижение до дородового уровня. Фибриноген – главный субстратный материал тромба, и повышение его уровня у пациенток с тромбофилией можно считать предиктором развития тромбоза в период родов и раннем послеродовом периоде.

Таблица / Table 2

Изменение показателей плазменного гемостаза в группах пациенток ($M \pm m$)Changes in plasma hemostasis in groups of patients ($M \pm m$)

Перинатальный период	Показатель	А группа (n=152)	Б группа (n=256)
До родов	Фибриноген, г/л	2,8±0,21	5,8±0,14*
	АЧТВ, с	27,9±0,69	23,9±0,24*
	ПТИ, %	99,8±0,65	109,4±0,98*
	ПВ, с	11,3±0,32	9,5±0,23*
	МНО	0,92±0,02	0,93±0,01
	РФМК, мкг/мл	4,2±0,0,26	6,3±0,28*
	D-димер, мг/дл	0,44±0,08	0,65±0,09
	АТ III, %	95,3±0,71	78,4±0,81*
	Протеин С, %	112,7±0,74	85,2±0,76*
	XIIЗФ, мин	10,1±2,16	18,2±3,21***
1 день	Фибриноген, г/л	5,0±0,29	6,51±0,13*
	АЧТВ, с	25,2±0,39	22,1±0,21*
	ПТИ, %	106,8±0,68	126,5±0,9*
	ПВ, с	10,4±0,25	8,7±0,25*
	МНО	0,91±0,02	0,92±0,01
	РФМК, мкг/мл	4,5±0,21	6,5±0,22*
	D-димер, мг/дл	0,43±0,08	0,91±0,09*
	АТ III, %	86,7±0,72	75,6±0,85*
	Протеин С, %	91,5±0,65	73,5±0,66*
	XIIЗФ, мин	9,7±2,12	19,7±4,15***
5 день	Фибриноген, г/л	4,2±0,18	5,5±0,13*
	АЧТВ, с	26,7±0,52	23,6±0,34*
	ПТИ, %	104,5±0,79	119,2±0,72*
	ПВ, с	10,8±0,27	8,9±0,26*
	МНО	0,92±0,01	0,91±0,01
	РФМК, мкг/мл	3,0±0,4	4,2±0,15**
	D-димер, мг/дл	0,47±0,08	0,83±0,09**
	АТ III, %	85,6±0,65	76,5±0,79*
	Протеин С, %	92,2±0,66	75,4±0,64*
	XIIЗФ, мин	7,5±2,11	18,7±3,17**

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с А группой ($p \leq 0,001$);

** – различия достоверны в сравнении с А группой ($p \leq 0,01$);

*** – различия достоверны в сравнении с А группой ($p \leq 0,05$).

Установлено достоверное повышение ПТИ и снижение ПВ ($p \leq 0,001$) во все периоды у женщин с тромбофилией. На сроке 37-39 недель ПТИ на 9,6% превышал показатель здоровых беременных, при этом ПВ было снижено на 15,9%. Сразу после родов параметры ПТИ и ПВ отличались на 18,4% и 16,3%, а к 5 дню после родов – ПТИ на 14%, а ПВ на 17,6%. Подобные изменения этих показателей говорят об увеличении активности факторов внешнего пути свертывания крови.

Об активности факторов внутреннего пути образования протромбиназы мы судили по показателю АЧТВ. Уровень этого параметра не выходил за рамки референсных границ, но у пациенток с тромбофилией установлено выраженное укорочение ($p \leq 0,001$), что свидетельствует об усилении активности факторов внутреннего пути и может свидетельствовать о повышении риска развития тромбозов. Затем, к пятому дню АЧТВ незначительно повышалось, но его показатель не достигал значения здоровых женщин.

У пациенток группы Б установлено увеличение уровня РФМК в III триместре на 50% в сравнении с показателем здоровых беременных, в первый день после родов повышение уровня составило 44,4%, а к пятому дню этот уровень приблизился к нормальным значениям, но в сравнении с уровнем здоровых беременных был выше на 40%. Концентрация комплексов фибрин-мономеров и олигомеров с продуктами деградации фибриногена и фибрина отражают уровень тромбинемии *in vivo*. Количественный анализ этого показателя позволяет проводить динамическое наблюдение за уровнем РФМК и проводить оценку эффективности противотромботической терапии.

Концентрация D-димера свидетельствует об интенсивности образования тромба и фибринолитической активности. У пациенток группы Б до родов установлено повышение концентрации D-димера до 0,65 мг/дл ($p > 0,05$), после родов этот показатель вырос до 0,91 мг/дл ($p \leq 0,001$), а к пятым суткам произошло снижение его до 0,83 мг/дл ($p \leq 0,01$).

У женщин группы Б параллельно с увеличением активности коагуляции установлено снижение активности ингибиторов свертывания ($p \leq 0,001$): АТ III в III триместре – на 17,7%, а протеина С – на 24,4%, в сравнении с показателями здоровых беременных. В первый день после родов снижение активности АТ III и протеина С составило 12,8% и 19,6%, а в пятый день – 10,6% и 18,2%, соответственно.

У женщин с тромбофилией не установлено динамических изменений активности ХИЗФ, однако установлено достоверное угнетение во все периоды обследования ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$).

Заключение

Анализ данных коагулограммы здоровых женщин указывает на усиление активности внешнего

и внутреннего путей свертывания крови до родов и в послеродовом периоде. Возможно, это связано с потреблением активированных факторов свертывающей системы крови в родах. Также отмечается незначительное угнетение фибринолиза в III триместре беременности и во время родов, что является основной причиной сдвига гемостатического баланса к гиперкоагуляции. Выявленные изменения показателей системы гемостаза носят компенсаторно-приспособительный характер, способствующий общим механизмам адаптации к родам, и соответствуют данным ряда отечественных и иностранных авторов [1, 8].

У женщин с тромбофилией отмечены достоверные изменения показателей коагуляционного потенциала, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также, снижением активности фибринолиза. Изменения наблюдались в дородовой период, усиливались в первые сутки после родов.

Анализ данных тромбозластометрии подтверждает усиление всех основных процессов гемостаза – коагуляции и образования фибринового сгустка, а также снижение фибринолиза у пациенток с тромбофилией.

В ряде исследований установлена взаимосвязь между параметрами тромбозластометрии и риском развития венозных тромбоземболических осложнений у пациентов с различной патологией [9], что может быть использовано для разработки принципов профилактики и оценке риска развития осложнений в акушерской практике. Использование метода тромбозластометрии в условиях акушерского стационара позволит выявить протромботическое состояние (гиперкоагуляционную настороженность) у пациенток и начать проведение профилактических мероприятий на ранних сроках гестации.

Изученные параметры коагулограммы и тромбозластометрии необходимо использовать при оценке риска возникновения тромботических расстройств, обоснования назначения и динамического контроля за противотромботической и антикоагулянтной терапией. Так как полученные результаты исследования системы гемостаза у беременных подтверждают клинические данные тромбофилии и могут иметь прогностическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. *Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактику тромбоземболических осложнений: Руководство для врачей.* М.: Мед. информ. агентство, 2007. 1064 с. [Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Thrombosis and thromboembolism in obstetric-gynecological clinic: Molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications: A guide for physicians.* M.: Honey. inform. agency, 2007. 1064 p. (In Russ.).]

2. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М: Триада-Х., 2005. 304 с. [Sidelnikova V.M. *Habitual loss of pregnancy*. М: Triada-X., 2005. 304 p. (In Russ.)].
3. Андреева М.Д., Капанадзе Д.Л., Самбурова Н.В. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе, генетическими и приобретёнными формами тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8(4): 54-55. [Andreeva M.D., Kapanadze D.L., Samburova N.V. Obstetric and perinatal outcomes in patients with a history of fetal loss, genetic and acquired forms of thrombophilia. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8(4): 54-55. (In Russ., English abstract)].
4. Bates S.M. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP conf. on antithrombotic therapy. *Chest*. 2008; 126(3): 627-644.
5. Zotz R., Sucker C., Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseologie*. 2008; 28 (5): 455-464.
6. Баринов Е.А. Тромбоземблизм и беременность: лабораторно-диагностические аспекты. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2007; 17: 33-38. [Barinov E.A. Thromboembolism and pregnancy: laboratory-diagnostic aspects. *Clinical and laboratory consultation*. 2007; 17: 33-38. (In Russ.)].
7. Меньшиков В.В. *Клиническая лабораторная аналитика*. Т.3. М: Лаб. Пресс, 2000. 383 с. [Menshikov V.V. *Clinical laboratory analytics*. Т.3. М: Lab. Press, 2000. 383 p. (In Russ.)].
8. Brenner В. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2004; 114(5-6): 409-414.
9. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбоэластометрия ROTEM как новый перспективный метод оценки системы гемостаза у пациентов травматологического профиля. *Новости хирургии*. 2010; 2(18): 115-119. [Grinevich T.N. Rotational thromboelastometry ROTEM as a new promising method for assessing the hemostasis system in patients with traumatological profile. *Surgery news*. 2010; 2 (18): 115-119. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.07.2017
Принята в печать / Accepted 20.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Муратова Анна Юрьевна; тел.: +7 (962) 454-90-42; e-mail: anna.murato@yandex.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Артема, д. 5.

Corresponding author: Anna Y. Muratova; tel.: +7 (962) 454-90-42; e-mail: anna.murato@yandex.ru; 5, Artema, str., Stavropol, Russia, 355017.

И. И. ПАВЛЮЧЕНКО, Е. И. ДЫДЫШКО, О. С. ОХРЕМЕНКО

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ И ХОБЛ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Дать сравнительный анализ особенностей и направленности сдвигов отдельных показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ различного фенотипа. Обследовано 79 больных ХОБЛ III, IV степени тяжести в стадии обострения в возрасте от 60 до 80 лет (мужского и женского полов), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ ККБ №2 г. Краснодара, а также 47 больных страдающих гипотиреозом.

Материалы и методы. Состояние антиоксидантной системы (АОС) крови оценивали по активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов, по уровню восстановленных тиоловых групп эритроцитов и амперометрическому показателю общей антиокислительной активности плазмы крови. Активность каталазы исследовали в гемоллизате эритроцитов по методу Beers R.

Результаты. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и гипотиреозом имеются выраженные изменения в функционировании отдельных звеньев системы антиоксидантной защиты и о напряжении в работе системы в целом. При этом показатели активности ферментов антиоксидантной системы эритроцитов изменяются разнонаправлено, тогда, как показатели клеточного и внеклеточного неферментного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты изменяются однонаправленно в сторону снижения, что может свидетельствовать о значительной активации процессов свободно-радикального окисления и частичном истощении низкомолекулярного антиоксидантного звена крови.

Заключение. Выявленный дисбаланс в системе про-/антиоксиданты требует включения в лечебные схемы препаратов с антиоксидантной активностью. У пациентов с ХОБЛ провоцирующими факторами развития окислительного стресса могут выступать гипоксия и хроническое воспаление, а у пациентов с гипотиреозом снижение уровня основного обмена и анаболических процессов в целом.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, окислительный стресс, ХОБЛ, гипотиреоз, оксидантно-антиоксидантный статус

Для цитирования: Павлюченко И.И., Дыдышко Е.И., Охременко О.С. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24(5): 59-62. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-59-62

For citation: Pavluchenko I.I., Dydyshko E.I., Okhremenko O.S. Comparative analysis of the dynamics of immune-antioxidant status of the antioxidant system in patients suffering from hypothyroidism and copd. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017; 24(5): 59-62. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-59-62

I. I. PAVLUCHENKO, E. I. DYDYSHKO, O. S. OKHREMENKO

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF IMMUNE-ANTIOXIDANT STATUS
OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM HYPOTHYROIDISM AND COPD

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To carry out a comparative study of the features and shift tendency of individual indicators of the antioxidant system in patients with hypothyroidism and COPD of various phenotypes. 79 patients suffering from COPD III and IV were examined at the age of 60 to 80 years (men and women) who were hospitalized in the pulmonology department of the Regional Clinical Hospital No. 2 in Krasnodar, along with 47 patients suffering from hypothyroidism.

Materials and methods. The state of the blood antioxidant system was assessed by the activity of erythrocyte catalase and superoxide dismutase, the level of reduced thiol groups of erythrocytes, and the amperometric index of the total antioxidant activity of blood plasma. The activity of catalase was studied in the hemolysate of erythrocytes according to the method of Beers R.

Results. It was established that there were significant changes in the functioning of individual links of the antioxidant protection system in patients with COPD and hypothyroidism, as well as the stress in the system in general. At the same time, enzyme activity of the antioxidant system of erythrocytes varies in multidirectional ways, whereas the indices of the cellular and extracellular non-enzyme links of the endogenous antioxidant system change in a unidirectional way towards the decrease, which may indicate a significant activation of free radical oxidation processes and partial depletion of the low-molecular antioxidant blood link.

Conclusion. The revealed imbalance in the pro-/antioxidant system requires the introduction of drugs with antioxidant activity into therapeutic regimens. In patients with COPD, hypoxia and chronic inflammation may provoke oxidative stress, while in patients with hypothyroidism – decrease in the level of basal metabolism and anabolic processes in general.

Keywords: antioxidant protection, oxidative stress, COPD, hypothyroidism, oxidant-antioxidant status

Введение

Основной причиной несостоятельности механизмов специфической и неспецифической защиты организма при многих заболеваниях и патологических состояниях является дисбаланс в системе про- /антиоксиданты. Выраженный дисбаланс в данной системе сопровождается развитием окислительного стресса (ОС) с его патологическими составляющими. При этом ОС, один из наиболее распространенных видов стресса как у про-, так и у эукариот и является реакцией на многие экстремальные факторы. Как правило, ОС формируется в ответ на воздействие на структурные элементы клеток избыточного количества высокорекреационных активных форм кислорода и характеризуется дисфункцией системы антиоксидантной защиты организма в целом или отдельных ее звеньев. При этом наблюдается интенсификация процессов свободно-радикального окисления биополимеров, что приводит к повышению уровня и накоплению в органах и тканях промежуточных и конечных продуктов перекисидации, обладающих цито- и мембранотоксичностью. Токсичные продукты окислительной модификации биополимеров повреждают клеточные и субклеточные структуры, растворимые функциональные молекулы, что сопровождается нарушением метаболических процессов и целостности различных органов и систем.

Наличие ОС отмечено при ряде физиологических и многих патологических состояниях [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Не исключением являются и такие распространенные заболевания, как гипотиреоз и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). При этом не до конца изученными остаются вопросы особенностей метаболических сдвигов при развитии и течение этих заболеваний и, в первую очередь, это касается выраженности оксидативных сдвигов. Знание особенностей изменения состояния отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты и уровня окислительного стресса важны для назначения эффективного лечения и определения прогноза заболевания [6, 7, 8].

Цель исследования: дать сравнительный анализ особенностей и направленности сдвигов от-

дельных показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы и ХОБЛ различного фенотипа.

Материалы и методы

Обследовано 79 больных ХОБЛ III, IV степени тяжести в стадии обострения в возрасте от 60 до 80 лет (мужского и женского полов), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении, а также 47 больных, страдающих гипотиреозом, в эндокринологическом отделении (28 – узловой зоб 1 степени, аутоиммунный тиреоидит; 9 – рецидивирующий узловой зоб 2 степени, первичный гипотиреоз, медикаментозно субкомпенсированный; 10 – рецидивирующий загрудинный многоузловой зоб 2 степени, послеоперационный гипотиреоз) в ГБУЗ ККБ №2 г. Краснодара. На основании анамнеза, клинической картины заболевания и лабораторных клинических показателей все наблюдаемые пульмонологические больные были разделены на 2 подгруппы по степени тяжести заболевания – 65 пациентов ХОБЛ были отнесены к IV степени тяжести, фенотип бронхитический и 14 пациентов ХОБЛ к III степени тяжести, фенотип эмфизематозный. Все обследованные пациенты давали «Добровольное информированное согласие». Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц в одних возрастных и гендерных группах.

Состояние АОС крови оценивали по активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов, по уровню восстановленных тиоловых групп эритроцитов и амперометрическому показателю общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови. Активность КАТ исследовали в гемолизате эритроцитов по методу Beers R. [10] в авторской модификации [11], основанному на оценке скорости убыли субстрата фермента (перекиси водорода), которая выражалась в условных единицах активности (ед. акт.). Активность СОД определяли в гемолизате эритроцитов по методике В.А. Костюк и соавт. [12] в авторской модификации [11], которая основана на способности СОД ингибировать индуцированную реакцию ау-

тоокисления кверцетина и выражали в условных единицах активности (ед. акт.). Количество тиоловых групп в гемолизате эритроцитов определяли модифицированным методом с использованием реактива Эллмана и выражали в АЕ [11]. Определение АОА плазмы крови проводилось модифицированным амперометрическим способом [13] на анализаторе «Яуза-01-ААА» и выражали в наномперах в секунду (нА/с), с переводом по принятому стандарту в единицы определенного антиоксидантного вещества.

Результаты и обсуждение

При исследовании отдельных показателей системы АОЗ крови у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения до начала комплексного стационарного лечения было выявлено, что активность КАТ в среднем на 25% ниже нормальных значений (от $1,040 \pm 0,135$ до $1,408 \pm 0,352$, при среднем показателе контрольной группы $1,574 \pm 0,202$). Активность СОД оказалась выше в среднем на 10% контрольных значений (от $1,965 \pm 0,187$ до $2,904 \pm 0,257$, при контроле $2,376 \pm 0,237$). Более всего был снижен уровень SH-группа – на 44% в сравнении с показателями контрольной группы (от $0,260 \pm 0,034$ до $0,293 \pm 0,11$, при контроле $0,490 \pm 0,021$). Показатель АОА плазмы крови был снижен у наблюдаемых пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой в среднем на 61% (от $0,519 \pm 0,044$ до $0,841 \pm 0,042$ у пациентов, при контроле $1,581 \pm 0,124$).

Особенно необходимо отметить значительные отличия сдвигов в функциональной системе АОЗ на основании изучения активности СОД у больных с ХОБЛ в стадии обострения III степени тяжести Ф. эмфизематозный и IV степени тяжести, Ф. бронхитический. Активность СОД эритроцитов была изменена разнонаправлено в разных группах. У больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ было установлено повышение активности СОД в среднем на 16,7% относительно контроля, а у больных с эмфизематозным типом, более легкое течение заболевания, активность СОД была наоборот снижена в среднем на 18% относительно контроля. Все описанные выше изменения изучаемых показатели, за исключением СОД, имели статистически значимую разницу ($p < 0,05$).

Отдельные показатели системы антиоксидантной защиты могут изменяться разнонаправлено у пациентов с ХОБЛ, что документировано выше, и иметь разную степень выраженности патологических сдвигов. Это относится в частности к изменению активности КАТ и СОД. Данный факт может затруднять объективную оценку выраженности ОС и степени метаболических оксидативных сдвигов у больных с хронически протекающей патологией при индивидуальном определении отдельных звеньев многоуровневой антиоксидантной системы.

При изучении состояния системы АОЗ у пациентов с заболеванием щитовидной железы

(гипотиреоз) также отмечены значительные отклонения от контрольных показателей группы условно здоровых доноров всех ее компонентов. Активность КАТ у пациентов с гипотиреозом составила $3,6 \pm 0,49$ е.а. и была ниже на 58,83% ($3,604 \pm 0,494$ vs $8,754 \pm 0,986$) показателя контрольной группы ($p < 0,05$). Активность СОД у данной группы пациентов составила $0,112 \pm 0,008$ е.а. и в сравнении с контролем ($0,132 \pm 0,01$) была ниже на 15,15% ($p = 0,155$). При изучении содержания тиоловых групп эритроцитов у данной группы наблюдаемых больных установлено их значимое снижение. Снижение уровня тиоловых групп у пациентов с гипотиреозом составило 52,41% относительно контрольных значений ($0,65 \pm 0,118$ vs $1,366 \pm 0,05$) ($p < 0,05$).

Выраженность дисбаланса в многокомпонентной системе АОЗ особенно наглядно проявилось у пациентов с гипотиреозом при исследовании общей АОА плазмы крови. Данный показатель составил $0,637 \pm 0,08$ и в сравнении с контролем ($1,635 \pm 0,11$) был снижен на 61,03% ($p < 0,05$).

При сравнении изучаемых показателей системы про-/антиоксиданты необходимо отметить общность и в то же время индивидуальность изменений по выраженности и направленности для отдельных показателей у разных категорий терапевтических больных. Так, общая АОА плазмы крови, отражающая буферную емкость растворимых антиоксидантов крови, была снижена одинаково у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ в среднем на 61%. Уровень сульфгидрильных групп был несколько ниже у пациентов с гипотиреозом, а активность каталазы была в меньшей степени снижена у больных с ХОБЛ III, IV степени тяжести в стадии обострения ($\downarrow 25,0\%$) в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с гипотиреозом ($\downarrow 58,8\%$). При этом активность СОД была изменена разнонаправлено у пациентов с заболеваниями органов дыхательной и эндокринной систем.

Заключение

Таким образом, установлено, что у пациентов с ХОБЛ и гипотиреозом имеются выраженные изменения в функционировании отдельных звеньев системы АОЗ и о напряжении в работе системы в целом. При этом показатели активности ферментов антиоксидантной системы эритроцитов изменяются разнонаправлено, тогда как показатели клеточного и внеклеточного неферментного звеньев эндогенной системы АОЗ изменяются однонаправленно в сторону снижения, что может свидетельствовать о значительной активации процессов СРО и частичном истощении низкомолекулярного антиоксидантного звена крови. Это является дополнительным неблагоприятным фактором в развитии и прогрессировании заболеваний, в основе которых лежит дисбаланс защитных систем организма, в т.ч. и антиоксидантной системы. Нарушение метаболических

характеристик эритроцитов является основой для их морфо-функциональных изменений, а все в целом формирует патологически порочные круги, когда заболевание вызывает дисфункцию системы АОЗ, а избыточное образование продуктов СРО усугубляет течение заболевания с вытекающими из этого последствиями. Выявленный дисбаланс в системе про- /антиоксиданты требует включения в лечебные схемы препаратов с антиоксидантной активностью. У пациентов с ХОБЛ провоцирующими факторами развития ОС могут выступать гипоксия и хроническое воспаление, а у пациентов с гипотиреозом – снижение уровня основного обмена и анаболических процессов в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быков И.М., Сепиашвили Р.И. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17 (2): 93-97. [Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M., Sepiashvili R.I. Metabolic changes in biochemical parameters at the local and systemic levels in patients with allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2016; 17(2): 93-97. (In Russ.)].
2. Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1: 7-11. [Alekseenko E.A., Bykov I.M., Lukonin I.A. Disorders of oxidative metabolism in patients with type 2 diabetes and respiratory diseases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1: 7-11. (In Russ.)].
3. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания*. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. *Oxidative stress: pathological conditions and diseases*. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p. (In Russ.)].
4. Мишина Н.А. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни лёгких. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2010; 4: 354-357 [Mishina, N.A. Oxidant-antioxidant status of erythrocytes in chronic obstructive pulmonary disease *Vestnik Rossiyskogo universiteta drugbi narodov*. 2010; 4: 354-357. (In Russ.)].
5. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэро-поллютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты. *Пульмонология*. 2015; 6: 736-742. [Soodaeva S.K., Nikitina L.Yu., Klimanov I.A. Mechanisms of development of

oxidative stress under the influence of air pollutants: the potential of antioxidant protection. *Pulmonology*. 2015; 6: 736-742. (In Russ.)].

6. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1989; 4: 7-19. [Vladimirov Yu.A. The role of disturbances in the properties of the lipid layer of membranes in the development of pathological processes. *Patological physiology and experimental therapy*. 1989; 4: 7-19. (In Russ.)].

7. Antczak A., Ciebiada M., Pietras T. Exhaled eico sanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Med. Science*. 2012; 8 (2): 277-285.

8. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А. и др. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 4: 16-20. [Bykov I.M., Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykova N.I., Ovsyannikova A.A., Egorova I.A., Esaulenko E.E., Eremina T.V. Prospects for the study of oral fluid in laboratory diagnostics of disturbances of oxidative metabolism. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 4: 16-20. (In Russ.)].

9. Павлюченко И.И. *Способ диагностики окислительного стресса организма человека*. Патент на изобретение № 2236008, Российская Федерация, МПК G01N33/48. – Заявл. 28.07.2003; опубл. 10.09.2004 – Б. № 25. – 10 с. [Pavlyuchenko, I.I. *A method for diagnosing the oxidative stress of the human body*. Patent for invention № 2236008, Russian Federation, IPC G01N33 / 48. – Declared. 28.07.2003; publ. 10.09.2004 – B. № 25. – 10 p.]

10. Beers R.F., Sizer I.W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem*. 1952; 195: 133-140.

11. Орехович В.Н. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. 293 с. [Orekhovich V.N. *Modern methods in biochemistry*. Moscow: Medicine, 1977. 293 p. (In Russ.)].

12. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 2: 88-91. [Kostiuk V.A. A simple and sensitive method for determining superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin. *Voprosi. Medichinskoy Khimii*. 1990; 2: 88-91. (In Russ.)].

13. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках. *Российский химический журнал*. 2008; 2 (2): 130-135. [Yashin A.Ya. Injection-flow system with an amperometric detector for selective determination of antioxidants in food and beverages. *Rossiyskiy khimicheskiy Journal*. 2008; 2 (2):130-135. (In Russ.)].

Поступила / Received 12.09.2017

Принята в печать / Accepted 03.10.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Дыдышко Екатерина Игоревна; тел.: 8(988)247-88-40 e-mail: vochka@rambler.ru; Россия, 350005, г. Краснодар, ул. Шоссе Нефтяников 5/1, кв 17.

Corresponding author: Ekaterina I. Dydyskko; tel.: 8(988)247-88-40 e-mail: vochka@rambler.ru; 5/1, Shosse Neftyanikov Str, Krasnodar, Russia, 350005.

А. В. ПОЛЯКОВ^{1,2}, С. Б. БОГДАНОВ¹, Ю. П. САВЧЕНКО², В. Г. АБУШКЕВИЧ², О. М. ФОМЕНКО²

ПЛАСТИКА ЛОСКУТАМИ НА ВРЕМЕННОЙ ПИТАЮЩЕЙ НОЖКЕ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ И РУБЦОВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ожоговое отделение, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение результатов хирургического лечения пациентов, которым при восстановлении утраченного кожного покрова использовали пластику лоскутами на временной питающей ножке.

Материалы и методы. Был произведен анализ лечения 97 случаев использования лоскутов 92 пациентам в возрасте от 9 месяцев до 63 лет, находившихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края с термическими, электрическими и механическими травмами и их последствиями в 2006-2017 гг.

Результаты. Пластика «острыми» лоскутами была выполнена 58 (63%) больным (61 лоскут), префабрикация лоскутов была произведена 34 (37%) больным (36 лоскутов). На этапе между миграцией лоскута и его моделированием, который по продолжительности составлял от 24,1±1,8 до 40,9±13,7 дней в зависимости от особенностей лоскута и его предварительной заготовки, больным осуществляли иммобилизацию соединенных между собой областей тела. При пластике на кистях в 24,4% наблюдений были наложены искусственные синдактилии, которые в дальнейшем требовали дополнительной хирургической коррекции.

Заключение. Несмотря на продолжительность и многоэтапность, пластика лоскутами на временной питающей ножке иногда остается единственным выполнимым методом хирургического лечения, направленным на устранение дефектов кожного покрова и сохранение подлежащих глубоких анатомических структур.

Ключевые слова: кожная пластика, кожные лоскуты, раны, рубцы, рубцовые деформации, хирургическое лечение

Для цитирования: Поляков А.В., Богданов С.Б., Савченко Ю.П., Абушкевич В.Г., Фоменко О.М. Пластика лоскутами на временной питающей ножке в лечении больных с травмами и рубцовыми деформациями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 63-68. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-63-68

For citation: Polyakov A.V., Bogdanov S.B., Savchenko Y.P., Abushkevich V.G., Fomenko O.M. Temporary pedicle flap grafting in treatment of patients with injuries and scars. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 63-68. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-63-68

A. V. POLYAKOV^{1,2}, S. B. BOGDANOV¹, Y. P. SAVCHENKO², V. G. ABUSHKEVICH², O. M. FOMENKO²

TEMPORARY PEDICLE FLAP GRAFTING IN TREATMENT OF PATIENTS WITH INJURIES AND SCARS

¹Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Burn Unit, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of General Surgery, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. The aim of our work was to study the results of surgical treatment of patients with the temporary pedicle flaps grafting in the recovery of shed skin cover.

Materials and methods. 97 cases of the flaps use for the treatment of 92 patients aged from 9 months to 63 years were analyzed. All patients were treated in the Burn Unit of the Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1 with thermal, electrical, and mechanical injuries and their consequences within 2006-2017.

Results. “Acute” flaps grafting was performed in 58 (63%) patients (61 flaps), prefabrication of flaps was performed in

34 (37%) patients (36 flaps). From the migration of the flap to its modeling, the patients underwent the immobilization of interconnected areas of the body. This period was from $24,1 \pm 1,8$ to $40,9 \pm 13,7$ days and depended on the characteristics of the flap and its preliminary preparation. Artificial syndactylies were made in 24.4% cases of hands surgeries. It required additional surgical correction later.

Conclusion. Despite the duration and multiple stages, temporary pedicle flaps grafting sometimes remains the only feasible method of surgical treatment aimed at correction of defects of the skin and preservation of deep anatomical structures.

Keywords: skin grafting, skin flaps, wounds, scars, cicatricial deformities, surgical treatment

Введение

Хирургическое лечение пациентов с глубокими поражениями, вызванными действием термических, химических, механических факторов или электричества, направлено на восстановление утраченного кожного покрова и сохранение подлежащих анатомических структур (сухожилия, сосудисто-нервные пучки, суставы, кости), для чего требуется их срочное укрытие васкуляризованными лоскутами, содержащими не только кожу, но и подкожно-жировую клетчатку. Для достижения этих целей существует широкий арсенал различных видов кожной пластики [1, 2, 3]. При некоторых видах травм и их последствиях применение ресурсов местных тканей может быть крайне затруднительным из-за анатомических особенностей поврежденного участка. При размозжении, скальпировании, рубцовых дефектах становится актуальным использование лоскутов из отдаленных участков тела.

Трансплантация лоскутов на сосудистых анастомозах у пациентов детского возраста может быть ограничена в связи с диаметром сосудов, а у взрослых – при поражении магистральных сосудов реципиентных областей (например, при электротравме). При пластике свободными кожными трансплантатами существует перспектива образования рубцовых деформаций и дефектов. Иногда применение аутодермопластики является промежуточным этапом, направленным на закрытие раны. Однако, в дальнейшем может возникнуть необходимость создания полноценного кожного покрова с подкожно-жировой клетчаткой, например, для выполнения хирургического вмешательства на глубоких структурах (сухожильная или костная пластика, эндопротезирование суставов) [4] или при изъязвлении образовавшихся рубцов.

При невозможности или неэффективности вышеуказанных методик пластического закрытия целесообразно использование пластики лоскутами на временной питающей ножке – метода, известного также под названием «китальянская пластика» (рис. 1), описанного Г. Тальякоцци в 1597 г.

Несмотря на многовековую историю, описанные технические приемы находят применение и в современной пластической и реконструктивной хирургии. Используя данный вид пластики своевременно, можно в ряде случаев сохранить конечность или ее сегмент [5]. Помимо традиционных лоскутов [6] были предложены модифицирован-

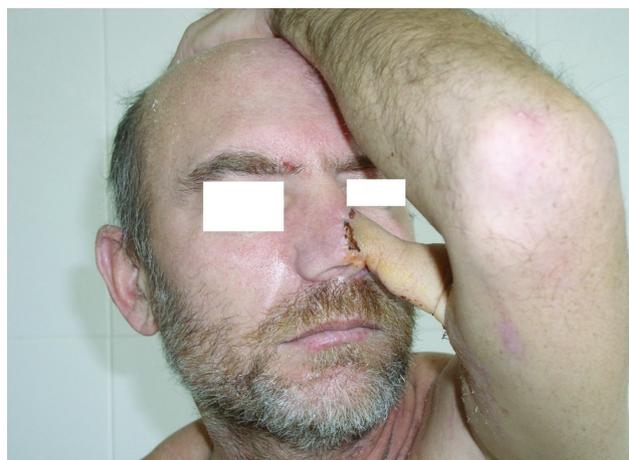


Рис. 1. Пациенту выполнена пластика рубцового дефекта носа лоскутом на временной питающей ножке, выкроенным на левом плече.

Fig. 1. The patient underwent scar defect of the nose temporary pedicle flap grafting from the left shoulder.

ные [7, 8], некоторые из которых можно назвать экзотическими, когда в качестве донорского участка, например, используют крайнюю плоть у мужчин [9].

Цель исследования: изучить результаты хирургического лечения пациентов, которым при восстановлении утраченного кожного покрова использовали пластику лоскутами на временной питающей ножке.

Материалы и методы

В ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края в период с марта 2006 года по июнь 2017 года пластика кожно-жировыми и кожно-фасциальными лоскутами на временной питающей ножке была выполнена 92 пациентам. Пациентов детского возраста (от 9 месяцев до 17 лет, средний возраст 9 ± 5 лет) было 34 (37%), взрослых (от 18 до 63 лет, средний возраст 35 ± 10 лет) было 58 (63%). Больных мужского пола было 69 (75%), женского пола – 23 (25%). Основные показания для оперативного лечения приведены в таблице 1.

Всего 92 больным было выполнено 97 пластик с использованием лоскутов на временных питающих ножках. Двум пациентам была выполнена одномоментная билатеральная пластика при электроожоге обеих кистей (рис. 2), одному больному с электроожогом кисти (рис. 3) одномоментно ис-

Показания к использованию пластики лоскутами на временной питающей ножке

Indications for the use temporary pedicle flaps grafting

Пациенты	Травмы (n=51)				Рубцово-язвенные деформации (n=41)		
	Термические ожоги	Химические ожоги	Электроожоги	Механические травмы	Послеожоговые	Посттравматические	Послеоперационные
Дети (n=34)	1	-	15	9	4	4	1
Взрослые (n=58)	7	1	5	13	4	21	7
Всего (n=92)	8	1	20	22	8	25	8

пользовали два лоскута (языкообразный и мостовидный), двум пострадавшим последовательно было выполнено устранение рубцово-язвенных деформаций обеих стоп с использованием лоскутов противоположных нижних конечностей.

В зависимости от локализации участка оперативного вмешательства были использованы следующие варианты соединения донорских и реципиентных областей: плечо-голова 1 (1,03%), плечо-кисть 1 (1,03%), туловище-кисть 45 (46,39%), туловище-предплечье 8 (8,25%), бедро-стопа 8 (8,25%), голень-голень 14 (14,43%), голень-стопа 17 (17,53%), на кисти III или IV палец-тенар 3 (3,09%).

Форма и размеры замещаемого раневого дефекта определяли форму и размеры выкраиваемого лоскута, а также количество питающих ножек (одна или две). Лоскуты на одной питающей ножке (языкообразные) имели соотношение ширины и длины 1:1; 1:1,5; 2:1; 1,5:1. Лоскуты на двух питающих ножках (мостовидные) формировали в тех случаях, когда длина лоскута превышала его ширину в 2 раза и более. Учитывая толщину подкожно-жировой клетчатки реципиентной области, а также особенности кровоснабжения донорского лоскута (локализацию питающих ножек, соотношение длины и ширины выкраиваемого лоскута),

использовали кожно-жировые или кожно-фасциальные лоскуты.

При экстренных и срочных операциях, направленных на закрытие раневых дефектов, полученных в результате травм, использовали пластику так называемыми «острыми» лоскутами, т.е. выкраиваемыми на операции сразу после окончания хирургической обработки ран с одномоментным соединением донорских и реципиентных областей. При плановых операциях по устранению рубцовых деформаций и коррекции рубцовых дефектов кожного покрова также использовали лоскуты, предварительно заготовленные по методу А.К. Тычинкиной [6]. Таким пациентам первым этапом «поднимали» лоскуты, т.е. выкраивали их, производили пластическое закрытие подлежащего донорского участка расщепленными кожными трансплантатами и укладывали лоскут на прежнее место с ушиванием операционной раны. Это позволяло обеспечить полноценное кровоснабжение лоскута за счет его усиления со стороны питающей ножки, а также снизить травматичность основного этапа лечения за счет ранее восстановленного кожного покрова на донорском участке. Через 7-12 дней производили основной этап – пластику сформированными ранее лоскутами.



Рис. 2. Выполнена пластика раневых дефектов I пальцев обеих кистей после хирургической обработки электроожогов двумя лоскутами, выкраиваемыми в околопупочной области.

Fig. 2. Grafting of wound defects I of fingers of both hands caused by electrical injury after surgical treatment by two flaps from the umbilical region.



Рис. 3. Пластика раневых дефектов левой кисти: мостовидный лоскутом на I пальце и языкообразным лоскутом на III пальце.

Fig. 3. Wound defects grafting of the left hand: a flap on two temporary pedicles on the I finger and a flap on one temporary pedicle on the III finger.

При этом заготовленные лоскуты практически бескровно выделяли по линии швов.

После выполнения пластики донорскую и реципиентную области иммобилизовали. Чаще всего для этих целей использовали гипсовые повязки, которые иногда в дальнейшем заменяли на мягкотканые повязки из эластических бинтов. При иммобилизации нижних конечностей 14 пациентам использовали моностержневые аппараты, смонтированные в единую жесткую систему (рис. 4).

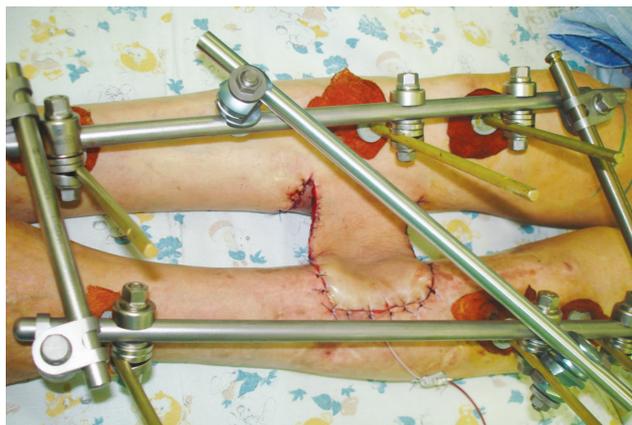


Рис. 4. Использование моностержневых аппаратов внешней фиксации для иммобилизации нижних конечностей.

Fig. 4. The use of monolateral external fixation apparatuses for immobilization of the lower extremities.

После приживления лоскутов на реципиентном месте производили их хирургическую тренировку путем поэтапного пересечения временной питающей ножки. На этапе полного пересечения питающей ножки снимали иммобилизирующие повязки или выполняли демонтаж аппаратов внешней фиксации, а затем осуществляли заключительный этап пластики. Он включал в себя моделирование пересаженного лоскута, а также хирургическую обработку и ушивание донорской раны, образовавшейся после отсечения лоскута.

Взрослым предварительную заготовку лоскутов по Тычинкиной, лоскутную пластику и заключительный этап проводили под наркозом или под проводниковой (спинномозговой) анестезией, в то время как этапы хирургической тренировки лоскутов выполняли под местной анестезией. Детям

все этапы оперативного лечения выполняли под наркозом.

Результаты и обсуждение

Пластика «острыми» лоскутами была выполнена на 58 (63%) больным с использованием 61 лоскута. У 50 больных был использован 51 языкообразный лоскут. Между миграцией и моделированием лоскутов интервал был 15-36 койко-дней, в среднем составляя $24,7 \pm 3,4$ койко-дней. 8 пациентам были сформированы 10 «острых» мостовидных лоскутов. Интервал между миграцией лоскута и его моделированием составлял от 22 до 85, в среднем $40,9 \pm 13,7$ койко-дней.

Заготовка лоскутов по Тычинкиной была произведена 34 (37%) больным, использовали 36 лоскутов: 19 языкообразных (17 пациентов) и 17 мостовидных (17 пациентов). Сроки с момента заготовки языкообразных лоскутов до выполнения пластики 6-14 койко-дней; от пластики до моделирования 21-29 койко-дней. Продолжительность от заготовки до моделирования 28-39 койко-дней. Сроки с момента заготовки мостовидных лоскутов до выполнения пластики 9-19 койко-дней; от пластики до моделирования 22-28 койко-дней. Продолжительность от заготовки до моделирования 34-43 койко-дня. Средние сроки между этапами выполнения пластики лоскутами, заготовленными по Тычинкиной, приведены в таблице 2.

Наибольшая продолжительность лечения была у пациентов, которым выполняли пластику «острыми» мостовидными лоскутами. Это связано с тем, что после пересечения одной из его временных питающих ножек в течение нескольких дней требовалось наблюдение за жизнеспособностью лоскута перед тем, как пересекать другую его ножку. При пластике мостовидными лоскутами, заготовленными по Тычинкиной, до выполнения миграции выполняли поэтапное пересечение (хирургическую тренировку) одной из питающих ножек, превращая тем самым лоскуты в языкообразные.

Непосредственные результаты после моделирования мигрированного лоскута и ушивания донорской раны оценивали на момент выписки пациентов из стационара. Швы снимали на 8-12 сутки после операции. Практически у всех больных (98,91%) результаты оценивали как хорошие: пересаженные лоскуты были жизнеспособны,

Таблица / Table 2

Средние сроки между этапами выполнения пластики лоскутами, заготовленными по Тычинкиной (в койко-днях)

The average time between stages of grafting by prefabricated flaps according to Tychinkina (in days)

Форма лоскута	Сроки от заготовки до миграции лоскута	Сроки от миграции до моделирования лоскута	Сроки от заготовки до моделирования лоскута
Языкообразный (n=19)	$9 \pm 2,1$	$24,1 \pm 1,8$	$33,1 \pm 2,6$
Мостовидный (n=17)	$13,8 \pm 2,3$	$25,1 \pm 1,8$	$39 \pm 2,5$

ушитые операционные раны без признаков нагноения, окружающие ткани без признаков ишемии. Неудовлетворительный результат был отмечен у 1 больного (1,09%), которому был заготовлен по Тычинкиной мостовидный лоскут на голени. Несмотря на разъяснительные беседы, пациент нарушал предписанный ему постельный режим, ходил, а, находясь в постели, лежал на заготовленном лоскуте, что привело к некрозу 2/3 лоскута и потребовало смены тактики лечения.

Ближайшие результаты оценивали через 1-11 месяцев после моделирования лоскутов. Амбулаторно было осмотрено 34 (37%) пациента. У всех лоскуты прижились, были полностью жизнеспособны, раны зажили первичным натяжением, без грубого рубцевания. 14 (15,2%) больным был назначен и выполнен очередной этап оперативного лечения. В 11 (12%) случаях это было связано с устранением искусственной синдактилии на кистях (рис. 5), созданной при выполнении пластики, то есть из 45 больных, которым производили пластику на кисти лоскутами с туловища, практически каждому четвертому (24,4%) требовался дополнительный реконструктивный этап. Следует также отметить, что при операциях на кисти использовали только «острые» лоскуты. Средний срок устранения искусственных синдактилий составил $111,5 \pm 27,5$ дней после моделирования лоскутов.



Рис. 5. Пациенту с электротравмой после пластики мостовидным лоскутом устранены искусственные синдактилии.

Fig. 5. The patient with electrical injury after the bridge flap grafting fixed artificial syndactyly.

В 3 наблюдениях требовалось дополнительное моделирование лоскутов в связи с их избытком. Тугоподвижности суставов конечностей, связанной с иммобилизацией соединенных областей, не наблюдали.

Одному пациенту было выполнено оперативное вмешательство по поводу подлоскутного бурита.

Отдаленные результаты в сроки от 1 до 8 лет после пластики прослежены у 18 (19,6%) больных. Из них одному пациенту было выполнено повторное моделирование лоскута через 2 года после предыдущего. Остальным оперативное лечение было не показано: лоскуты были эластичными, без грубого рубцевания, незначительно отличались от окружающих тканей по пигментации, оволосению и степени выраженности подкожно-жировой клетчатки, субъективно пациентов не беспокоили.

Учитывая, что из 92 включенных в исследование больных, прооперированных в ожоговом отделении, 45 (48,9%) были не «ожоговыми», по окончании оперативного лечения они переходили под наблюдение к профильным специалистам (ортопедам-травматологам, ортопедам-протезистам) и при восстановленном кожном покрове не нуждались в диспансерном наблюдении ожогового хирурга.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Лоскуты на временной питающей ножке чаще всего (в 46,39% наблюдений) выкраивали на туловище и использовали при восстановлении мягких тканей кисти.

2. На этапе между миграцией лоскута и его моделированием больным требуется иммобилизация соединенных между собой областей тела. Наибольшая продолжительность этого периода лечения отмечена у пациентов, которым выполняли пластику «острыми» мостовидными лоскутами ($40,9 \pm 13,7$ койко-дней).

3. При пластике на кистях в 24,4% наблюдений были наложены искусственные синдактилии, которые в дальнейшем (через $111,5 \pm 27,5$ дней) требовали дополнительной хирургической коррекции.

Заключение

Таким образом, несмотря на продолжительность и многоэтапность, пластика лоскутами на временной питающей ножке иногда остается единственно выполнимым методом хирургического лечения, направленным на устранение дефектов кожного покрова и сохранение подлежащих глубоких анатомических структур. Особенно это бывает востребовано на уровне районных больниц при отсутствии технической возможности выполнения пластики лоскутами на сосудистой ножке или подготовленного специалиста. Техническая реализация пластики лоскутами на временной питающей ножке возможна при наличии общехирургического инструментария и стандартного шовного материала, что также позволяет выполнять ее в хирургических и травматологических стационарах. По показаниям через восстановленный кожный покров возможен оперативный доступ для реконструктивных вмешательств на опорно-двигательном аппарате, сосудах и нервах. Однако данный метод требует дисциплинированности со стороны пациентов, чтобы минимизировать риск возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусов А.Е. *Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия*. СПб.: Гиппократ; 1998. 744 с. [Belousov A.E. *Plasticheskaya, rekonstruktivnaya i esteticheskaya hirurgiya*. SPb.: Gipokrat; 1998. 744 p. (In Russ.)].
2. Казарезов М.В., Королева А.М., Домников А.В. *Пластическая хирургия: Практическое руководство*. Новосибирск: ЛОНЦ; 2009. 380 с. [Kazarezov M.V., Koroleva A.M., Domnikov A.V. *Plasticheskaya hirurgiya: prakticheskoe rukovodstvo*. Novosibirsk: LONTs; 2009. 380 p. (In Russ.)].
3. Обыденнов С.А., Фраучи И.В. *Основы реконструктивной пластической микрохирургии*. СПб.: Человек; 2000. 144 с. [Obydenov S.A., Frauchi I.V. *Osnovy rekonstruktivnoj plasticheskoy mikrohirurgii*. SPb.: Chelovek; 2000. 144 p. (In Russ.)].
4. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. *Хирургическое лечение последствий ожогов*. Н.Новгород: ОАО «Дзержинская типография»; 1995. 183 с. [Azolov V.V., Dmitriev G.I. *Hirurgicheskoe lechenie posledstvij ozhogov*. N.Novgorod: ОАО «Dzerzhinskaya tipografiya»; 1995. 183 p. (In Russ.)].
5. Дмитриев Г.И., Ручин М.В. Выбор метода пластического замещения дефекта тканей при ожогах IV степени. *Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение*. 2010; 1(29): 37. [Dmitriev G.I., Ruchin M.V. Vybor metoda plasticheskogo zamescheniya defekta tkanej pri ozhogah IV stepeni. *Vestnik Rossiyskoj voenno-meditsinskoj akademii. Prilozhenie*. 2010; 1(29): 37. (In Russ.)].
6. Тычинкина А.К. *Кожно-пластические операции*. М.: Медицина; 1972. 152 с. [Tychinkina A.K. *Kozhno-plasticheskie operatsii*. M.: Medicina; 1972. 152 p. (In Russ.)].
7. Rasheed T., Hill C., Riaz M. Innovations in flap design: modified groin flap for closure of multiple finger defects. *Burns*. 2000; 26(2): 186-189. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00114-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00114-X).
8. Barillo D.J., Arabitg R., Cancio L.C., Goodwin C.W. Distant pedicle flaps for soft tissue coverage of severely burned hands: an old idea revisited. *Burns*. 2001; 27(6): 613-619. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179\(01\)00014-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-4179(01)00014-6).
9. Tiwari V.K., Sarabahi S., Chauhan S. Preputial flap as an adjunct to groin flap for the coverage of electrical burns in the hand. *Burns*. 2014; 40(1): e4-e7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.06.017>.

Поступила / Received 02.09.2017

Принята в печать / Accepted 03.10.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Поляков Андрей Владимирович; тел.: (861) 215-35-23, +7-906-43-654-03; e-mail: 350000@mail.ru; Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, ожоговое отделение.

Corresponding author: Andrey V. Polyakov; tel.: (861) 215-35-23; e-mail: 350000@mail.ru; burn unit, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

В. Е. РАДЗИНСКИЙ¹, Ю. А. ПЕТРОВ², М. Л. ПОЛИНА¹

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022

АННОТАЦИЯ

Цель. Расширить представление о патогенезе хронического эндометрита (ХЭ) на основании изучения рецепции к стероидным гормонам и маркерам клеточной пролиферации/апоптоза при разных его типах в зависимости от характера микробной колонизации слизистой матки.

Материалы и методы. Проспективно обследована группа из 345 пациенток с ранними репродуктивными потерями (наличием в анамнезе неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, искусственного аборта, неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства), у которых гистологически выявлен хронический эндометрит. Выполнены исследования: микробиологическое (ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, слизистой матки); инструментальные (гистероскопия). Пайпель-биопсия эндометрия выполнена на 7-9 день менструального цикла (м.ц.), в ходе гистероскопии и на 22-24 день м.ц. с целью уточнения состояния слизистой, с патоморфологическим исследованием. Верификацию ХЭ осуществляли с выделением макротипов (гистероскопическая оценка толщины слизистой в динамике цикла, окраски – наличие гиперемии или бледность, фокальная или диффузная гиперемия, микрополипы, сосудистые реакции): гипер-, гипопластический и смешанный.

Проводилось иммуногистохимическое исследование эндометрия: оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Дако», Дания), маркера пролиферации слизистой (Ki-67) и апоптоза (CPP32).

Результаты. Ремоделирование воспаленной слизистой матки реализуется в характерных для каждого макротипа особенностях патоморфоза и гомеокинеза, обусловленных вариабельностью баланса процессов клеточной пролиферации и апоптоза. Морфологической основой гипопластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного – чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического – индукция микрополиповидных разрастаний на фоне единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой. Темпы клеточного обновления слизистой матки при ХЭ детектированы активностью персистирующих в эндометрии инфектов: при эндометриальной дистрофии – диагностически значимых титров условно-патогенных штаммов (кишечной палочки, энтерококка, анаэробов, бактероидов), при «мозаицизме» слизистой – микоплазм, их ассоциаций с ВПГ2 и условно-патогенных штаммов, гиперпластическом макротипе – хламидиями, ВПГ2 и их сочетанием.

Заключение. Изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями способствует расширению представлений о патогенетических вариантах ХЭ, соответственно, выбору дифференцированной терапии с целью восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

Ключевые слова: макротип ХЭ, патоморфологические особенности макротипов ХЭ, экспрессия рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki-67, CPP-32

Для цитирования: Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 69-74. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-69-74

For citation: Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 69-74. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-69-74

V. E. RADZINSKY¹, YU. A. PETROV², M. L. POLINA¹

CHRONIC ENDOMETRITIS: CURRENT ASPECTS

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Russian University of Friendship of Peoples" Miklukho-Maklaya str. 8, Moscow, Russia, 117198

ABSTRACT

Aim. To broaden the understanding of chronic endometritis (CE) pathogenesis on the basis of the reception study of steroid hormones and markers of cell proliferation/apoptosis in its different types depending on the nature of microbial colonization of the uterine mucosa.

Materials and methods. A group of 345 patients with early reproductive losses (non-developing pregnancy, spontaneous abortion, artificial abortion, in vitro fertilization (IVF) failure for up to 6 months after intrauterine intervention) who had histologically revealed chronic endometritis was prospectively examined. The following studies were performed: microbiological (PCR diagnostics, bacteriological examination of the cervical canal, mucous uterus); instrumental (hysteroscopy). Vacuum suction biopsy of the endometrium was performed on the 7th-9th days of the menstrual cycle (m.c.) during hysteroscopy and on the 22nd-24th days of the m.c. with the purpose of clarifying the condition of the mucosa, including pathomorphological examination. CE verification was carried out with macrotypes identification (hysteroscopic evaluation of mucosal thickness, in the dynamics of the cycle, and its color – the presence of hyperemia or pallor, focal or diffuse hyperemia, micropolyps, vascular responses): hyper-, hypoplastic and mixed.

Immunohistochemical study of the endometrium included evaluation of the expression of estrogens and progesterone receptors (Dako, Denmark), marker of mucosal proliferation (Ki-67) and apoptosis (CPP32).

Results. Inflamed mucous uterus remodelling is realized in pathomorphosis and homoeokinesis characteristics of each macro-type caused by the variability of the balance of the processes of cell proliferation and apoptosis. The morphological basis of the hyperplastic macrotype is dystrophic-atrophic changes of the endometrium, mixed type reveals alternation of sites of dystrophy and fibrosis, hyperplastic – induction of micro-polypoid growths on the background of a lymphocytic infiltration of the mucosa. The rate of uterine mucosa cellular renewal in CE cases is detected by the activity of persistent infections in the endometrium: with endometrial dystrophy – the diagnostic titers of opportunistic strains (*Escherichia coli*, enterococcus, anaerobes, bacteroides), with mucosal mosaicism – mycoplasmas and their associations with HSV2 and opportunistic strains, with hyperplastic macrotypes – chlamydia, HSV2 and their combinations.

Conclusion. The study of signalling chain markers of control over proliferative cascades at the endometrial level in comparison with the response to the introduction of a pathogenic infection and morphological transformations promotes the expansion of the concept of pathogenetic CE variants, and therefore, the choice of differentiated therapy for the purpose of restoring the fertile potential after reproductive losses.

Keywords: CE macrotype, pathomorphological features of CE macrotypes, expression of estrogens and progesterone receptors, Ki-67, CPP-32

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) – воспалительный процесс с нарушением структуры и функции эндометрия, варибельность частоты которого объясняется трудностями диагностики. Латентное течение и стертая клиническая симптоматика, неоднозначная интерпретация результатов различных методов верификации определили дискуссионность представлений о причастности заболевания к репродуктивным потерям (РП) [1, 2]. Полагают, что ХЭ выступает причиной бесплодия (12-46%), необъяснимого генеза – в 28%, рецидивирующего невынашивания (12%), повторных неудач ЭКО (30%) и низкой частоты имплантации (11,5%) [3, 4, 5]. Категория женщин с «абортным» менталитетом [6, 7], 40% из которых прерывают первую беременность, в отсутствие реабилитационного курса представляют группу риска РП: патоморфологическое подтверждение ХЭ имеется в 25% образцов слизистой матки.

Очевидные современные предикторы ХЭ: травма эндометрия при абортах и прочих внутриматочных манипуляциях в условиях превалирования в вагинальном биотопе вагинозассоциированных инфектов, персистенция которых обусловлена ростом соматической и гинекологической заболева-

емости женщин репродуктивного возраста, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ), практикой необоснованной санации влагалища вместо восстановления нормобиоценоза [8].

Возможность распознавания ХЭ на современном этапе исключительно по клиническим проявлениям представляется сомнительной: при восходящем пути инфицирования привычным острым и хроническому течению заболевания стали противопоставлять его стертые формы с первично хроническим процессом. Предпосылки: отсутствие фундаментальных представлений о генезе заболевания, дифференциальной диагностики с рядом заболеваний и доказательной лечебной базе с необоснованным назначением антибиотиков в 75%, ориентиром лишь на тазовую боль при многократно низкой фактической потребности в эрадикационной терапии. Целесообразность ее в отдельных случаях не отрицается: сопоставимую частоту между показателями гестационных осложнений, преждевременных родов и наступлением беременности при рецидивирующих неудачах в циклах экстракорпорального оплодотворения – переноса эмбриона (ЭКО – ПЭ) у женщин с ХЭ связывали с эффективным антибактериальным лечением [9].

Недиагностированные и неучтенные случаи заболевания в отсутствие фундаментального обследования и реабилитационного курса женщин с РП создают прецедент порочного круга невынашивания.

«Слабым звеном» в детекции ХЭ признана микробиологическая диагностика: редкость выявления инфекта в образцах слизистой матки не исключает его триггерной роли с последующей элиминацией. Отсутствие микробной контаминации эндометрия может быть связано с трудностями идентификации микробной культуры, особенно – анаэробов. Констатация распространенности негонококковых и нехламидийных эндометритов подтверждается фактами лейкоцитарной инфильтрации слизистой в присутствии наличия в цервикальном канале микоплазмы гениталиум, вирусов и трихомонады, как и «супербактерий» (кишечной палочки, энтерококка, стафилококка). Оспариваемую ранее роль условно-патогенной флоры в генезе ХЭ подтверждают факты контаминации анаэробными кокками и вагинозассоциированными инфектами с развитием воспалительного процесса в слизистой матки. Однако следует исключить возможность контаминации образцов эндометрия цервикальной и вагинальной флорой в процессе исследования.

Заключение сессии FIGO (2012) о возможности утверждения аутоиммунного генеза ХЭ в отсутствие инфекционного фактора позволяет утверждать наличие патогенетически различных вариантов заболевания.

Влияние бессимптомной персистенции микроорганизма при верификации хронического воспалительного процесса в слизистой поднимает вопрос анализа изменения динамического равновесия системы «микроб-макроорганизм» в ракурсе патоморфологических стигм заболевания. Вопросы патогенетических подходов при терапии ХЭ неотделимы от изучения механизмов контроля эндометриального роста, дефектного при хроническом воспалении. Малоизучено влияние инфектов как триггеров избыточной пролиферации слизистой или проапоптической направленности процессов, особенно – во взаимосвязи с изменениями микроархитектоники и рецепторной активности [10].

Контроль инфектом численности клеточных популяций эндометрия определяет баланс про- и антиапоптических факторов. Управление пролиферативными каскадами в эндометрии оценивают по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, маркера пролиферации Ki-67, эффекторных каспаз апоптоза. Триггерная роль блокаторов апоптоза доказана для гонококка, микоплазмы хоминис, но детально – для хламидий за счет деградации проапоптических белков семейства ВНЗ и стимуляции экспрессии антиапоптических белков Bcl и IAP [11]. Обсуждение роли инфекта как триггера клеточной пролифе-

рации будет способствовать пониманию тонких механизмов эндометриального повреждения, индукция которых предопределяет каскад воспалительных событий и гиперпластической реакции эндометрия.

Возвращаясь от микрополомок на макроуровень, отметим доказанный факт различных морфологических феноменов при ХЭ, однако неоднозначными остаются вопросы: что же такое атрофия – заключительная фаза хронического воспаления или следствие впервые возникшей и прогрессирующей дистрофии? Гиперпластическая реакция слизистой матки при ХЭ выступает опровержением изолированной роли прогестерондефицитных состояний в генезе невынашивания и доказывает, что необоснованное назначение антибиотиков активизирует аутоиммунные процессы. Представляется значимым обсуждение концепции микробной индукции дисбаланса процессов апоптоза и пролиферации эндометрия.

Цель исследования: расширить знания о патогенезе хронического воспаления слизистой оболочки матки в результате исследования рецепции к маркерам клеточной пролиферации/апоптоза и стероидным гормонам при разных его типах в зависимости от характера микробной колонизации слизистой матки.

Материалы и методы

Проспективно обследована группа из 345 женщин с ранними репродуктивными потерями (наличием в анамнезе неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, искусственного аборта, неудач ЭКО сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства), у которых гистологически верифицирован ХЭ.

Методы исследования: микробиологическое (ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, слизистой матки); инструментальные (гистероскопия). Пайпель-биопсия эндометрия выполнена на 7-9 день м.ц., в ходе гистероскопии и на 22-24 день м.ц. с целью уточнения состояния слизистой, с патоморфологическим исследованием.

Верификацию ХЭ осуществляли с выделением макротипов (гистероскопическая оценка толщины слизистой, в динамике цикла, окраски – наличие гиперемии или бледность, фокальная или диффузная гиперемия, микрополипы, сосудистые реакции): гипер-, гипопластический и смешанный.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия: оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Дакон», Дания), маркера пролиферации слизистой (Ki-67) и апоптоза (CPP32).

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows, Release 9.0 ком-

пании StatSoft Inc., США (2010). Достоверность различий оценивали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 . Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия показало его вариабельность при различных макротипах ХЭ.

Выраженную воспалительную инфильтрацию стромы лимфоцитами – очаговую (преимущественно, при гипопластическом макротипе – 69,2%, $p < 0,05$) и диффузную (при остальных – гиперпластическом (80,7%, $p < 0,05$) и смешанном (68,5%, $p < 0,05$)) расценивали как один из основных признаков ХЭ, дополняемый другими стигмами. Плазматические клетки выявляли только в 75,2% при смешанном и гиперпластическом макротипах и 53,3% – гипопластическом ($p < 0,05$), вопреки представлениям о константной их инфильтрации воспаленной слизистой.

Дистрофические процессы эндометрия, фибротическая перестройка стромы и стенок спиральных сосудов в исходе проапоптотической активности при срыве равновесия «пролиферация-программированная гибель клеток» преобладали при гипопластическом макротипе ХЭ (85%) и встречались у 37,8% женщин со смешанным ($p < 0,05$). С позиции современных представлений, атрофию эндометрия следует рассматривать не только как вариант воспаления, но и как самостоятельный, впервые возникший процесс, связанный с нарушением регенераторно-пластического потенциала слизистой матки.

Фиброз стромы, очаговый – преимущественно периваскулярный, диффузный – с вовлечением больших участков слизистой (гистероскопически в небольшом проценте выявляли внутриматочные синехии). Гиперплазия слизистой на фоне сосудистой реактивности, с констатацией кровоизлияний в строму (40,6%) – очаговая или диффузная встречалась у 79,8% женщин с одноименным гиперпластическим макротипом ХЭ. Представительниц со смешанным макротипом отличала гистологическая неоднородность эндометрия – за счет чередования зон фиброза и атрофии при сниженной активности компенсаторно-восстановительных реакций клеточного обновления.

Превалирование очаговой гиперплазии слизистой матки при смешанном макротипе ХЭ (62,1%) выявляли вкпе с признаками продуктивных васкулитов (31,5%). Дисхроноз эндометрия, отсутствие децидуоподобного метаморфоза и неадекватность ангиогенеза при наличии прочих маркеров ХЭ возможно интерпретировать как предикцию морфологической несостоятельности лютеиновой фазы цикла, коррекция которой исключительно прогестеронотерапией сопряжена с риском по-

вторного невынашивания [1]. Вероятно, в основе реакции эндометрия на повреждение лежит различная фенотипическая экспрессия эпителиоцитов, причем атрофия может служить примером адаптивной реакции клетки [11].

Выделение различных гистероскопических макротипов ХЭ с характерной для каждого варианта морфологической картиной и микробных представителей объясняет интерес к изучению сбалансированности процессов апоптоза и пролиферации. Предопределенность фертильной «состоятельности» слизистой – способности к имплантации и пролонгированию беременности [12], сохранностью рецепторного аппарата обосновывает интерес к изучению экспрессии рецепторов стероидных гормонов и клеточного роста при ХЭ.

Анализ вариабельности эндометриальной рецептивности с позиций индукции изменений слизистой инфектами позволит приблизиться к пониманию сути гистопатических особенностей, присущих каждому из макротипов.

Персистенция в слизистой матки энтерококков, кишечной палочки и анаэробов при гипопластическом макротипе ХЭ реализовалась в снижение экспрессии стероидных рецепторов в железах и строме ($p < 0,05$). Преобладание процессов запрограммированной клеточной гибели подтверждалось значительной экспрессией белка CPP-32 эпителием желез и стромы, тогда как уровень маркера пролиферации Ki-67 оказался резко снижен. Очевидна корреляция подобных деструктивных процессов с персистенцией в эндометрии низкоиммуногенных условно-патогенных микроорганизмов. Подобная ситуация может выступать следствием значительного нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений либо гибели самих клеток, либо утраты ими рецепторов, учитывая деструктивные последствия избыточной продукции проапоптотических белков. Логичность наших выводов подтверждают заключения других авторов [13] о дискринизме в эндометрии при неадекватной рецепторной активности и выраженной десквамации гландулоцитов маточных желез, предрасполагающих к репродуктивным потерям. Очевидно, что бактериальная мимикрия вкпе с антигенным дрейфом и способностью инфектов управлять апоптотической гибелью клеток организма-хозяина определяет контроль инфектом численности клеточных популяций эндометрия.

Комбинация условно-патогенных штаммов, анаэробов с микоплазмами и вирусом простого герпеса (ВПГ2) определяла избыточную экспрессию рецепторов к эстрогенам в железах ($p < 0,05$) и низкую – в строме ($p < 0,05$), соответствующую показателям здоровых женщин (с неизменной слизистой) – к прогестерону. Реактивный характер воспалительных изменений при смешанном макротипе ХЭ коррелировал с некоторой несба-

лансированностью процессов пролиферации и апоптоза, причем темпы активации процессов клеточного обновления доминировали. Очевидно, что лимфоцитарная воспалительная инфильтрация вкупе с картиной морфологического «мозаицизма» – зон атрофии с очаговой гиперплазией обеспечивалась за счет избыточной экспрессии эффекторной каспазы апоптоза – каспазы-3 наряду с повышенным содержанием Ki-67 в эпителии желез и строме.

Инфицирование эндометрия хламидиями, ВПГ2, их сочетанием при гиперпластическом макротипе соответствовало гиперэкспрессии рецепторов к эстрогенам в железах при значительном снижении в строме ($p < 0,05$). Уровень прогестероновой рецепции оказался разнонаправленным: снижен в железах ($p < 0,05$) и нормальный в строме. Подобный рецепторный дисбаланс соответствовал гиперпластической направленности пула эндометриальных клеток. Модификация молекул управления пролиферативными каскадами оказалась избыточной за счет маркера Ki-67 в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, значения каспазы-3 оказались сниженными.

Заключение

Следовательно, ремоделирование воспаленной слизистой матки реализуется в характерных для каждого макротипа особенностях патоморфоза и гомеостатических, обусловленных вариативностью баланса процессов клеточной пролиферации и апоптоза.

Морфологической основой гипопластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного – чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического – индукция микрополиповидных разрастаний на фоне единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой. Темпы клеточного обновления слизистой матки при ХЭ детектированы активностью персистирующих в эндометрии инфектов: при эндометриальной дистрофии – диагностически значимых титров условно-патогенных штаммов (кишечной палочки, энтерококка, анаэробов, бактериоидов), при «мозаицизме» слизистой – микоплазм, их ассоциаций с ВПГ2 и условно-патогенных штаммов, гиперпластическом макротипе – хламидиями, ВПГ2 и их сочетанием.

Изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями способствует расширению представлений о патогенетических вариантах ХЭ, соответственно, выбору дифференцированной терапии с целью восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Феоктистов А.А. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2009; 3: 31-34. [Ovsyannikova T.V., Kamilov D.P., Feoktistov A.A. Estimation of frequency, morphological, and microbiological structure of chronic endometritis in patients with tubal-peritoneal form of infertility and unsuccessful attempts of in vitro fertilization. *Gynecology*. 2009; 3: 31-34. (In Russ., English abstract)].
2. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93(2): 437-441.
3. Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа. *Медицинский вестник Юга России*. 2015; 4: 71-75. [Petrov Y.A., Radzinsky V.E., Kalinina E.A., Shirokova D.V., Polina M.L. The possibility of targeted therapy of chronic endometritis based on patomorfologia. *Medical journal of Southern Russia*. 2015; 4: 71-75. (In Russ., English abstract)].
4. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(1): 27-34. [Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A., Shirokova D.V., Polina M.L. Pathogenic characteristics of selected types of chronic endometritis. *Kazan medical journal*. 2017; 98(1): 27-34. (In Russ., English abstract). DOI:10.17750/KMJ2017-27].
5. Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. Морфофункциональная вариативность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6-0: 270. [Shirokova D.V., Kalinina E.A., Polina M.L., Petrov Yu.A. Morphofunctional variability of the endometrium as a basis for differentiated treatment of infertility. *Modern problems of science and education*. 2015; 6-0: 270. (In Russ., English abstract)].
6. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 5-5: 751-753. [Petrov Yu.A. Awareness of medical students in matters of contraception. *International journal of applied and fundamental research*. 2016; 5-5: 751-753. (In Russ., English abstract)].
7. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 8-5: 727-731. [Petrov Yu.A., Baikulova T.Y. Modern views on the problem of artificial interruption of pregnancy (literature review). *International journal of applied and fundamental research*. 2016; 8-5: 727-731. (In Russ., English abstract)].
8. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3: 113-118. [Petrov Yu. A. Role of microbial factor in the Genesis of chronic endometritis. *Kuban nauchnyj medical vestnik*. 2016; 3: 113-118. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-113-118].
9. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1451-1456.

10. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 15(335): 42-51.

11. Böhme L., M. Albrecht M., Riede O. Chlamydia trachomatis-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis. *Cell Microbiol.* 2010; 12(9): 1340-1351.

12. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34(3): 371-378.

13. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2008; 2: 6-8. [Kovalenko V.L., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis. *Archives of pathology.* 2008; 2: 6-8. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 26.01.2017
Принята в печать / Accepted 02.08.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Петров Юрий Алексеевич; тел.: тел.: (863) 279-75-75, +7(928) 279-75-75; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Научная, 4.

Corresponding author: Yuri A. Petrov; tel.: тел.: (863) 279-75-75, +7(928) 279-75-75; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; 4 Nauchnaya str., Rostov-on-don, Russia, 344090.

И. А. СЕВОСТЬЯНОВ, И. М. БЫКОВ, Т. В. ГАЙВОРОНСКАЯ

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТИЧНОЙ АДЕНТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить электролитный состав и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости после дентальной имплантации.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 больных с частичной адентией (2-я группа – 13 больных с отсутствием 1-3 зубов и 3-я группа – 12 больных с отсутствием 4-6 зубов) и 20 здоровых добровольцев (1-я группа). У больных при первичном осмотре и через 6 месяцев после выполнения дентальной имплантации с использованием имплантатов из Ti Grade 4 собиралась нестимулированная ротовая жидкость. В ротовой жидкости определяли электролитный состав, содержание продуктов окислительной модификации биомолекул и активность ферментов антиоксидантной защиты.

Результаты. Показано, что при частичной адентии происходит рост содержания ионов натрия в 3-5 раз и железа в 5-11 раз в ротовой жидкости. После проведения дентальной имплантации при повторном заборе ротовой жидкости было определено снижение содержания железа до контрольных значений в обеих исследуемых группах больных. Через 6 месяцев после восстановления зубных рядов с использованием дентальных имплантатов в ротовой жидкости больных были зафиксированы существенные изменения окислительного метаболизма. Так содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул в ротовой жидкости больных с частичной адентией 1-3 зубов снижалось до уровня значения аналогичного показателя испытуемых лиц контрольной группы, а у больных при отсутствии 4-6 зубов снижалось на 26% по сравнению со значениями этой группы до лечения. Активность каталазы ротовой жидкости в группе 2 после лечения снижалась на 52%, что возможно связано с уменьшением продукции пероксида водорода и соответственно снижением потребности в функционировании фермента. Активность глутатионпероксидазы после дентальной имплантации, на фоне сниженных значений до лечения, возрастала в группе 2 – в 2,1 раза и в группе 3 – в 1,7 раза, что отражает частичное восстановление защитного потенциала ротовой жидкости.

Заключение. Показана тенденция к нормализации функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и электролитного обмена в ротовой жидкости больных с частичной адентией после дентальной имплантации.

Ключевые слова: адентия, дентальная имплантация, ротовая жидкость, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, окислительный стресс

Для цитирования: Севостьянов И.А., Быков И.М., Гайворонская Т.В. Биохимические показатели ротовой жидкости после лечения частичной адентии с применением дентальной имплантации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 75-81. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-75-81

For citation: Sevostyanov I.A., Bykov I.M., Gayvoronskaya T.V. Change of biochemical indicators in oral liquid after dental implantation for treatment of partial edentia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 75-81. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-75-81

I. A. SEVOSTYANOV, I. M. BYKOV, T. V. GAYVORONSKAYA

CHANGE OF BIOCHEMICAL INDICATORS IN ORAL LIQUID AFTER DENTAL IMPLANTATION FOR TREATMENT OF PARTIAL EDENTIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To study the electrolytic composition and state of the prooxidant-antioxidant system of the oral fluid after dental implantation.

Materials and methods. 25 patients suffering from the partial edentia (the 2nd group of 13 patients with 1-3 teeth missing and the 3rd group of 12 patients with 4-6 teeth missing) and 20 healthy volunteers (the 1st group) took part in the study. The non-stimulated oral fluid was collected using the Ti Grade 4 implants during their first visit and 6 months after the dental implantation. The electrolytic composition, content of products of oxidative biomolecular modification and the activity of antioxidative protection enzymes of the oral fluid have been studied.

Results. It has been demonstrated that in partial edentia the level of sodium ions in the oral fluid increased 3-5 times while the level of iron ions increased 5-11 times. At the resampling of the oral fluid after the performed dental implantation the decrease in iron content down to the control indices has been determined in both groups of patients. In 6 months after restoration of denture by means of the dental implants the significant changes in the oxidative metabolism of the patients' oral fluid have been revealed. So the content of products of oxidative biomolecular modification in the oral fluid of the patients suffering from partial edentia with 1-3 teeth missing decreased to the indices similar to those of the control group; in patients with 4-6 teeth missing the level decreased by 26% in comparison with the indices of the same group before treatment. The catalase activity of oral fluid in the second group decreased by 52% after treatment which can be associated with the production increase in hydrogen peroxide and the accompanying decrease in necessity of enzyme functioning. After the dental implantation against the background of the decreased indices before treatment the activity of glutathione peroxidase increased in the 2nd group 2,1 times and in the 3rd group 1,7 times reflecting the partial restoration of the protective potential of the oral fluid.

Conclusion. The tendency to the normalization of functioning of the prooxidant-antioxidant system and the electrolytic exchange in the oral fluid of patients suffering from the partial edentia after the dental implantation has been demonstrated.

Keywords: edentia, dental implantation, oral fluid, free-radical oxidation, antioxidant system, oxidative stress

Введение

Аденция встречается у 40-75% взрослого населения, а более 25% лиц старше 80 лет не имеют в ротовой полости ни одного собственного зуба [1, 2]. При вторичной частичной адентии вследствие нарушения целостности зубного ряда во время приема пищи травмируется слизистая оболочка полости рта, идет перегрузка оставшихся зубов. Удаление зуба со временем приводит к атрофии кости, что сопровождается нарушением опорной и гомеостатической функций костной ткани. При дефектах зубных рядов меняются анатомо-топографические пропорции лицевого скелета, прогрессируют остеопороз, атрофия кости, жевательных и мимических мышц, возникает дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, что требует восстановления зубных рядов [3, 4, 5].

Дентальная имплантация – это оперативное вмешательство, направленное на внедрение в кость верхней или нижней челюсти искусственной опоры для дальнейшего рационального лечения адентий. За последние 30 лет своего развития дентальная имплантация стала основным методом лечения частичных и полных адентий зубочелюстной системы [6]. Многочисленные исследования привели к появлению разнообразных методик установки дентальных имплантатов (ДИ), материалов для их изготовления, вариаций их форм и назначений [7]. На данный момент в мире насчитывается множество моделей ДИ различных производителей, отличных по своей форме, физическим и химическим характеристикам. Изучение активных поверхностей различных марок дентальных имплантатов показало разнообразие их физико-химических свойств, на которые оказывают влияние большой выбор используемого сырья, в виде различных марок Ti, способы обработки и хранения готовых ДИ [8]. Внедренные в ротовую полость ДИ обладают

высокой биосовместимостью, однако проблема их влияния на метаболические системы полости рта остается дискуссионной.

В стоматологической практике большой интерес для изучения представляет ротовая жидкость (РЖ). РЖ является биологической средой, которая омывает всю полость рта, взаимодействуя со слизистыми, зубами и ортопедическими конструкциями [9, 10, 11]. Ротовая жидкость оказывает влияние на все компоненты зубочелюстной системы, с которыми контактирует, являясь для них агрессивной средой, способной изменять их физико-химические показатели. Новые компоненты зубочелюстной системы способны изменять состав ротовой жидкости, что актуализирует использование ее биохимического исследования для определения звеньев патогенеза заболеваний полости рта на молекулярном уровне и обоснования возможностей их метаболической коррекции [2, 12, 13]. Так на изменение ферментативной активности ротовой жидкости могут влиять ионы металлов используемых для изготовления дентальных имплантатов и их ортопедических составляющих, что может приводить к изменению защитных, минерализующих, пищеварительных и других свойств, что может пагубно влиять как на зубочелюстную систему, так и на весь организм в целом.

Малоизученным процессом, протекающим в ротовой полости, является процесс, направленный на продукцию свободных радикалов в ротовой жидкости, а также его связи с активностью ферментов антирадикальной защиты [14]. Функционирование прооксидантно-антиоксидантной системы играет важную роль в поддержание гомеостаза целостного организма и ротовой полости в частности [15, 16, 17, 18, 19]. Оперативные вмешательства, направленные на внедрение дентального имплантата, способны вызывать окисли-

тельный стресс. На состояние прооксидантно-антиоксидантной системы может оказывать влияние изменение ионного состава ротовой жидкости, оперативные вмешательства направленные на внедрение дентальных имплантатов, процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов [20].

В современной литературе имеется достаточно данных о влиянии на метаболические системы полости рта несъемного протезирования, между тем, дентальная имплантация сегодня является основным методом лечения частичной адентии, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение электролитного состава и состояния прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости после лечения с использованием дентальной имплантации.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 45 реципиентов. Из них 25 больных (средний возраст $40,6 \pm 3,5$ года) с различными степенями частичной адентии. Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу ($n=20$) составили практически здоровые люди, у которых целостность зубных рядов была сохранена. Вторую группу составили пациенты с частичной адентией, у которых отсутствовало не более 3 зубов ($n=13$). Длительность частичной адентии у больных этой группы не превышала 0,5 года. В третью группу вошли больные с частичной адентией, у которых отсутствовало 4–6 зубов ($n=12$). Длительность существования адентии у больных 3-й группы не превышала 1 года. В обеих группах не использовались дополнительные методы регенерации костной ткани.

У больных 2-й и 3-й групп при первичном осмотре собиралась нестимулированная ротовая жидкость до проведения каких-либо терапевтических манипуляций (подгруппы 2а и 3а). Через 3 месяца после дентальной имплантации с использованием имплантатов из Ti Grade 4 выполнялась установка металлокерамических коронок на стандартном титановом абатменте. В ходе проведения хирургического лечения проводилось имплантирование всех участков отсутствующих зубов. Спустя еще три месяца после установки коронок ротовая жидкость этих же пациентов повторно собиралась (подгруппы 2б и 3б).

Ротовую жидкость собирали методом сплевывания в пробирки в утреннее время (10–11 часов), не ранее чем через час после последнего приема пищи и чистки зубов, кроме того за 30 минут до сбора ротовая полость ополаскивалась дистиллированной водой.

В ротовой жидкости определяли ее электролитный состав, содержание продуктов окислительной модификации биомолекул и активность ферментов антиоксидантной защиты. Определение электролитного состава осуществляли с использованием наборов реагентов «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Санкт-Петербург, Россия)

для определения концентраций ионов калия, натрия, кальция, железа, фосфатов и хлоридов. Интенсивность окислительных модификаций биомолекул оценивали по значению тиобарбитурового числа (ТБЧ), отражающего накопление веществ, в том числе малонового диальдегида, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой [21]. Для оценки функционального состояния АОС определяли активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). Определение активности СОД проводили по способу, основанному на определении степени торможения окисления кверцетина в системе с продуцированием супероксидного анион-радикала [22]. Активность КАТ определяли по способу, основанному на определении скорости расходования пероксида водорода, концентрацию которого регистрировали фотометрически [23]. Активность ГПО определяли по скорости расходования восстановленного глутатиона в реакции с гидропероксидом трет-бутила [23]. Активность ГР определяли по фотометрической регистрации скорости снижения концентрации НАДФН при восстановлении окисленной формы глутатиона [23].

Статистическую обработку результатов лабораторных исследований проводили с помощью программного обеспечения, находящегося в свободном доступе (R Development Core Team, Австрия, 2008). Оценку значимости отличий между группами разных пациентов проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку различий между зависимыми группами, то есть между показателями ротовой жидкости одних и тех же больных до и после лечения, осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование электролитного состава ротовой жидкости больных показало, что развитие адентии сопровождалось существенным ростом содержания ионов натрия и железа в ротовой жидкости, что возможно вследствие травмирования тканей полости рта с попаданием следов крови в смешанную слюну (табл. 1). Несмотря на то, что образцы с малейшими признаками присутствия крови в смешанной слюне исключались из исследования, можно предположить наличие микротравм, результатом которых будет только изменение химического состава биожидкости без явных внешних изменений ротовой жидкости. Увеличение содержания железа особенно неблагоприятно для гомеостаза ротовой полости в связи с активным участием ионов этого металла в окислительно-восстановительных процессах с генерацией свободных радикалов. Так частичная адентия с отсутствием 1–3 зубов сопровождалась увеличением содержания ионов натрия в 5,1

раза и содержания ионов железа – в 11,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Содержание в ротовой жидкости ионов натрия и железа у больных с отсутствием 4-6 зубов статистически значимо не отличалось от аналогичных показателей больных с отсутствием 1-3 зубов и было повышенным по сравнению со значением контроля в 3,4 и 5,5 раза. При этом содержание ионов калия, фосфат-анионов и хлоридов в ротовой жидкости больных всех групп значимо не отличалось от контрольных цифр. Только концентрация ионов кальция в ротовой жидкости больных с адентией 4-6 зубов была несколько снижена по сравнению с аналогичным показателем группы здоровых добровольцев – на 20-22%, как до, так и после лечения. Интересно, что в ряде работ показано увеличение содержания ионов кальция в ротовой жидкости больных с частичной адентией, вероятно компенсаторного характера [24]. Мы предполагаем, что в нашем случае небольшая длительность существования частичной адентии не позволила развиться в полной мере всему комплексу метаболических изменений, характерных для данного патологического состояния. После проведения дентальной имплантации больным с частичной адентией при повторном заборе ротовой жидкости было определено значительное снижение содержания железа – до контрольных значений в обеих исследуемых подгруппах больных, что, безусловно, прогностически благоприятно.

Полученные результаты вероятнее всего связаны не только с восстановлением целостности зубных рядов, но и с выполнением гигиенических мероприятий в полости рта, сопутствующих про-

ведению оперативного лечения. Концентрация ионов натрия в ротовой жидкости при этом не снижалась, что возможно связано с различными размерностями данных показателей. Вероятно, что при незначительном попадании крови в смешанную слюну ротовой полости концентрация натрия, который является основным катионом плазмы крови, резко увеличивается, тогда, как ионы железа не успевают накапливаться и только в результате длительных скрытых кровотечений их концентрация может значимо увеличиться.

Определение параметров функционирования ферментного звена антирадикальной защиты и содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул показало развитие дисбаланса в системе про-/антиоксиданты (табл. 2).

Активность СОД у больных с частичной адентией была ниже контрольных значений на 30,4% при отсутствии не более 3-х зубов и на 38,1% при отсутствии 4-6 зубов (табл. 2). Активность КАТ у больных исследуемых групп до лечения, наоборот превышала значения контрольной группы. Так активность КАТ в подгруппах 2а и 3а была выше этого же показателя контрольной группы на 51,3% и 13,2% соответственно. Были определены низкие значения активности ГПО – в 4-5 раз ниже контроля у больных с частичной адентией. В тоже время активность ГР была ниже показателя здоровых добровольцев на 29,4% только при отсутствии у больных 4-6 зубов. Содержание ТБК-реактивных продуктов, которое оценивали по значению ТБЧ, существенно возрастало как при адентии с отсутствием 1-3 зубов, так и при отсутствии 4-6 зубов. В первом случае ТБЧ пре-

Таблица / Table 1

Концентрации некоторых электролитов ротовой жидкости больных с частичной адентией и после проведения дентальной имплантации (Me(p0,25/p0,75))

Concentrations of some oral fluid electrolytes in patients with partial edentia and after dental implantation (Me (p0.25 / p0.75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		2а	2б	3а	3б
Калий, ммоль/л	19,14 (17,37/21,34)	18,47 (15,02/20,14)	16,00 (12,78/19,80)	15,11 (12,55/20,02)	13,36 (11,14/18,73)
Натрий, ммоль/л	9,36 (7,16/10,56)	48,14* (36,97/48,40)	48,52* (42,27/54,76)	32,17* (27,22/38,41)	28,43* (25,05/34,65)
Кальций, ммоль/л	1,78 (1,69/1,83)	1,77 (1,57/1,86)	1,62 (1,46/1,78)	1,39* (1,30/1,51)	1,43* (1,33/1,55)
Железо, мкмоль/л	7,85 (3,13/17,80)	88,76* (59,25/138,08)	6,40^ (5,03/7,78)	43,11* (29,08/65,14)	5,41# (3,00/12,78)
Фосфаты, ммоль/л	3,85 (3,32/4,54)	3,46 (2,97/4,27)	4,05 (2,88/5,23)	3,06 (2,68/3,51)	2,58* (2,31/2,88)
Хлориды, ммоль/л	27,88 (21,39/29,96)	18,38 (17,42/22,28)	21,58 (19,12/24,03)	23,20 (19,62/27,74)	16,23 (15,11/23,85)

Примечание: * – статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 1;
^ – статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 2а;
– статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 3а.

Показатели функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости больных с частичной адентией и после проведения дентальной имплантации (Me(p0,25/p0,75))

Indicators of the functioning of the oral fluid prooxidant-antioxidant system in patients with partial edentia and after dental implantation (Me (p0.25 / p0.75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1	2		3	
	(контроль)	2а	2б	3а	3б
СОД, %ing	24,30 (23,98/30,22)	16,91* (15,10/18,66)	18,14* (16,93/20,03)	15,03* (13,89/16,75)	17,35* (16,06/18,57)
КАТ, моль/(мин*л)	32,03 (27,73/34,74)	48,45* (44,99/49,08)	23,24*^ (22,23/24,25)	36,25^ (32,11/42,38)	38,90* (35,76/41,80)
ГПО, мкмоль/(мин*л)	0,210 (0,148/0,247)	0,042* (0,028/0,071)	0,089*^ (0,072/0,105)	0,053* (0,038/0,075)	0,088*# (0,070/0,110)
ГР, мкмоль/(мин*л)	15,71 (11,54/17,52)	15,17 (13,55/15,67)	12,93 (10,58/15,29)	11,09^ (9,78/12,32)	12,18 (10,22/13,58)
ТБЧ, усл. ед.	0,31 (0,22/0,41)	0,60* (0,52/0,74)	0,22^ (0,20/0,28)	0,82* (0,66/0,97)	0,61*# (0,49/0,70)

Примечание: * – статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 1;
^ – статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 2а;
– статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя группы 3а.

вышло аналогичный показатель контрольной группы в 1,9 раза, а во втором – в 2,6 раза, однако статистически значимых различий между этими подгруппами зафиксировано не было. Через 6 месяцев после проведения дентальной имплантации всем исследованным больным в ротовой жидкости были зафиксированы существенные положительные изменения прооксидантно-антиоксидантной системы. Так уровень ТБЧ в ротовой жидкости больных с адентией 1-3 зубов снижался до уровня значения аналогичного показателя испытуемых лиц контрольной группы, а у больных с адентией 4-6 зубов был по-прежнему выше контроля, но снижался на 25,6% по сравнению со значениями подгруппы 3а. Это, вероятно, связано не только с большей выраженностью патологического процесса, но и с большей длительностью его течения в данной подгруппе. Кроме того, следует отметить, что снижение уровня продуктов окислительных модификаций, процесс накопления которых обычно требует длительного времени, в ротовой жидкости также связано со снижением концентрации ионов железа после дентальной имплантации до уровня контрольной группы (табл. 1). Активность ферментов антирадикальной защиты претерпевали не такие существенные изменения. Так активность СОД и ГР после дентальной имплантации статистически значимо не изменялась в обеих подгруппах больных. Активность КАТ ротовой жидкости в подгруппе 2б снижалась на 52,0% по сравнению со значением этого показателя подгруппы 2а. Возможно, это связано с уменьшением продукции пероксида водорода и других активных форм кислорода и соответственно снижением потребности в функционировании каталазы. Активность ГПО после дентальной имплантации возрастала

в подгруппе 2б – в 2,1 раза и в подгруппе 3б – в 1,7 раза, что отражает частичное восстановление защитного потенциала ротовой жидкости.

Полученные результаты отражают метаболические изменения в ротовой жидкости больных с частичной адентией после дентальной имплантации, направленные на поддержание адекватного гомеостаза, в частности показана тенденция к нормализации функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и электролитного обмена. В литературе последних лет показано [20], что лечение частичной адентии с использованием съемного или несъемного протезирования сопровождается еще большим усилением окислительных процессов. Это связано с непосредственным контактом ротовой жидкости с материалом протеза, представленным, в том числе, тяжелыми металлами и полимерами. В структуре последних остается некоторое количество неполимеризовавшихся мономеров, которые в определенных условиях способны к диффузии, проявлению токсических свойств полимером. В случае использования имплантатов для лечения адентии такие изменения менее вероятны, так как основной материал имплантата напрямую не имеет контакта с ротовой жидкостью, однако они также и не исключаются, но для их подтверждения или опровержения необходимы дальнейшие исследования метаболизма в ротовой жидкости в более поздние сроки после лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алимский А.В., Вусатый В.С., Прикул В.Ф. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста Москвы и Подмосковья. *Стоматология*. 2004; 1: 55-57. [Alimskiy A.V., Vusatyy V.S., Prikuls V.F. Osobennosti rasprostraneniya zabolevaniy parodonta sredi

lits pozhilogo i preklonnogo vozrasta Moskvy i Podmoskov'ya. *Stomatologiya*. 2004; 1: 55-57. (In Russ.).

2. Быков И.М., Ладутько А.А., Есауленко Е.Е., Еричев И.В. *Биохимия ротовой и десневой жидкости (учебное пособие)*. Краснодар; 2008. 100 с. [Bykov I.M., Ladut'ko A.A., Esaulenko E.E., Eriчев I.V. *Biokhimiya rotovoy i desnevoy zhidkosti (uchebnoe posobie)*. Krasnodar; 2008. 100 p. (In Russ.).]

3. Кочконян Т.С., Гаспарян А.Ф., Ладутько А.А. и др. Процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы ротовой жидкости при различных степенях вторичной адентии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 116(2): 46-50. [Kochkonyan T.S., Gasparyan A.F., Ladutko A.A., Bikov I.M., Shalaeva G.V., Bikova N.I. Processes of peroxide oxidation of lipids and condition of antioxidative system of oral liquid by different extent of second adentia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2010; 116(2): 46-50. (In Russ., English abstract)].

4. Guiglia R., Di Liberto C., Pizzo G. Picone L., Lo Muzio L., Gallo P.D., Campisi G., D'Angelo M. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J. oral. pathol. med*. 2007; 2: 110-116.

5. Покровская И.Я. *Стоматологическое материаловедение*. Москва: Гэотар-Медиа; 2007. 192 с. [Pokrovskaya I. Ya. *Stomatologicheskoe materialovedenie*. Moscow: Geotar-Media; 2007. 192 p. (In Russ.).]

6. Рубникович С.П., Лагойский А.В. Методы исследования микроциркуляции тканей периодонта у пациентов с частичной вторичной адентией. *Стоматолог*. Минск. 2012; 7(4): 26-30. [Rubnikovich S.P., Lagoysky A.V. Methods of research microcirculation of the periodontal tissues in patients with a partially secondary adentia. *The Stomatologist*. Minsk. 2012; 7(4): 26-30. (In Russ., English abstract)].

7. Блок, Майкл С., редактор М. В. Ломакин. *Дентальная имплантология: хирургические аспекты: перевод с английского*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 447 с. [Michael S. Block. *Color Atlas of Dental Implant Surgery*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 447 p. (In Russ.).]

8. Jean-Paul Davidas. Looking for a new international standard for characterization, classification and identification of surfaces in implantable materials: the long march for the evaluation of dental implant surfaces has just begun. *POSEIDO*. 2014; 2(1): 1-5. [Jean-Paul Davidas. Looking for a new international standard for characterization, classification and identification of surfaces in implantable materials: the long march for the evaluation of dental implant surfaces has just begun. *POSEIDO*. 2014; 2(1): 1-5.].

9. Быков И.М., Басов А.А., Еремина Т.В. и др. Особенности продукции иммуноглобулинов и состояния антирадикальной защиты в ротовой жидкости и крови при ишемической болезни сердца с нарушенным углеводным обменом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2: 41-44. [Bykov I.M., Basov A.A., Eremina T.V., Hvastova T.S., Bykova N.I. Product features immunoglobulin state anti-radical protection in oral liquid and blood ischemic heart disease and impaired carbohydrate metabolism. *International journal of applied and fundamental research*. 2014; 2: 41-44. (In Russ., English abstract)].

10. Вавилова Т.П. *Биохимия тканей и жидкостей полости рта. Учебное пособие*. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. 107 с. [Vavilova T.P. *Biokhimiya tkaney i zhidkostey polosti rta*. Uchebnoe posobie. Moscow: Geotar-Media; 2008. 107 c. (In Russ.).]

11. Носков В.Б. Слюна в клинической лабораторной диа-

гностике (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 6: 14-17. [Noskov V.B. Saliva in clinical laboratory diagnosis (a review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2008; 6: 14-17. (In Russ., English abstract)].

12. Мащенко И.С., Гударьян А.А., Катан Е.А., Самойленко И.А. Клинико-иммунологический мониторинг в раннем и отсроченном послеоперационном периоде после внутрикостной дентальной имплантации. *Вестник стоматологии*. 2013; 82(1): 55-61. [Maschenko I.S., Gudarjan A.A., Katan E.A., Samojlenko I.A. The clinico-immunological monitoring in early and remote postoperational period after intraosseous dental implantation. *Vestnik stomatologii*. 2013; 82(1): 55-61. (In Russ., English abstract)].

13. Basov A.A., Akopova V.A., Bykov I.M. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2013; 15(2): 84-86. [Basov A.A., Akopova V.A., Bykov I.M. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2013; 15(2): 84-86.].

14. Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 3: 94-98. [Litvinova M.G., Basov A.A., Bykov I.M. Indicators of free radical oxidation in blood and oral liquid of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012; 3: 94-98. (In Russ., English abstract)].

15. Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быков И.М. и др. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2): 93-97. [Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M., Sepiashvili R.I. Metabolic changes of biochemical indices at local and system levels in patients with allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2016; 17(2): 93-97. (In Russ., English abstract)].

16. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М. и др. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных. *Аллергология и иммунология*. 2012; 13(4): 314-320. [Basov A.A., Baryshev M.G., Bykov I.M., Pavlyuchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. The effect of water with a modified isotope composition on the intensity of free radical processes in an experiment on laboratory animals. *Allergology and Immunology*. 2012; 13(4): 314-320. (In Russ., English abstract)].

17. Басов А.А., Быков И.М., Мелконян К.И. Изменение иммунологической реактивности и процессов свободнорадикального окисления в ротовой жидкости у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2: 31-34. [Basov A.A., Bykov I.M., Melkonyan K.I. Changes in immunological reactivity and free radical oxidation processes in the oral fluid in patients with diabetes mellitus 2 type. *International journal of applied and fundamental research*. 2014; 2: 31-34. (In Russ., English abstract)].

18. Быков И.М., Алексеенко Е.А., Попов К.А. и др. Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 4: 16-20. [Bykov I.M., Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykova N.I., Ovsyannikova A.A., Egorova I.A.,

Esaulenko E.E., Eremina T.V. Prospects of studying of oral liquid in laboratory diagnostics of oxidative metabolism disturbances. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 4: 16-20. (In Russ., English abstract)].

19. Быкова Н.И., Басов А.А., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А., Быков И.М. Возможности неинвазивного мониторинга локальной иммунной и антиоксидантной резистентности пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2). 147-149. [Bykova N., Basov A., Melkonyan K., Alexeenko E., Popov K., Bykov I. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus*. 2016; 11(2). 147-149.].

20. Митина А.В., Ладутько А.А., Быкова Н.И. и др. Активность глутатионзависимых ферментов ротовой жидкости при вторичной адентии до и после зубного протезирования. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 3: 121-125. [Mitina A.V., Ladutko A.A., Bykova N.I., Elichev V.V. Activity of glutathione dependent enzymes of the oral liquid at secondary adentia before tooth prosthetics and after before tooth prosthetics. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011; 3: 121-125. (In Russ., English abstract)].

21. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. 920 с. [Kamyshnikov V.S. *Spravochnik*

po kliniko-biokhimiicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 920 p. (In Russ.)].

22. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 2: 88-91. [Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple, sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation. *Problems of Medical Chemistry*. 1990; 2: 88-91. (In Russ., English abstract)].

23. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. СПб.: Интермедика; 2002. 600 с. [Karpishchenko A.I. *Meditinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik*. SPb.: Intermedika; 2002. 600 p. (In Russ.)].

24. Ладутько А.А., Быкова Н.И., Митина А.В. и др. Особенности изменения ионного спектра ротовой жидкости при различных степенях вторичной адентии. *Казанская наука*. 2010; 10: 359-361. [Ladut'ko A.A., Bykova N.I., Mitina A.V., Gizey E.V., Akopova V.A., Litvinova M.G., D'yakova O.V., Danilova N.R., Bykov I.M. Osobennosti izmeneniya ionnogo spektra rotovoy zhidkosti pri razlichnykh stepenyakh vtorichnoy adentii. *Kazan Science*. 2010; 10: 359-361. (In Russ.)].

Поступила / Received 05.09.2017

Принята в печать / Accepted 26.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Севостьянов Игорь Александрович; тел.: +7 (905) 475-54-55; e-mail: sevostianovdent@gmail.com; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Igor A. Sevostyanov; tel.: +7 (905) 475-54-55; e-mail: sevostianovdent@gmail.com; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. Н. ТИШИН¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², О. М. ТИШИНА³, В. И. ЯКУШЕВ², Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ⁴

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОДИАРЕЙНОЙ АКТИВНОСТИ МОНТМОРИЛЛОНИТ-СОДЕРЖАЩЕГО ЭНТЕРОСОРБЕНТА

¹ БУЗ ОО Орловская областная клиническая больница, бульвар Победы, 10, г. Орел, Россия, 302028

² Кафедра фармакологии ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015

³ ФКУЗ «Медико-санитарная часть УМВД России по Орловской области», ул. Салтыкова-Щедрина, 37, г. Орёл, Россия, 302028

⁴ Кафедра нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, 4 г. Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести изучение противодиарейной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита на модели серотонин-индуцированной диареи.

Материалы и методы. Исследование проведено на лабораторных мышах обоего пола, острая диарея индуцировалась внутрибрюшинным введением серотонина гидрохлорида в дозе 0,32 мг/кг, энтеросорбент в виде водной суспензии вводили перорально в широком диапазоне доз за 30 минут до введения серотонина. В течение 4 часов учитывали время наступления диареи, количество дефекаций, содержание жидкости в каловых массах, проводили морфологическое исследование тонкой кишки.

Результаты. Введение серотонина приводило к развитию диареи у 100% животных в течении 12,8±1,2 минут, количество дефекаций увеличивалось в 2,5 раза по сравнению с интактными животными и составило 19,5±0,5 раз за 4 часа, дефекации были преимущественно влажными и жидкими. Применение энтеросорбента под шифром Crim_04 в максимальной используемой дозе приводило к задержке развития диареи до 73,6±4,1 минут, сокращению количества дефекаций до 9,4±0,1 и значительному уплотнению каловых масс. Противодиарейный эффект энтеросорбента подтвержден морфологически.

Заключение. Энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 обладает дозозависимой противодиарейной активностью при моделировании серотонин-индуцированной диареи.

Ключевые слова: энтеросорбент, монтмориллонит, диарея, противодиарейная активность

Для цитирования: Тишин А.Н., Покровский М.В., Тишина О.М. и др. Экспериментальное изучение противодиарейной активности монтмориллонит-содержащего энтеросорбента. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 82-89. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-82-89

For citation: Tishin A.N., Pokrovskii M.V., Tishina O.M., Yakushev V.I., Zabolotskih N.V. Experimental study of the antidiarrhoeal activity of montmorillonite-containing enterosorbent. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 82-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-82-89

A. N. TISHIN¹, M. V. POKROVSKII², O. M. TISHINA³, V. I. YAKUSHEV², N. V. ZABOLOTSKIH⁴

EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIDIARRHOEAL ACTIVITY OF MONTMORILLONITE-CONTAINING ENTEROSORBENT

¹ Orel Regional Clinical Hospital, Pobedy Boulevard, 10, Orel, Russia, 302028

² Department of Pharmacology, Belgorod National Research University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015

³ Medical-sanitary Part of the Ministry of Internal Affairs of Russia for Orel region, Saltykov-Shchedrin str., 37, Orel, Russia, 302028

⁴ Department of Nervous Diseases and Neurosurgery with the Course of Nervous Diseases and Neurosurgery FPC and Faculty FSBEI HE KSMU Ministry of Healthcare of Russia, Sedina str., 4 Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To study the antidiarrhoeal activity of montmorillonite-based enterosorbent on the model of serotonin-induced diarrhea.

Materials and methods. The study was performed on laboratory mice of both genders, acute diarrhea was induced by intraperitoneal injection of serotonin hydrochloride at a dose of 0.32 mg/kg, enterosorbent as an aqueous suspension

was administered orally in a wide range of doses 30 minutes prior to serotonin administration. Within 4 hours, the time of diarrhea onset, the number of defecations, the fluid content in the fecal masses was considered. Morphological examination of the small intestine was carried out.

Results. The administration of serotonin led to the development of diarrhea in 100% of animals in $12,8 \pm 1,2$ minutes, the number of defecations increased 2,5 times compared to intact animals and was $19,5 \pm 0,5$ times within 4 hours, the fecal masses were predominantly wet and liquid. The use of enterosorbent under the Crim_04 cipher in the maximum dose led to a delay in the development of diarrhea to $73,6 \pm 4,1$ minutes, a reduction in the number of defecations to $9,4 \pm 0,1$ and a significant inspissation of stool. The antidiarrhoeal effect of enterosorbent was confirmed morphologically.

Conclusions. Montmorillonite-based enterosorbent under the laboratory cipher Crim_04 has a dose-dependent antidiarrhoeal activity in the modeling of serotonin-induced diarrhea.

Keywords: enterosorbent, montmorillonite, diarrhea, antidiarrhoeal activity

Введение

Одним из самых распространенных заболеваний, имеющим водное или пищевое происхождение, является диарея. По данным ВОЗ, диарея является одной из ведущих причин смертности в мире, занимая 8 место по частоте причин смерти. Не смотря на то, что смертность от диареи в последние годы сократилась, в 2015 г. в мире от диарейных заболеваний погибло 1,39 млн человек, большинство из которых дети. Ежегодно регистрируется более 1,7 млрд случаев диареи в мире, что делает диарею одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Эта статистика касается, главным образом, стран с низкими и средне-низкими доходами [1, 2].

При лечении диареи широко используются средства регидратационной терапии, антибактериальные и противовирусные средства. В качестве адъювантной терапии используется метод энтеросорбции [3, 4, 5]. Особый интерес в этом отношении представляет минеральное сырье, в частности монтмориллонит. Монтмориллонит относится к слоистым минералам из группы смектита. Среди энтеросорбентов минерального происхождения наибольшей популярностью обладает диоктаэдрический смектит, имеющий сходную с монтмориллонитом структуру. Благодаря своим свойствам диоктаэдрический смектит обладает противодиарейным, цитомукопротекторным действием, имеет высокую сорбционную активность в отношении токсинов бактерий при пероральном применении [6, 7]. Диосмектит с успехом используется в качестве адъювантной терапии диарей, включая вирусную, в том числе у детей [8-15].

Энтеросорбционные препараты на основе минерального сырья, главным образом смектит диоктаэдрический, пользуются повышенным спросом у населения России, значительно опережая другие энтеросорбенты [16]. В настоящий момент на российском фармацевтическом рынке представлены 4 лекарственных средства, обладающих энтеросорбционной активностью на основе минералов смектитовой группы. Однако все они производятся из субстанций зарубежного производства. Разработка лекарственных препаратов на основе отечественных субстанций является актуальной задачей для здравоохранения и фармацевтиче-

ской промышленности и согласуется со «Стратегией Фарма-2020» [17, 18].

Цель исследования: провести доклиническое изучение противодиарейной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 на модели серотонин-индуцированной диареи.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе ФГАОУ «Белгородский государственный университет» в лаборатории доклинических исследований. Все этапы исследования были выполнены в соответствии требованиям ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [Directive 2010/63/EU].

Объектом исследования явился опытный образец энтеросорбента на основе монтмориллонита крымского месторождения под лабораторным шифром Crim_04, предоставленный ООО «Крымфармамед». Опытный образец энтеросорбента Crim_04 представляет собой порошок от желтоватого- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневатого-жёлтого цвета с запахом ванилина. В состав опытного образца входят монтмориллонит, модифицированный ионами серебра, ванилин, декстроза моногидрат, сахарин натрия, аэросил 200. Массовая доля монтмориллонита составляет 62,4%, содержание серебра – 0,15%. Размер наиболее часто встречающихся частиц в суспензии составляет 7,08 мкм. В качестве препаратов сравнения использовали энтеросорбент «Смекта», представленный как эталонный энтеросорбционные препарат минерального происхождения и препарат лоперамид, представленный как эталонный противодиарейный препарат.

Для изучения фармакологической активности энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 были проведены исследования на 140 лабораторных мышах обоего пола массой 25 ± 2 г. Животные были получены из вивария ФГАОУ «Белгородский государственный университет». Условия содержания: в стандарт-

ных условиях в соответствии с санитарными правилами (№ 1045-73), утвержденными МЗ СССР 06.04.73г и приказом МЗ СССР №755 от 12.08.77 г. и ГОСТ Р 53434-2009.

Диарею у мышей вызывали внутрибрюшинным введением серотонина гидрохлорида (5-гидрокситриптамин – 5-ГТ) (H9523, Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,32 мг/кг (n=20 животных) [19]. Серотонина гидрохлорид применялся через 30 минут после внутривентрикулярного введения энтеросорбентов и лоперамида. В группе интактных животных внутривентрикулярно применялся 0,9% раствор натрия хлорида 10 мл/кг (n=20 животных).

В экспериментальных группах животным внутривентрикулярно однократно вводили водные суспензии энтеросорбентов Crim_04 в дозах 880 мг/кг, 1660 мг/кг, 3320 мг/кг и препарата «Смекта» в дозе 1660 мг/кг, лоперамида в эффективной дозе 10 мкг/кг, полученной с учетом пересчета доз на животных со средней терапевтической суточной дозы для человека, принимая во внимание массу мыши в 25 г и массу человека в 70 кг. В контрольной группе животные получали эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида.

После моделирования патологии мыши по одной располагались на белом листе бумаги для оценки времени наступления диареи и подсчета количества дефекаций через часовой интервал в течении 4 часов. Бумажное покрытие менялось каждый час. Учитывалось время наступления диареи, число дефекаций. Для подсчета выраженности ингибирования (ВИ, SI) диареи использовали формулу (1).

$$SI(\%) = \left[\frac{(Dk - Di)}{Dk} \right] \times 100\% \quad (1),$$

где Dk – количество влажных и жидких дефекаций в контрольной группе, Di – количество влажных и жидких дефекаций в исследуемых группах. Также осуществлялся подсчет коэффициента выраженности диареи (КВД, CSD). Для этого использовали балльную шкалу оценки дефекаций: 1 балл – нормальные экскременты, 2 – полужидкие, влажные дефекации, 3 балла – жидкие дефекации (рис. 1). Показатель рассчитывался по формуле (2).

$$CSD = \frac{(N \times 1 + S \times 2 + L \times 3)}{\Delta D} \quad (2),$$

где N – количество нормальных экскрементов, S – количество полужидких экскрементов, L – количество жидких экскрементов, ΔD – общее количество дефекаций за время наблюдения.

Стрессовые дефекации в начале эксперимента при подсчете общего количества каловых выходов в процессе эксперимента не учитывались.

По истечении 4 часов наблюдения животные

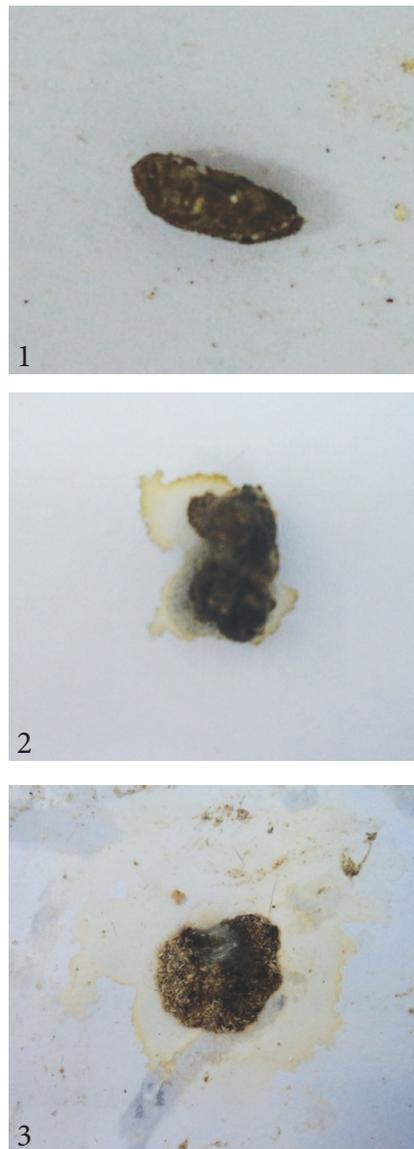


Рис. 1. Вид каловых масс у мышей (фото X5): 1 – нормальные каловые массы; 2 – полужидкие, влажные каловые массы; 3 – жидкие каловые массы.

Fig. 1. Appearance of mice fecal masses (photo X5): 1 – normal fecal masses; 2 – semi-liquid, wet feces; 3 – liquid feces.

под наркозом выводились из эксперимента с последующим забором образцов тонкого кишечника для проведения патоморфологического исследования.

Для гистологического исследования у животных забирали участки ткани тонкого кишечника. При этом участки тканей фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Окраску проводили гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе «Микмед-6» (ЛОМО, Санкт-Петербург), анализ изображений осуществлялся с помощью программы «Микро-анализ Pro» (ООО «ЛОМО-Микросистемы», Санкт-Петербург).

Статистическую обработку данных, полученных в ходе эксперимента, проводили с использо-

ванием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010 и STATISTIKA 6.0 для Windows. Средние значения изучаемых показателей представлены в виде ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего. Для анализа различий показателей между группами использовали t -критерий Стьюдента. Достоверным считали различие сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что внутрибрюшинное введение серотонина гидрохлорида в дозе 0,32 мг/кг в течении 15 минут вызывало диарею у 100% животных с выраженным повышением содержания жидкости в каловых массах. Применение энтеросорбента под шифром Crim_04, препарата «Смекта» и лоперамида значительно увеличивали время наступления диареи (рис. 2, А).

1660 мг/кг достоверно не отличались от эффекта диоктаэдрического смектита в такой дозе. Вместе с тем, энтеросорбент под шифром Crim_04 и препарат «Смекта» значительно уступали по времени наступления диареи лоперамиду.

За время наблюдения были выполнены подсчет количества дефекаций и оценка влияния на этот показатель применения энтеросорбента на основе монтмориллонита под шифром Crim_04 в дозах 880 мг/кг, 1660 мг/кг и 3320 мг/кг в сравнении с препаратом «Смекта» и лоперамидом (рис. 2, Б).

Было выявлено, что введение серотонина гидрохлорида вызывает значительное увеличение количества дефекаций за указанный период времени по сравнению с группой интактных животных. Применение энтеросорбента под шифром Crim_04 снижало количество дефекаций у мышей при моделировании серотонин-индуцированной

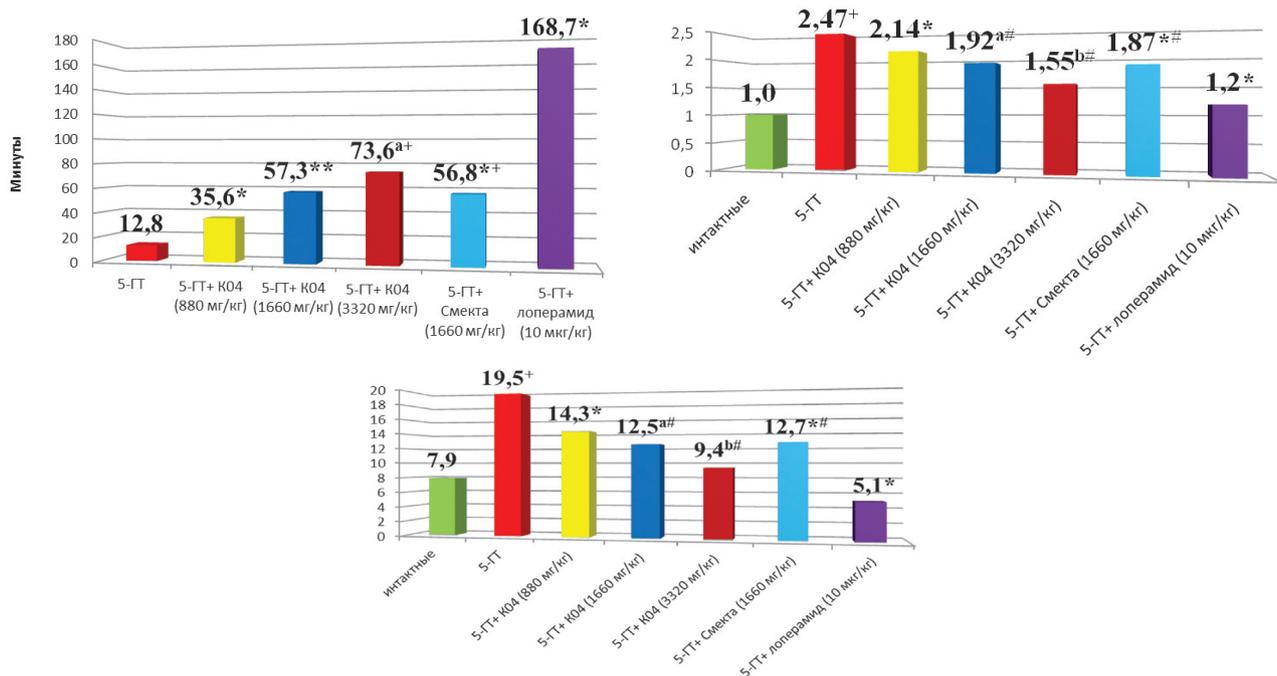


Рис. 2. Дозозависимое влияние энтеросорбента под шифром Crim_04 на время наступления диареи (А, минуты), количество дефекаций (Б, число), консистенцию каловых масс (В, усл. Ед.) при серотонин-индуцированной диарее у мышей.

Fig. 2. Dose-dependent influence of the enterosorbent under the Crim_04 code for the time of onset of diarrhea (A, minutes), the number of defecations (B, number), the consistency of fecal masses (B, cu) at serotonin-induced diarrhea in mice.

+ – при $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;

* – при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

a – $p < 0,05$ в сравнении группой Crim_04 в дозе 880 мг/кг;

b – $p < 0,05$ в сравнении группой Crim_04 в дозе 1660 мг/кг;

– $p < 0,05$ в сравнении с группой лоперамида.

Как видно из рисунка (рис. 2, А) применение энтеросорбента под шифром Crim_04 значительно задерживало наступление диареи. Этот эффект был наиболее выражен при применении энтеросорбента в дозе 3320 мг/кг. При этом диарея наступала более чем в 5,5 раза позже, чем в контрольной группе. Показатели энтеросорбента под шифром Crim_04 в средней терапевтической дозе

диареи. Наиболее выраженным это влияние было при использовании субстанции в дозе 3320 мг/кг. Выраженность действия энтеросорбента Crim_04 в средней терапевтической дозе 1660 мг/кг достоверно не отличалась от противодиарейного эффекта «Смекты». Лоперамид значительно превосходил по ингибированию количества дефекаций при моделировании острой диареи энтеросорбен-

ты Crim_04 и «Смекта» и достоверно снижал количество дефекаций по сравнению с группой интактных животных. При этом было установлено, что применение энтеросорбента Crim_04 в дозе 3320 мг/кг вызывало ингибирование развития диареи на 52,1%, что выражается в уменьшении количества влажных и жидких дефекаций по сравнению с контрольной группой. Этот результат достоверно выше, нежели в группах где энтеросорбент применялся в дозах 880 мг/кг и 1660 мг/кг (26,7% и 35,9% соответственно). Для «Смекты» и лоперамида этот показатель составил 34,8% и 73,8% соответственно.

Анализ консистенции каловых масс в зависимости от содержания в них жидкости и подсчета на её основе коэффициента выраженности каловых масс при моделировании серотонин-индуцированной диареи при применении энтеросорбента под шифром Crim_04 в дозах 880 мг/кг, 1660 мг/кг и 3320 мг/кг представлен на рисунке 2, В.

При моделировании серотонин-индуцированной диареи было установлено значительное увеличение содержания в каловых массах жидкости, то есть наблюдалось увеличение количества дефекаций с преобладанием водянистых каловых масс. При внутрижелудочном введении энтеросорбента под шифром Crim_04 наблюдалось уменьшение коэффициента выраженности диареи, заключенного в уменьшении содержания жидкости в каловых массах, дефекации были преимущественно влажные. Наиболее этот эффект выражен в группах животных, получавших энтеросорбент Crim_04 в дозе 3320 мг/кг. Энтеросорбент

под шифром Crim_04 в средней терапевтической дозе не уступает по антидиарейному эффекту относительно консистенции каловых масс противодиарейной активности препарата «Смекта». Лоперамид показывал более выраженный противодиарейный эффект. При его применении содержание жидкости в каловых массах приближалось к таковому в группе интактных животных.

Морфологическое исследование включало в себя оценку микроскопической картины микропрепаратов тонкой кишки мышей, а так же измерение высоты ворсинок и их ширины у основания, глубины и ширины крипт и расчет отношения длины ворсинки к её ширине у основания и длины ворсинки к глубине крипт.

У животных контрольной группы с моделированием серотонин-индуцированной диареи наблюдались выраженные изменения структуры тонкой кишки. Макроскопически слизистая кишечника – набухшая, отечная, розово-серого цвета, отдельными участками гиперемирована, в особенности на верхушках складок. Поверхность слизистой оболочки покрыта слегка мутной, полужидкой слизью, которая хорошо смывается водой.

Микроскопически слизистая отечна, ворсинки отечны и гиперемированы. Определяется укорочение и деформирование ворсинок, гипертрофия крипт. На концах некоторых ворсинок наблюдается слущивание эпителия с обнажением собственной пластинки слизистой. Кровеносные сосуды слизистой и подслизистого слоя полнокровны. Мышечная и серозная оболочки кишечника без изменений. В просвете кишки большое количество слизи

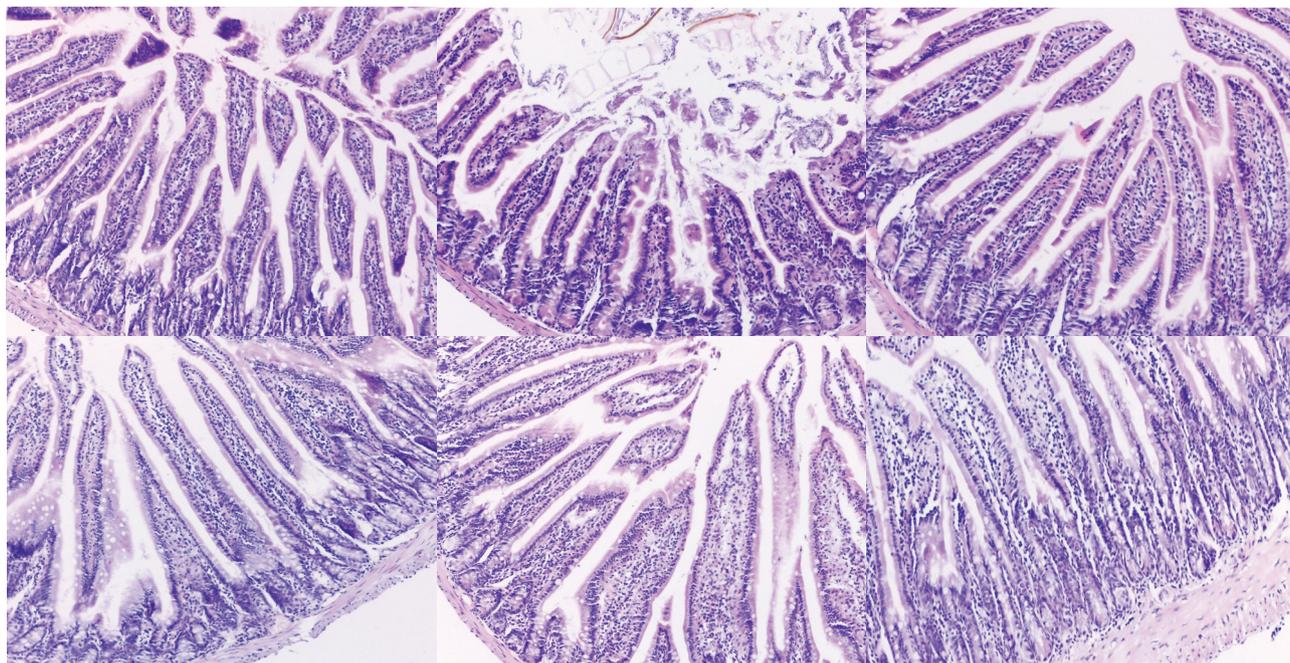


Рис. 3. Гистологическая структура тонкой кишки у мышей (микрофото $\times 100$): А – интактные животные; Б – контрольная группа; В – энтеросорбент Crim_04 в дозе 1660 мг/кг; Г – энтеросорбент Crim_04 в дозе 3320 мг/кг; Д – энтеросорбент «Смекта» 1660 мг/кг; Е – лоперамид 10 мкг/кг. Окр. гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Histological structure of the small intestine in mice (microphoto $\times 100$): А – intact animals; Б – control group; В – enterosorbent Crim_04 in a dose of 1660 mg/kg; Г – enterosorbent Crim_04 in a dose of 3320 mg/kg; Д – enterosorbent "Smecta" 1660 mg/kg; Е – loperamide 10 µg/kg. Hematoxylin and eosin stained.

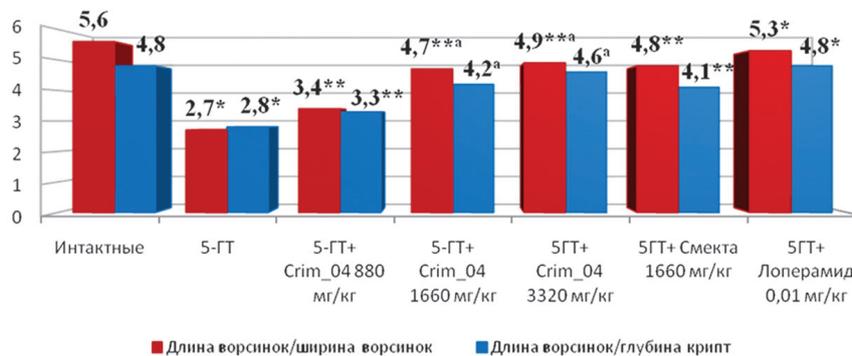


Рис. 4. Влияние энтеросорбента под шифром Crim_04 на отношение длины ворсинок к ширине ворсинок и длины ворсинок к глубине крипт в тонкой кишке мышей при моделировании серотонин-индуцированной диареи (усл. ед.).

Fig. 4. Influence of the enterosorbent under the Crim_04 cipher on the ratio of the length of the villi to the width of the villi and the length of the villi to the depth of crypt in the small intestine of mice at serotonin-induced diarrhea simulation (cu).

* – при $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;

** – при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

a – $p < 0,05$ в сравнении с группой Crim_04 в дозе 880 мг/кг.

Таблица /Table

Морфометрические показатели тонкой кишки мышей при применении энтеросорбента под шифром Crim_04 на фоне моделирования серотонин-индуцированной диареи ($M \pm m$)

Morphometric indices of the small intestine of mice with the use of enterosorbent under the Crim_04 cipher on the background of serotonin-induced diarrhea modeling ($M \pm m$)

Серия	Доза (мг/кг)	Длина ворсинок (мкм)	Ширина ворсинок (мкм)	Глубина крипт (мкм)	Ширина крипт (мкм)
Интактные	-	363,3±4,5	64,8±1,0	74,8±0,7	32,4±0,3
5-ГТ	0,32	251,1±2,1+	92,9±0,9+	90,6±0,8+	45,2±0,2+
5-ГТ+Crim_04	880	284,6±2,9*	83,4±1,1*	85,3±1,0	40,1±0,3*
	1660	342,8±2,1a	72,9±0,9a	81,2±0,7a	38,4±0,1a
	3320	348,7±2,3a	70,7±0,7a	76,1±0,5a	34,1±0,1a
5-ГТ+Sметак®	1660	343,1±1,8*	71,8±0,6*	82,3±0,6*	39,1±0,1*
5-ГТ+Лоперамид	0,01	359,4±2,3*	67,6±0,9*	75,3±0,9*	33,2±0,2*

Примечание: + – при $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; * – при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; a – $p < 0,05$ в сравнении группой Crim_04 в дозе 880 мг/кг.

(рис. 3, Б). Эти изменения не были характерны для группы интактных животных (рис. 3, А).

В группе животных, получавших энтеросорбент под лабораторным шифром Crim_04 в дозе 880 мг/кг на фоне серотонин-индуцированной диареи, патологические изменения в строении тонкого кишечника характеризовались наличием отека и умеренной гиперемии слизистой оболочки, единичными участками обнажения собственной пластинки слизистой, умеренное кровенаполнение сосудов слизистой и подслизистого слоя, гипертрофия крипт. Мышечная и серозная оболочки без патологии.

В группах животных, получавших энтеросорбент под лабораторным шифром Crim_04 в дозах 1660 мг/кг и 3320 мг/кг и препараты «Сметак» в дозе 1660 мг/кг и лоперамид в дозе 0,01 мг/кг при моделировании серотонин-индуцированной диареи, патологические изменения тонкой кишки

носили сходный характер и заключались в незначительном отеке слизистой оболочки. Участков гиперемии слизистой не наблюдалось. Явления слущивания эпителия были минимальны, участков обнажения собственной пластинки слизистой оболочки не наблюдалось. Кровенаполнение сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя было умеренным. Мышечный слой и серозная оболочка – без патологических изменений (рис. 3, В, Г, Д, Е).

При проведении морфометрических исследований было установлено, что в группе интактных животных длина и ширина ворсинок слизистой, а также глубина и ширина крипт находилась в пределах нормы, что свидетельствовало об отсутствии отека слизистой оболочки и подслизистого слоя и сохранении слизистой нормальных сорбционных свойств. В контрольной группе с моделированием серотонин-индуцированной диареи

выявлены значительные изменения размеров ворсинок и гипертрофия крипт с уменьшением высоты ворсинок в 1,4 раза по сравнению с интактными животными, увеличение ширины ворсинок у основания в 1,4 раза и глубины крипт в 1,2 раза. Применение энтеросорбента под шифром Crim_04 в дозе 3320 мг/кг значительно улучшало гистологическую картину тонкой кишки, приближая морфометрические показатели к уровню интактных животных. Энтеросорбент под шифром Crim_04 в дозе 3320 мг/кг значительно увеличивал отношение длины ворсинки к её ширине у основания, а также отношение длины ворсинки к глубине крипт, достигая по этому показателю уровня интактных животных. Это свидетельствует о значительном уменьшении отека, предотвращения развития деформации структурных элементов слизистой оболочки и сохранении её функции (рис. 4, табл.).

Для оценки противодиарейной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 использовали модель серотонин-индуцированной диареи. Для моделирования серотонин-индуцированной диареи применяли серотонина-гидрохлорид в дозе 0,32 мг/кг внутривентально однократно. Серотонин является важной сигнальной молекулой, регулирующей секрецию кишечного эпителия, моторику стенок желудочно-кишечного тракта [19, 20]. Механизм слабительного действия серотонина заключен, по-видимому, в стимуляции им 5-HT₃-рецепторов. Это приводит к повышению моторики желудочно-кишечного тракта, повышению кишечной секреции, как следствие – накопление в просвете кишки повышенного количества жидкости и её ускоренная эвакуация естественным путем [21, 22, 23]. При моделировании серотонин-индуцированной диареи отмечалось раннее начала развития диареи у мышей (12,8±1,2 минут), резкое увеличение количества дефекаций и содержания в каловых массах жидкости (19,5±0,5 и 2,47±0,02 соответственно по сравнению с группой интактных животных – 7,9±0,04 и 1,0±0,0 соответственно).

В нашем исследовании энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 изучался с целью выявления у него противодиарейного эффекта. Противодиарейный эффект энтеросорбента под шифром Crim_04 носил дозозависимый характер. Наибольшую активность энтеросорбент под шифром Crim_04 показывал в дозе 3320 мг/кг, что проявлялось увеличением времени наступления диареи, уменьшением общего количества дефекаций с уменьшением содержания жидкости в каловых массах на фоне применения модели диареи, описанной выше. То есть монтмориллонит в составе энтеросорбента под шифром Crim_04 обладает известным цито-мукопротекторным действием в отношении слизистой оболочки кишечника.

Заключение

Энтеросорбент на основе монтмориллонита под лабораторным шифром Crim_04 обладает дозозависимой противодиарейной активностью при моделировании серотонин-индуцированной диареи. Это выражается в увеличении времени наступления диареи, уменьшении количества дефекаций и уменьшении количества жидкости в каловых массах. Одновременно морфометрически обнаружено предотвращение развития гипотрофии ворсинок слизистой и гипертрофии крипт.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемир. орг. здравоохранения (ВОЗ). (Информ. бюл.). Женева, 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения 02.07.2017). [Top 10 causes of death worldwide. Org. Health (WHO). (Inform.). 2017, Geneva. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (circulation date 02.07.2017)].
2. Диарея / Всемир. Орг. Здравоохранения (ВОЗ). (Информационный бюллетень № 330). Женева, 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (дата обращения 14.07.2017). [Diarrhea / World. Org. Health (WHO). (Information Bulletin No. 330). 2013. Geneva. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> (circulation date 14.07.2017)].
3. Carretero M.I., Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries part II. Active ingredients. *Appl. Clay Sci.* 2010; 47: 171-181.
4. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. *Klin. Khir.* 2014; 12: 16-18.
5. Юлиш Е. И., Кривущев Б.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации. *Здоровье ребенка.* 2011; 4(31): 76-81. [Yulich E. I., Krivushchev B.I. Metod ehnterosorbicii v lechenii sindroma intoksikacii. *Zdorov'e rebenka.* 2011; 4 (31): 76-81. (In Russ.)].
6. Тишин А.Н., Бесхмельницына Е.А., Якушев В.И. и др. Противодиарейная активность монтмориллонитсодержащего. *Смоленский медицинский альманах.* 2017; 1: 347-350. [Tishin A.N., Beskhmel'nicyna E.A., YAkushev V.I., Tishina O.M., Linnik M.S., Krivoruchenko V.B. Protivodiarejnaya aktivnost' montmorillonitsoderzhashchego. *Smolenskij medicinskij al'manah.* 2017; 1: 347-350. (In Russ.)].
7. Тишин А. Н., Покровский М. В., Тишина О. М. и др. Изучение сорбционной активности энтеросорбента на основе монтмориллонита по отношению к энтеротоксину E.coli на модели изолированных петель кишки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24(3): 106-113. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-106-113. [Tishin A.N., Pokrovskii M.V., Tishina O.M., Sernov L.N., Provotorov V.YA., Beskhmel'nicyna E.A. Izuchenie sorbcionnoj aktivnosti ehnterosorbenta na osnove montmorillonita po otnosheniyu k ehnterotoksinu E.coli na modeli izolirovannyh petel' kishki. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017; 24(3): 106-113. (In Russ., English abstract) DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-106-113].
8. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2009; 1: 4-8. [Novokshonov A.A., Sokolova N.V. Klinicheskaya ehffektivnost' ehtiopatogeneticheskoy terapii ehnterosorbentami ostryh kishhechnyh infekcij u detej. *Sonsilium Medicum.*

Pediatrics. 2009; 1: 4-8. (In Russ.)).

9. Bui Quang Cu, Nguen Hoai Chao, Vesentsev A.I., Buhanov V.D., Sokolovsky P.V., Mihaylyukova M.O. The antibacterial properties of modified bentonite deposit tam bo. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(3): 63-74. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-63-74.

10. Bukhanov V.D., Vezentsev A.I., Filippova O.V., Nadezhdin S.V., Pankova O.N., Firsova T.I., Mikhaylyukova V.O., Tishin A.N. The influence of the concentration of montmorillonite containing sorbent and pH of the culture medium on the antibiotic sensitivity of *Escherichia coli*, as well as the effect of ground on growth of *Escherichia*. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(1): 97-104. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-97-104.

11. Caihong Hu, Juan Song, Zhaotong You, Zhao Shuang Luan, Weifen Li Zinc oxide-montmorillonite hybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity, and digestive enzyme activity in weaned pigs. *Biological trace element research*. 2012; 149: 190-196.

12. Khediri F., Mrad A.I., Azzouz M., Doughi H., Najjar T., Mathiex-Fortunet H., Garnier P., Cortot A. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Gastroenterol Res Pract*. 2011; 11: 721-736.

13. Mujawar Q.M., Naganoor R., Ali M.D., Malagi N., Thobbi A.N. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2012; 58: 63-67.

14. Tishin A.N., Krut U.A., Tishina O.M., Beskhmel'nitsyna E.A., Yakushev V.I. Physico-chemical properties of montmorillonite clays and their application in clinical practice (review). *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(2): 119-128.

15. SMECTA, powder for oral solution in sachets (TRANSPARENCY COMMITTEE, Opinion 24 July 2013). Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/smecta_ct12417.pdf. (in French).

16. Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т. Анализ спроса на адсорбционные кишечные препараты при помощи индекса Вышковского. *Фармация и фармакология*. 2014; 6(7): 114-116. [Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. Analiz sprosa na adsorbionnye kischechnye preparaty pri pomoshchi indeksa Vyshkovskogo. *Farmaciya i farmakologiya*. 2014; 6(7): 114-116. (in Russ.)].

17. Жилиякова Е.Т., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств. *Ремедиум*. 2014; 10: 40-47. [Zhilyakova E.T., Samsonov A.A., Golubev N.N., Bondarev A.V. Obzor rossijskikh ehnterosorbcionnyh lekarstvennyh sredstv. *Remedium*. 2014; 10: 40-47. (in Russ.)].

18. Фарма-2020 – экспертная площадка открытого обсуждения [Электронный ресурс]. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.: URL: <http://www.pharma2020.ru/download/1594.html?pharma2020=0223e3cc41acc42e5/> (дата обращения 21.08.2017). [Farma-2020 – ehkspertnaya ploshchadka otkrytogo obsuzhdeniya [EHlektronnyj resurs]. Strategiya razvitiya farmacevitcheskoj promyshlennosti Rossijskoj Federacii na period do 2020 g.: URL: <http://www.pharma2020.ru/download/1594.html?pharma2020=0223e3cc41acc42e5/> (data obrashcheniya 21.08.2017). (in Russ.)].

19. Kadowaki M., Nagakura Y., Tomoi M., Mori J., Kohsaka M. Effect of FK1052, a potent 5-hydroxytryptamine 3- and 5-hydroxytryptamine 4 receptor dual antagonist, on colonic function in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993; 266(1): 74-80.

20. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив*. 2015; 87(12): 5-12. [Parfenov A.I. CHetyre varianta patogeneza i terapii diarei. *Terapevticheskiy arhiv*. 2015; 87(12): 5-12. (in Russ.)].

21. Shcherbakov P., Trubitsyna I., Kirova M. Serotonin and Acetylcholine associated damage to microcirculation in gastric mucosa and cytokine changes in rats. *Gastroenterology*. 2011; 140: 318-319.

22. Dong Y., Yang C., Wang Z., Qin Z., Cao J., Chen Y. The injury of serotonin in intestinal epithelium cell renewal of weaned diarrhea mice. *European Journal of Histochemistry*. 2016; 60(2689): 253-261.

23. Tishin A.N., Tishina O.M., Yakushev V.I., Beskhmel'nitsyna E.A., Linnik M.S., Krivoruchenko V.B. Preclinical study of pharmacological activity of enterosorbente on the basis of montmorillonite. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(3): 37-54.

Поступила / Received 28.07.2017
Принята в печать / Accepted 03.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Тишин Антон Николаевич; тел.: 8(919) 436-09-96; e-mail: antoshatishin@yandex.ru; Россия, 302530, Орловская область, д. Жилина, улица Генерала Лаврова, д.6, кв. 177.

Corresponding author: Anton N. Tishin; tel.: 8(919) 436-09-96; e-mail: antoshatishin@yandex.ru; Generala Lavrova str., 6, apt. 177, Zilina, Oryol region, Russia, 302530.

Благодарности: Исследование выполнено в ходе 1 этапа государственного контракта № 14.N08.11.0109 от 19.09.2016 «Доклинические исследования лекарственного средства – бактерицидного энтеросорбента на основе минерала монтмориллонита».

Acknowledgements: The study was carried out during the 1st stage of the state contract with the Ministry of Health of the Russian Federation No. 14.N08.11.0109 of 19.09.2016 "Preclinical studies of the drug – bactericidal enterosorbent on the basis of the montmorillonite mineral".

**Е. Н. ЧУЯН¹, М. Ю. РАВАЕВА¹, Д. А. НЕФЕДОВ², А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ³,
П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ³**

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МИКРОГЕМОДИНАМИКУ В КОЖЕ

¹ Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского, просп. акад. Вернадского, д. 4, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295007

² Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных партизан, д. 6, Краснодар, Россия, 350000

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявление основных механизмов действия димефосфона на кожную микрогемодинамику.

Материалы и методы. Изучение влияния димефосфона на микроциркуляцию крови в коже нелинейных крыс-самцов включало регистрацию показателя перфузии, среднего квадратического отклонения, коэффициента вариации; определение амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов (с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии).

Результаты. Под влиянием димефосфона происходят изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей микрогемодинамики в коже, что свидетельствует об увеличении перфузии периферических тканей и модуляции кровотока в микрососудах за счет повышения функциональной активности эндотелия, снижения периферического сопротивления, увеличения притока крови в нутритивное микрососудистое русло и улучшения венолярного оттока.

Заключение. Вазоактивные свойства димефосфона проявляются в его способности влиять на сосудистые и внесосудистые регуляторные процессы микроциркуляции крови в коже. Наиболее чувствительным к действию димефосфона является эндотелий микрососудов и его метаболическая функция, ассоциированная с рилизингом NO. Основным механизмом вазотропного действия димефосфона является его способность усиливать продукцию NO эндотелием, что влечет за собой вазодилатирующее действие.

Ключевые слова: димефосфон, лазерная доплеровская флоуметрия, микрогемодинамика в коже

Для цитирования: Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Нефедов Д.А. и др. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 90-95. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-90-95

For citation: Chuyan E.N., Ravayeva M.Y., Nefedov D.A., Zelenskaya A.V. Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 90-95. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-90-95

**E. N. CHUYAN¹, M. Y. RAVAYEVA¹, D. A. NEFEDOV², A. V. ZELENSKAYA³,
P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY³**

DIMEPHOSPHON EFFECTS ON SKIN MICROHAEMODYNAMICS

¹ Crimean Federal University Named After V.I. Vernadsky, Acad. Vernadsky Av., 4, Simferopol, Republic of the Crimea, Russia, 295007

² Krasnodar Branch of FSBI "ISTC "Eye Microsurgery" named after acad. S.N. Fedorov, Ministry of Health Care of Russia, Krasnyh Partisan St., 6, Krasnodar, Russia, 350000.

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedin St., 4, Krsnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. To demonstrate basic mechanisms of dimephosphon operation on skin microhaemodynamics.

Materials and methods. The study of dimephosphon effect on blood microcirculation of skin in outbred male rats included registration of perfusion index, mean square deviation, variation coefficient; determination of the amplitude of blood flow oscillations in different frequency range (by laser doppler flowmetry method).

Results. Dimephosphon stimulates oscillatory and non-oscillatory skin microhaemodynamic indices indicating the increase of peripheral tissues perfusion and blood flow modulation in microvessels due to endothelium functional activity

increase, peripheral resistance decrease, increase of blood flow to the nutritive microvessel channel and venous outflow improvement.

Conclusion. Vasoactive properties of dimephosphon are manifested in its ability to affect vascular and extravascular regulatory processes of blood microcirculation of skin. Microvessel endothelium and its metabolic activity associated with NO release are the most sensitive to dimephosphon effect. The ability to increase endothelium NO production is the basic mechanism of dimephosphon vasodilatory action.

Keywords: Dimephosphon, laser doppler flowmetry, skin microhaemodynamics

Введение

Димефосфон (ДФ) – диметилноксобутилфосфонилдиметилат – является оригинальным отечественным препаратом, полученным путем целенаправленного поиска в ряду неантхолинэстеразных фосфорорганических соединений. Препарат обладает антигипоксическим, антиоксидантным, антиагрегантным, мембраностабилизирующим и другими свойствами [1, 2], а также низкой токсичностью [3].

Недавно показано, что ДФ оказывает выраженное дерматопротекторное действие при моделировании кожного лоскута на питающей ножке. Высказано предположение, что данный эффект ДФ связан как с вышеупомянутыми свойствами этого препарата, так и с положительным действием его на микроциркуляцию крови (МЦК) в коже [4].

На сегодняшний день наиболее объективным методом регистрации показателей МЦК в коже является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая оценить не только уровень периферической перфузии, но и выявить основные механизмы регуляции микрокровотока [4, 5]. Этот метод является неинвазивным и объективным, благодаря возможности длительной экспозиции, воспроизводимым и высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока [6]. Особое значение имеет и тот факт, что проникающая способность лазерного луча при ЛДФ-метрии в кожу составляет 0,8 мм, что позволяет считать данный метод наиболее предпочтительным для выявления биологических эффектов фармакологических препаратов в микроциркуляторном русле кожи.

Цель исследования: выявление основных механизмов действия ДФ на кожную микрогемодинамику.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 22 нелинейных крысах-самцах массой 180-250 г. Все исследования проводились согласно международным принципам Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей», норм биомедицинской этики.

Животных отбирали одинакового возраста, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля» [7], которые составляют большинство в популяции. Подобный отбор позволил сформировать

однородные группы крыс с одинаковыми конституциональными особенностями, однотипно реагирующих на действие различных факторов. После предварительного отбора животных разделили на 2 группы. При этом крысы первой группы служили контролем (n=7), им однократно внутрибрюшинно (в/бр) вводили физиологический раствор (ФР) объемом 0,2 мл. Животным второй группы (n=15) в/бр вводили ДФ в дозе 100 мг/кг, которая, согласно данным Д.А. Нефедова [4], близка к средней эффективной дозе этого препарата (113,8 мг/кг внутривенно), вызывающей 50% дерматопротекторный эффект при моделировании кожного лоскута в области спины крыс.

Исследование изменений параметров МЦК в коже проводили методом ЛДФ при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. Базальный кровоток определяли в течение 6-ти минут до и через 2 часа после введения ФР (контроль) и ДФ.

Поскольку метод ЛДФ-метрии является высокочувствительным, то, для сведения к минимуму внешних помех, крысу на время регистрации показателей помещали в камеру из плексигласа конструкции А.Х. Когана [8], ограничивающую подвижность животного. Размер камеры регулировался индивидуально и подбирался так, чтобы крыса могла свободно дышать, и ни одна часть тела не была плотно зажата. Хвост животного фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «ЛАКК-02» также фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста. Запись сигнала велась, когда крыса сидела неподвижно и спокойно.

В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировали неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флак, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [5, 6]. Для выявления механизмов, лежащих в основе изменений гемодинамики, с помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов. Наиболее низкая частота (0,0095-0,02 Гц) характерна для эндотелиальных колебаний, обусловленных периодическими сокращениями цитоскелета эндотелиоцитов. Эндотелиальные колебания отражают

воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло и характеризуют состояние нутритивного кровотока [5]. Колебания в частотах 0,07-0,15 Гц, или миогенные колебания, обусловлены периодической активностью гладкомышечных клеток артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) [9]. На такую периодичность констрикции и дилатации микрососудов накладываются нейрогенные колебания (0,02-0,046 Гц), отражающие симпатическую регуляторную активность [6, 9, 10]. К высокочастотным колебаниям относятся дыхательные (0,15-0,4 Гц) и пульсовые (0,8-0,16 Гц). Дыхательные волны представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки. Пульсовые колебания кровотока обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с кардиоритмом [5, 10].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета «STATISTICA – 8.0». Поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального, то оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью U-теста Манна-Уитни при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у животных контрольной группы при введении ФР достоверных изменений показателей МЦК в коже не наблюдалось (табл. 1, 2). В тоже время, при введении ДФ происходили значительные изменения как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей кожной микрогемодинамики (рисунок, табл. 1, 2) по сравнению с

показателями, полученными в контрольной группе как до, так и после введения ФР, так и с показателями в экспериментальной группе крыс до введения ДФ.

Среди осцилляторных показателей наиболее существенно увеличивались амплитуды колебаний эндотелиального (Аэ, на 74%, $p \leq 0,05$) и нейрогенного (Ан, на 57%, $p \leq 0,05$) генеза относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы после введения ФР. Поскольку Аэ синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [9], то повышение данного показателя свидетельствует об увеличении секреции NO эндотелием и, как следствие, развитие эндотелий-зависимой вазодилатации.

Повышение амплитуд колебаний ЛДФ-граммы в нейрогенном диапазоне (Ан), которые связаны с симпатическими адренергическими влияниями на ГМК артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов [11], отражает снижение периферического сопротивления в данных областях микрорусла, следствием чего является улучшение нутритивного кровотока.

Кроме Аэ и Ан, после введения ДФ достоверно возросли амплитуды миогенных ритмов (Ам, на 24%, $p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы, что отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [12]. Поскольку известно, что ритмы данного диапазона обусловлены колебаниями концентрации Ca^{2+} через мембраны ГМК [12], следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации под влиянием ДФ.

Таблица / Table 1

Влияние ДФ на показатели базального кровотока в коже крыс

Dimephosphon effect on rat skin basal blood flow

Вещество	Показатели базального кровотока		
	ПМ, перф. ед.	СКО, перф. ед.	Кв, %;
ФР (до)	3,50 ± 0,40	1,70 ± 0,32	34,75 ± 3,21
ФР (после)	3,82 ± 0,97	1,78 ± 0,61	35,97 ± 9,95
ДФ (до)	3,39 ± 0,38	1,56 ± 0,18	38,70 ± 4,41
ДФ (после)	5,44 ± 0,27 $p_{ФР} \leq 0,05$ $p_{ДФ} \leq 0,05$	2,38 ± 0,33 $p_{ФР} \leq 0,05$ $p_{ДФ} \leq 0,05$	52,74 ± 4,58 $p_{ФР} \leq 0,05$ $p_{ДФ} \leq 0,05$

Примечание: $p_{ФР} \leq 0,05$ – достоверность различий показателей крыс экспериментальной группы после введения ДФ относительно значений данных показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы после введения ФР; $p_{ДФ} \leq 0,05$ – достоверность различий показателей крыс экспериментальной группы после введения ДФ относительно значений данных показателей у животных этой группы до введения ДФ.

Note: $p_{ФР} \leq 0,5$ – index difference authenticity of the experimental rat group after Dimephosphon administration relative to the control rat group after saline solution administration. $P_{ДФ} \leq 0,5$ index difference authenticity of the experimental rat group after Dimephosphon administration relative to the control rat group before Dimephosphon administration.

Влияние ДФ на осцилляторные показатели МЦК в коже крыс
 Dimephosphon effect on oscillatory indices of rat skin blood microcirculation

Вещество	Осцилляторные показатели МЦК, усл. ед.				
	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ап
ФР (до)	6,03 ± 1,01	7,09 ± 0,83	5,78 ± 1,08	5,81 ± 1,23	6,76 ± 1,44
ФР (после)	6,26 ± 0,81	6,80 ± 0,82	5,72 ± 0,74	6,46 ± 1,37	6,25 ± 1,37
ДФ (до)	6,33 ± 0,53	7,86 ± 1,02	5,95 ± 0,59	6,26 ± 0,89	5,77 ± 0,65
ДФ (после)	10,95 ± 1,05 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	10,70 ± 1,00 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	7,09 ± 0,69 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05	6,79 ± 0,82	7,27 ± 0,49 рФР ≤ 0,05 рДФ ≤ 0,05

Примечание: см. в таблице 1.

Note: See Table 1.

На фоне стимуляции активных компонентов регуляции МЦК в коже происходило увеличение амплитуд пульсовых колебаний (Ап, на 16 %, $p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных в контроле. Данный показатель отражает перфузионное давление в микрососудах, обусловленное как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [12]. Следовательно, увеличение данного показателя свидетельствует, что при действии ДФ увеличивается приток артериальной крови в микроуруло.

Необходимо отметить, что при действии ДФ достоверно не изменилась амплитуда дыхательных ритмов (Ад), которые связаны с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [12]. В тоже время, неизменный уровень Ад на фоне снижения тонуса резистивных микрососудов (увеличение Аэ, Ан, Ам) и соответствующего ему повышения притока крови в микроуруло (увеличение Ап), отражает увеличение градиента артерио-венозного давления в микроуруле, что косвенно свидетельствует об оптимизации веноулярного оттока.

Данные изменения микрогемодинамики нашли свое отражение в увеличении неосцилляторных показателей базального кровотока: ПМ на 42% ($p \leq 0,05$), СКО на 33% ($p \leq 0,05$) и Кв на 46% ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей, зарегистрированных у животных контрольной группы, что указывает на увеличение перфузии крови и модуляции кровотока во всех частотных диапазонах.

Таким образом, в/бр введение ДФ в дозе 100 мг/кг приводит к улучшению кожной микрогемодинамики за счет увеличения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, усилению метаболической активности эндотелия, снижению активности симпатических адренергических вазомоторов и снижению периферического сопротивления, увеличению притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшению веноулярного оттока.

Действительно, в многочисленных исследованиях установлено, что ДФ способен улучшать микрогемодинамику при различных патологических состояниях. Так клинические исследования, проведенные по Решениям Фармакологического комитета во многих ведущих центрах России, а также 25-летний опыт медицинского применения ДФ показали высокую эффективность, как в качестве средства монотерапии, так и компонента комплексного лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения для восстановления функций нервной системы при различных патологических процессах. При этом ДФ восстанавливает деятельность регуляторных механизмов циркуляторного обеспечения как химического, так и физического гомеостаза. Со способностью ДФ улучшать деятельность системы регуляции спи-

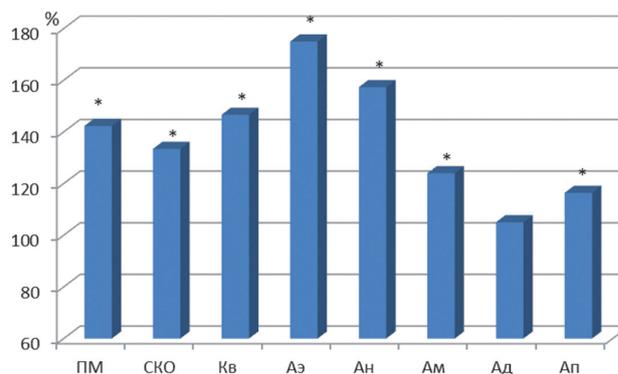


Рисунок. Осцилляторные и неосцилляторные показатели МЦК в коже крыс при однократном в/бр введении ДФ в дозе 100 мг/кг (по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе после введения ФР, принятым за 100%).

* – достоверность различий показателей у животных экспериментальной группы с таковыми у животных контрольной группы (по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$).

Figure. Oscillatory and non-oscillatory blood microcirculation indices of the intraperitoneally administered 100 mg /kg single-dose dimephosphon (relative to the control group indices accepted as 100% after saline solution administration).

* – Index difference authenticity of the experimental and control animal groups (Mann-Whitney criterion with $p \leq 0,5$).

нального кровообращения связывают его содействием репарации и восстановлению функций поврежденных отделов спинного мозга [13-17].

Как показали результаты настоящего исследования, вазоактивные свойства ДФ проявляются в его способности влиять на сосудистые и внесосудистые регуляторные процессы МЦК в коже. Наиболее чувствительным к действию ДФ оказался эндотелий микрососудов и его метаболическая функция, ассоциированная с рилингом NO – важного вазодилатора, обеспечивающего физиологическую регуляцию тонуса ГМК сосудов и играющего важную роль в регуляции давления и распределении потока крови. Таким образом, основным механизмом вазотропного действия ДФ является его способность усиливать продукцию NO эндотелием, что влечет за собой вазодилаторное действие.

Активации и высвобождению NO из сосудистого эндотелия может способствовать и изменение концентрации Ca^{2+} . Нами показано, что ДФ влияет на осцилляции концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} через мембраны ГМК (увеличение Δm), что отражает активность локальных пейсмекеров внутри этих клеток сосудистой стенки. Данная способность ДФ влиять на Ca^{2+} -зависимую вазодилатацию, вероятно, лежит в основе его мембраностабилизирующего эффекта, который, как показано В.Н. Цибулькиной [18], сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Вазодилаторные свойства ДФ также связаны с уменьшением симпатических адренергических влияний на ГМК артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов. Для ДФ показана способность предупреждать высвобождение норадреналина из симпатических терминалей при ишемии [1], а сопоставимость антивазоконстрикторного действия ДФ с таковым винпоцетина – «классического» сосудорасширяющего средства – позволяет предположить и идентичность механизмов их действия, которые реализуются за счет блокирования сосудистых адренергических реакций [16].

Действие ДФ у экспериментальных животных распространялось и на внесосудистый компонент регуляции микрогемодинамики – Ап. Поскольку пульсовые волны присутствуют как в приносящем звене микрососудистого русла, так и в капиллярах, то можно предположить, что увеличение данного показателя является следствием, с одной стороны, уменьшения сопротивления распространению пульсовой волны по приносящим сосудам крупного, среднего и мелкого калибров, а, с другой – изменения сократимости самого сердца. Согласно литературным данным, курсовое применение ДФ приводит к снижению уровня систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19] и корректирует электрическую нестабильность миокарда, снижая

дисперсию интервала QT, препятствует повышению ЧСС при термической травме [1].

Необходимо отметить существенное увеличение неосцилляционных показателей микрогемодинамики: ПМ, СКО и Кв. Данные показатели являются интегральными и отражают суммарный вклад в перфузию тканей не только сосудистых компонентов поддержания тонуса (Аэ, Ан и Ам), внесосудистых (Ад и Ап), но и внутрисосудистых – факторов реологии. А.А. Визель и соавт. [20] показали, что ДФ оптимизирует центральный и региональный кровоток и улучшает реологические показатели крови.

Заключение

Таким образом, дерматопротекторная активность ДФ может быть связана с его способностью включаться в звенья многоуровневого контроля тонуса микрососудов и модулировать активность регуляторных механизмов МЦК в коже. Представленные в работе экспериментальные данные, полученные методом ЛДФ, значительно дополняют литературные и вносят определенный вклад в понимание механизма действия ДФ на кожную микрогемодинамику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Визель А.О., Гараев Р.С. *Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон*. Казань: Печать-Сервис-XXI век, 2012. 189 с. [Vizel A.O., Garayev R.S. *A New Aspect of the Pharmacological Approach to Phosphorus Compounds. Dimephosphon*. Kazan: Pechat-Servis XXI vek, 2012. 189 p. (In Russ.)].
2. Малышев В.Г., Федосейкин И.В. *Влияние димефосфона на гомеостаз организма*. М.: Наука, 2007. 12 с. [Malishev V.G., Fedoseykin I.V. *Dimephosphon effect on the body homeostasis*. Moscow: Nauka, 2007. 12 p. (In Russ.)].
3. Арбузов Б.А., Визель А.О., Ивановская К.М. Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью. *Докл. АН СССР*. 1968; 182(1): 101-104. [Arbuzov B.A., Vizel A.O., Ivanovskaya K.M. Synthesis and New Biological Effects of Low Toxic Organophosphorus Compounds. *USSR AS Report*. 1968; 182(1): 101-104. (In Russ.)].
4. Неведов Д.А., Зеленская А.В., Сабирова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Дерматопротекторная активность димефосфона в условиях редуцированного кровообращения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 154(5): 99-106. [Nefedov D.A., Zelenskaya A.V., Sabirova N.A., Galenko-Yaroshevsky P.A. Dimephosphon dermatoprotective activity under reduced blood circulation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 154(5): 99-106. (In Russ.)].
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей)*. М.: Книжный дом «ЛИБЕРОКОМ», 2013. 496 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Functional Diagnostics of microcirculatory-tissue systems: Fluctuations, Information, Non-linearity (Doctors Guide)*. Moscow: Liberokom, 2013. 496 p. (In Russ.)].
6. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б., Терман О.А. *Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей*.

М.: Медицина, 2001. 22 с. [Kozlov V.I., Mach E.S., Litvin F.B., Terman O.A. *Laser Doppler Flux Motion Method: Doctors Guide*. Moscow: Medicine, 2001. 22 p. (In Russ.)].

7. Hall C.S. Emotional behavior in the rat: 1. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J. Comp. Psychol.* 1934; 18: 385-403.

8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа, 1983. 383 с. [Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratory Animals. Breeding, Keeping and Usage in an Experiment*. The 3rd issue, revised and enlarged. Kiev: Visha shkola, 1983. 383 p. (In Russ.)].

9. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э.А. *Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей*. М.: Россельхозакадемия, 1999. 48 с. [Makolkin V.I., Branko V.V., Bogdanova E.A. *Laser Doppler Flux Motion method in cardiology. Doctors Guide*. Moscow: Russian Agricultural Academy, 1999. 48 p. (In Russ.)].

10. Hoffman U., Yanar A., Franzeck U.K. et al. The frequency histogram – a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc. Res.* 1990; 40(3): 293-301.

11. Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1997; 17(6): 346-359.

12. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics*. 1999; 40(1): 31-35.

13. Данилов В.И. Димефосфон применение в нейрохирургии и неврологии. *Политклиника*. 2008; 2А: 12-13. [Danilov V.I. Dimephosphon Application in Neurosurgery and Neurology. *Politiclinics*. 2008; 2А: 12-13. (In Russ.)].

14. Данилов В.И., Панкова В.П., Студенцова И.А. Визель А.О. Экспериментально-клиническое обоснование применения димефосфона при операционной и черепно-мозговой травме. *Нейрохирургия*. 2002; 2: 36-40. [Danilov V.I., Pankova V.P., Studentsova I.A., Vizel A.O. Experimental and Clinical Substantiation of Dimephosphon Application in Operation and Craniocerebral Injury. *Neurosurgery*. 2002; 2: 36-40 (In Russ.)].

15. Данилов В.И., Студенцова И.А. Димефосфон –

препарат выбора при заболеваниях нервной системы. *Terra Medica nova*. 2000; 1: 34-35. [Danilov V.I., Studentsova I.A. Dimephosphon – Selected Medicine for Diseases of the Nervous System. *Terra Medica Nova*. 2000; 1: 34-35. (In Russ.)].

16. Полуэктов М.Г., Подымова И.Г., Голубев В.Л. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии. *Доктор.Ру*. 2015; 106-107(5-6): 5-10. [Poluektov M.G., Podimova I.G., Golubev V.L. Possibilities of Dimephosphon application in neurology and neurosurgery. *Doctor.Ru*. 2015; 106-107(5-6): 5-10. (In Russ.)].

17. Тумакаев Р.Ф., Яфарова Г.Г. Экспериментальное обоснование применения димефосфона в дозе 18,75 мг/кг при спинно-мозговой травме. *Хирургия позвоночника*. 2007; 1: 69-74. [Tumakayev R.F., Yafarova G.G. Experimental Substantiation of Dimephosphon application dosage of 18,75 mg/kg with Spinal Cord Trauma. *Spine Surgery*. 2007; 1: 69-74. (In Russ.)].

18. Цибулькина В.Н. Ведущие механизмы лечебного действия димефосфона. *Казан. мед. журн.* 1999; 2: 120-122. [Tsibulkina V.N. Main mechanisms of Dimephosphon therapeutic action. *Kazan Medical Journal*. 1999; 2: 120-122. (In Russ.)].

19. Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурькин И.М. Перспективы применения отечественного препарата димефосфон (диметилкобобутил-фосфонилдиметилат) для лечения женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 1955-1961. [Hafizyanova R.H., Merzahmedova M.K., Burikin I.M. Perspectives of Dimephosphon (Dimethylcobutylphosphonyldimethylate) domestic drug application for women with climacteric syndrome of moderate severity. *Fundamental Studies*. 2015; 1: 1955-1961. (In Russ.)].

20. Визель А.А., Визель А.О., Щукина Л.И. Диметилкобобутилфосфонил-диметилат (димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии. *Практическая пульмонология*. 2013; 3: 40-44. [Vizel A.A., Vizel A.O., Schukina L.I. Dimethylcobutylphosphonyl dimethylate (Dimephosphon): Application in Pulmonology and Pthisiology. *Practical Pulmonology*. 2013; 3: 40-44. (In Russ.)].

Поступила / Received 02.06.2017
Принята в печать / Accepted 15.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Чуюн Елена Николаевна; тел.: 8(978) 792-80-75; e-mail: elen-chuyan@rambler.ru; Россия, 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4.

Corresponding author: Elena N. Chuyan; tel.: 8(978) 792-80-75; e-mail: elen-chuyan@rambler.ru; 4, Acad. Vernadsky Av., Simferopol, Republic of the Crimea, Russia. 295007.

Е. Ю. ШАПОВАЛОВА, Т. А. БОЙКО, Ю. Г. БАРАНОВСКИЙ, С. А. ВАСИЛЕНКО

СОДЕРЖАНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В СТРУКТУРАХ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ МОДЕЛЬНОЙ РАНЫ НА 12 СУТКИ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА АУТО- И ГЕТЕРОФИБРОБЛАСТАМИ И ДЕРМАЛЬНЫМ ЭКВИВАЛЕНТОМ

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского Министерства образования и науки Российской Федерации, бул. Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия, 295051

АННОТАЦИЯ

Присутствие в регенерате тучных клеток, как традиционных клеток регенеративного каскада, после трансплантации ауто- и гетерофибробластов, а также тканевых конструкций на базе этих клеток остается мало изученным.

Цель. Изучить морфологическое строение, коллагенообразование, ангиогенез и содержание тучных клеток в биоптатах новообразованного эпидермиса и дермы на 12-е сутки их восстановления в модельной ишемизированной ране после введения ауто- и гетерофибробластов, а также после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 28 белых половозрелых мышах линии С57/В1 в возрасте до 1 года. Вокруг и в дно хирургической модельной кожной раны в лопаточной области вводили 0,4 мл взвеси фибробластов и дермальный эквивалент в ростовой среде DMEM F12 (Lonza) в количестве 1,33 млн клеток. Рубец заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, по Вейгерту-Ван-Гизону, набором для окрашивания тучных клеток фирмы «Бивитрум».

Результаты. На 12-й день заживления модельной ишемизированной раны эпидермис достигает наибольшей толщины после введения аутофибробластов, а наибольшей выраженности дифференцировки после трансплантации в рану дермального эквивалента с гетерофибробластами. Ангиогенез также наиболее активен после введения аутофибробластов. Продукция коллагеновых волокон клетками фибробластического ряда грануляционной ткани, ангиогенез, а также содержание функционально активных тучных клеток свидетельствует о наиболее благоприятном воздействии на раневой процесс трансплантации в рану аутофибробластов.

Заключение. Воздействие дермального эквивалента с гетерофибробластами также весьма значительное и отличается от воздействия аутофибробластов всего на несколько процентов: площадь коллагеновых волокон – на 2%, индекс тучных клеток – на 5%, индекс дегрануляции тучных клеток – на 4%, что делает такие различия недо-стоверными.

Ключевые слова: раневой процесс, грануляционная ткань, клеточные технологии, дермальный эквивалент, тучные клетки, фибробласт

Для цитирования: Шаповалова Е.Ю., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г., Василенко С.А. Содержание тучных клеток в структурах ишемизированной модельной раны на 12 сутки после стимуляции регенераторного потенциала ауто- и гетерофибробластами и дермальным эквивалентом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 96-102. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-96-102

For citation: Shapovalova Ye.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Vasilenko S.A. Mast cells content in the structures of the ischemic model wound on the 12th day of regenerative potential stimulation by auto- and heterofibroblasts and dermal equivalent. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5); 96-102. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-96-102

YE. YU. SHAPOVALOVA, T. A. BOYKO, YU. G. BARANOVSKIY, S. A. VASILENKO

MAST CELLS CONTENT IN THE STRUCTURES OF THE ISCHEMIC MODEL WOUND ON THE 12TH DAY OF REGENERATIVE POTENTIAL STIMULATION BY AUTO- AND HETEROFIBROBLASTS AND DERMAL EQUIVALENT

V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, Lenina bul., 5/7, Simferopol, Russia, 295006

ABSTRACT

Mast cell is a traditional cell for wound healing, but their content in the wound after transplantation of auto- and heterofibroblasts and dermal equivalent on the basis of these cells remains poorly studied.

Aim. To study the morphological structure, collagen formation, angiogenesis and content of mast cells in biopsy materials of the newly formed epidermis and dermis on the 12th day of their recovery in a model ischemic wound after administration of auto- and heterofibroblasts and after transplantation of dermal equivalent with heterofibroblasts.

Materials and methods. The study was performed on 28 white mature mice of the C57 / B1 line aged up to 1 year. 0.4 ml of suspension with 1.33 million fibroblasts in growth medium DMEM F12 (Lonza) and in dermal equivalent were administered around and into the bottom of skin surgical model wound in the scapular region. The scar was embedded in paraffin and stained with hematoxylin and eosin, according to Weigert-Van Gieson, and kit for mast cells staining (Biovitrum).

Results. On the 12th day epidermis is thicker after introduction of autofibroblasts, but it is more differentiated after transplantation of dermal equivalent with heterofibroblasts. Angiogenesis is also most active after the administration of autofibroblasts. Fibroblasts production of collagen fibers in granulation tissue, angiogenesis and the content of functionally active mast cells indicates the most favorable influence of autofibroblasts transplantation on the wound healing.

Conclusion. The effect of dermal equivalent with heterofibroblasts differs from exposure autofibroblasts by several percent: the area of collagen fibers – by 2%, the area of blood vessels – by 5%, the index of degranulation of mast cells – by 4%.

Keywords: wound process, granulation tissue, cell technologies, dermal equivalent, mast cells, fibroblast

На сегодняшний день большинство исследователей сходится во мнении, что заживление острых ран проходит последовательно три фазы раневого процесса: воспаления, пролиферации с развитием грануляционной ткани и дифференцировки или фиброзированию и сопровождается сложным каскадом клеточных и клеточно-матриксных взаимодействий [1, 2, 3]. В хронической ране фаза воспаления затягивается и одновременно могут присутствовать признаки всех трех фаз раневого процесса [4, 5]. Особое место в регенерации занимают тучные клетки, которые являются регуляторами сосудистых реакций в зоне травмы, иммунологических, защитных, репаративных и воспалительных процессов [6]. На современном этапе развития медицины предпринимаются попытки стимулировать регенераторный потенциал при хронических ранах кожных покровов с помощью тканевых технологий путем как введения в рану функционально активных фибробластов или мезенхимных стволовых клеток, так и тканеинженерных конструкций [7, 8, 9]. В этом случае мало исследованными и не вполне ясными остаются вопросы присутствия в регенерате традиционных клеток регенеративного каскада, таких как тучные клетки. Дерма кожи относительно богата крупными тучными клетками, в гранулах которых содержится большое количество гепарина [10]. Происхождение тучных клеток дискутабельно, в литературе имеются сведения о дифференцировке тканевых базофилов из фибробластов, из базофилов крови, из отдельной гемопозитической клетки в составе красного костного мозга, из ретикулоцитов и лимфоцитов [11]. Только экспериментальный подход с использованием модельной раны у лабораторных животных позволяет адекватно оценить клеточные взаимодействия, которые разворачиваются в разные сроки регенераторного гистогенеза после трансплантации ауто- и гетерофибробластов, а также тканевых конструкций на базе этих клеток.

Цель исследования: изучить морфологическое строение, коллагенообразование, ангиогенез и содержание тучных клеток в биоптатах новообразованного эпидермиса и дермы на 12-е сутки их восстановления в модельной ишемизированной ране после введения ауто- и гетерофибробластов, а также после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 28 белых половозрелых мышах линии C57/B1 в возрасте до 1 года, которые содержались в виварии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Животные были разделены на контрольную группу в составе 7 особей и три экспериментальные группы по 7 особей в каждой. Эксперименты проводили со следованием всем принципам гуманности, содержащихся в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), и в соответствии с «Правилами выполнения работ с привлечением экспериментальных животных». Во всех группах операцию по моделированию кожной раны в лопаточной области производили после внутрибрюшинного введения 2,5% раствора авертина 0,3-0,4 мл. Кожу однотипно иссекали в виде круга диаметром 12 мм, к краям раны кожно-фасциальными узловыми швами фиксировалось силиконовое кольцо с наружным диаметром 12 мм атравматичным шовным материалом «Полипропилен» 5-0 для исключения возможности эпителизации раны и закрытия её мобильной кожей области спины [12]. Ишемизацию раны проводили путем наложения кисетного шва нитью «Полипропилен» 5-0 на расстоянии 1,0 см латеральнее наружного диаметра раны, что нарушает циркуляцию крови в системе около лопаточных артерий мыши. Артериальный анастомоз вокруг лопаток образован ветвью подмышечной артерии а. Circularis scapula и ветвью поперечной артерии шеи Ramus descendense, отходящей от подключичного Truncus thiorocervicales.

Из иссеченной кожи мышей выделяли фибробласты в условиях стерильного бокса с ламинарным потоком воздуха. Кусочки кожи после ферментативного удаления эпидермиса помещали в среду DMEM F12 (Lonza) и измельчены сосудистыми ножницами до размера 1-2 мм. Затем к кусочкам ткани добавляли равные объемы растворов коллагеназы I типа (200 ед/мл, Sigma) и диспазы (30 ед/мл) (Gibco). Полученную смесь инкубировали в течение 1 часа при 37° С и постоянном перемешивании. После фильтрации суспензии через фильтр диаметром 0,40мкм и центрифугирования в течение 7 мин. при 1000 об/мин, фибробласты ресуспендировали и культивировали в среде DMEM F12 (Lonza) с добавлением 10% телячьей сыворотки (HyClone) и 50 ед./мл пенициллина – стрептомицина (ПанЭко) в чашках Петри в инкубаторе при 37° и концентрации CO₂ – 5% до достижения 100% конфлюента. Для пересева клеток использовали 0,25% трипсин – 0,02% ЭДТА.

В первой и второй экспериментальных группах интраоперационно в дно раны и вокруг нее вводили 0,4 мл взвеси фибробластов 1-го или 2-го пассажа в ростовой среде DMEM F12 (Lonza) в количестве 1,33 млн клеток. В первой экспериментальной группе вводили гетерофибробласты, во второй – аутофибробласты. В третьей экспериментальной группе в рану трансплантировали дермальный эквивалент с гетерофибробластами, приготовленный на основе коллагена первого типа из крысиных хвостов. Стерильный 0,34М раствор NaOH объединяли с концентрированной (x10) питательной средой 199 в соотношении 1:1. Полученную смесь соединяли с охлажденным раствором коллагена, после чего добавляли суспензию фибробластов в питательной среде DMEM F12, содержащей 10% эмбриональной сыворотки (HyClone). Полученную смесь инкубировали при 37° С в инкубаторе до полной полимеризации геля [8, 13].

На 12-й день после операции у мышей всех групп интраоперационно иссекали образовавшийся рубец и фиксировали 10% забуференным формалином для морфологического исследования. Материал заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Вейгерту-Ван-Гизону для визуализации эластических и коллагеновых волокон. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью светооптического микроскопа OLIMPUS CX-31 с цифровой камерой OLIMPUS 35050Z. Присутствие тучных клеток определяли стандартным набором для выявления тучных клеток фирмы «Бивитрум», основанном на использовании толуидинового синего при pH 5,6. Индекс тучных клеток определяли путем подсчета количества клеток, окрашенных толуидиновым синим на 100 клеток грануляционной ткани с последующим вычислением показателя в процентах в среднем по

результатам изученных каждых 14-ти срезов биоптатов в контрольной и трех экспериментальных группах. Функциональную активность оценивали по индексу дегрануляции как отношению количества дегранулировавшихся клеток к общему их числу в процентах. Сравнения средней величины индекса тучных клеток и индекса их функциональной активности проводили в процентах по отношению к контрольной группе.

Толщину эпидермиса, количество микрососудов в срезах, площадь коллагеновых волокон и микрососудов в дерме биоптатов измеряли с помощью программы "ImageJ" при увеличении объекта 40 и окуляра 10 по 50 замеров в каждой группе. Полученные цифровые данные (выраженные в пикселях) были переведены в мкм при помощи деления пикселей на коэффициенты, специально для этого выведенные: объективы ×10 – 6379251, ×40 – 98911797. Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения MS Office Excel 2007, аналитического пакета приложения STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США), с привлечением возможностей программы «STATGRAPH 5.1» («Microsoft», США). Сравнения средней толщины эпидермиса, площади, занимаемой коллагеновыми волокнами и сосудами грануляционной ткани, проводили в процентах по отношению к контрольной группе. Результаты статистической обработки сведены в таблице.

Результаты и обсуждение

У мышей контрольной группы самопроизвольное отпадение силиконового кольца было зафиксировано в среднем на 12,4±0,10 сутки после операции по созданию модельной раны. Под толстыми остатками струпа обнаруживалась полная эпителизация раны. На срезах рубца эпидермис представлен не полностью сформированным многослойным эпителием толщиной 51,73±0,12мкм (таблица). Имеется базальный слой и несколько рядов шиповатых клеток. Роговой слой очень тонкий и находится на начальных стадиях дифференцировки клеток (рис. 1А). Над эпидермисом видны остатки струпа, в котором клеточные элементы уже отсутствуют. Дерма рубца не образует сосочков вдающихся в эпидермис и граница между эпидермисом и дермой рыхлая и ровная. Под базальной мембраной заметен тонкий вал лейкоцитарной инфильтрации. Весь кожный дефект заполнен развивающейся грануляционной тканью, в которой встречаются тканевого и гематогенного происхождения клетки. Сосочковый и сетчатый слои дермы не разграничиваются и образованы равномерно локализованными коллагеновыми волокнами, между которыми присутствуют клетки, преимущественно функционально активные фибробласты. Индекс тучных клеток составляет 26,15±0,10 при индексе дегрануляции 27,18±0,12 (таблица). Индекс дегрануляции

Изменение площади сосудов, коллагеновых волокон, индекса тучных клеток и индекса дегрануляции тучных клеток в биоптатах мышей контрольной и экспериментальных групп

Change in the area of vessels, collagen fibers, mast cell index and mast cell degranulation index in biopsies of mice of control and experimental groups

Грануляционная ткань дермы	Изменение толщины эпидермиса по отношению к контролю в %*	Изменение площади сосудов по отношению к контролю в %*	Изменение площади коллагеновых волокон по отношению к контролю в %*	Индекс тучных клеток	Изменение индекса тучных клеток по отношению к контролю в %*	Индекс дегрануляции	Изменение индекса дегрануляции по отношению к контролю в %*
Контрольная группа	0	0	0	26,15±0,10	0	27,18±0,12	0
Первая экспериментальная группа	+15,86	+15,86	+11,16	22,43±0,11	-14,23	29,24±0,11	+7,05
Вторая экспериментальная группа	+51,42	+39,88	+27,13	19,66±0,10	-24,82	35,08±0,10	+22,52
Третья экспериментальная группа	+43,57	+33,00	+23,47	20,27±0,12	-22,49	33,41±0,11	+18,56

Примечание: * – знак «-» означает снижение показателя по отношению к контролю, знак «+» означает повышение показателя по отношению к контролю.

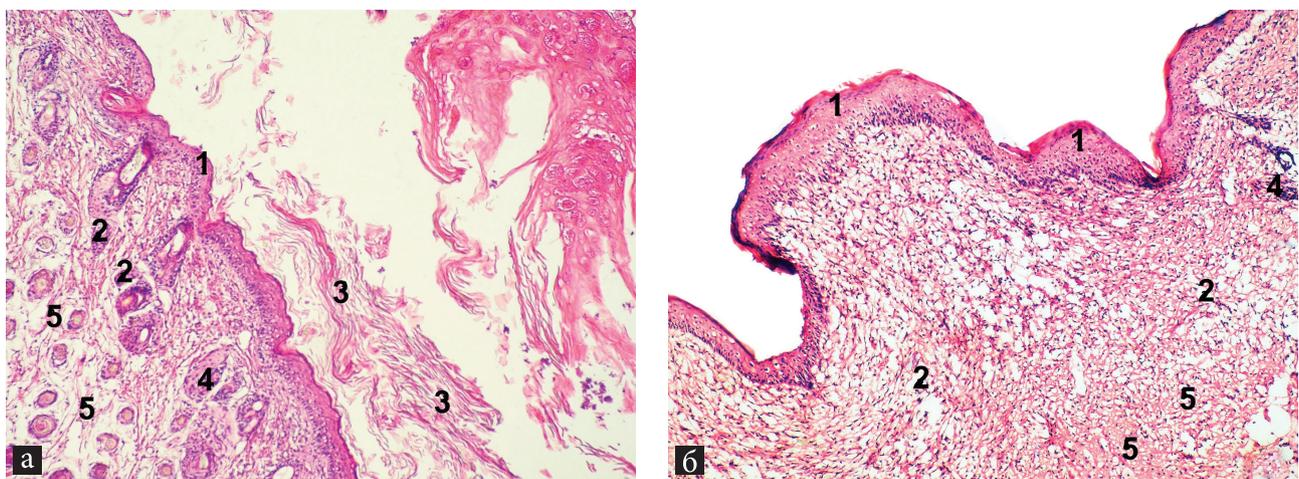


Рис. 1. Биоптаты кожи мыши. А – контрольная группа; Б – первая экспериментальная группа. 1 – эпидермис; 2 – кровеносный сосуд; 3 – струп; 4 – лейкоцитарная инфильтрация; 5 – коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: ок. 10 об. 10.

Fig. 1. Mice skin biopsies. A – control group; B – the first experimental group. 1 – epidermis; 2 – blood vessel; 3 – scab; 4 – leukocyte infiltration; 5 – collagen fibers. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: approx. 10 vol. 10.

свидетельствует о функциональной активности тучных клеток, секреции гепарина и других биологически активных веществ, оказывающих стимулирующем влиянии на фибробласты и усилении ими коллагенообразования, а также модули-

рующем воздействии на клетки воспалительного ряда [6, 14]. Коллагеновые волокна занимают в среднем 29,70±0,16 от площади дермы. Эластические волокна отсутствуют. Немногочисленные кровеносные капилляры и вены расширены и

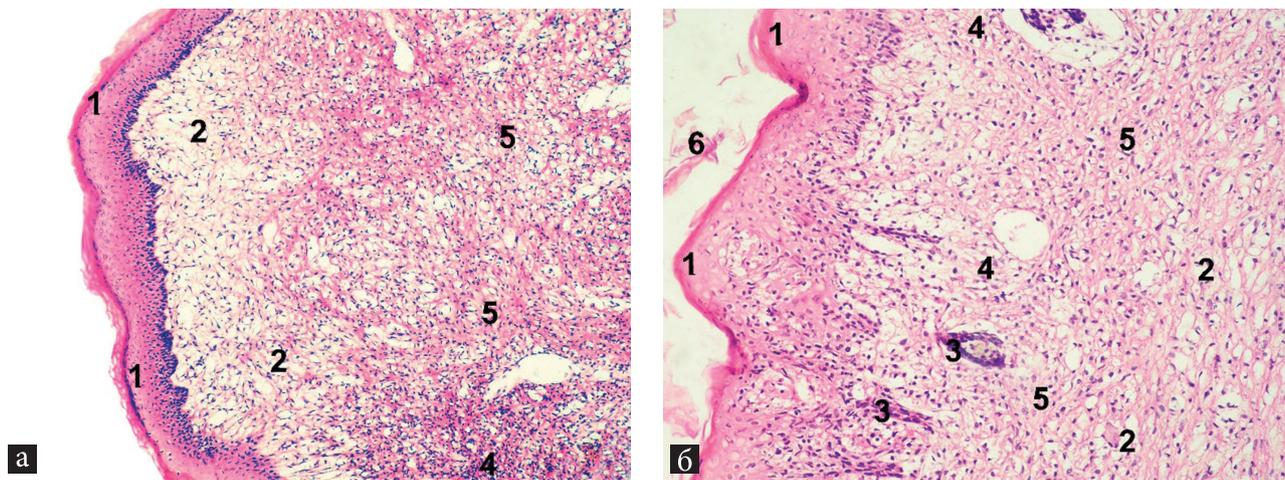


Рис. 2. Биоптаты кожи мыши. А – вторая экспериментальная группа; Б – третья экспериментальная группа. 1 – эпидермис; 2 – кровеносный сосуд; 3 – волосяной фолликул; 4 – фибробласты; 5 – коллагеновые волокна; 6 – струп. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение рис.2А ок. 10 об. 10. Увеличение рис.2Б ок. 10 об. 20.

Fig. 2. Mice skin biopsies. A – the second experimental group; B – the third experimental group. 1 – epidermis; 2 – blood vessel; 3 – hair follicle; 4 – fibroblasts; 5 – collagen fibers; 6 – scab. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification in Fig. 2A approx. 10 vol. 10. Magnification in pic.2B approx. 10 vol. 20.

их площадь составляет в среднем $0,69 \pm 0,02$. Вокруг них просматривается слабая лейкоцитарная инфильтрация.

У мышей первой экспериментальной группы эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксировано на один день раньше, чем в контроле, на $11,4 \pm 0,06$ сутки после операции и введения взвеси гетерофибробластов на ростовой среде ДМЕМ F12. Струп полностью отделился. Толщина эпидермиса на $15,86\%$ больше, чем в контроле, и составляет $61,48 \pm 0,14$ мкм (таблица). Эпидермис не полностью сформирован и состоит из мало дифференцированных трех слоев. Роговой слой просматривается на отдельных участках (рис. 2Б). Базальная мембрана ровная, лейкоцитарная инфильтрация отсутствует. Грануляционная ткань под эпидермисом представлена тонкими пучками неориентированных коллагеновых волокон, кровеносными сосудами и клеточными элементами. Индекс тучных клеток уменьшился на $14,23\%$ и составляет $22,43 \pm 0,11$. Вместе с тем функциональная активность тканевых базофилов увеличилась на $7,05\%$ (таблица). Коллагеновые волокна занимают в среднем $33,43 \pm 0,15\%$ от площади дермы, что на $11,16\%$ больше, чем в контрольной группе. Эластические волокна отсутствуют во всех участках дермы. Площадь кровеносных капилляров увеличилась на $15,86\%$ по сравнению с контролем и занимает $0,82 \pm 0,02\%$ от площади дермы.

У мышей второй экспериментальной группы на фоне введения взвеси аутофибробластов в ростовой среде ДМЕМ F12 эпителизация раны и отпадение силиконового кольца зафиксировано еще раньше, чем в контроле и первой экспериментальной группе, на $11,00 \pm 0,01$ день после операции. Течение регенераторного гистогенеза произошло более благоприятно. С поверх-

ности эпидермиса струп полностью отделился. Толщина эпидермиса на $51,42\%$ больше, чем в контрольной группе. Значительно продвинулась дифференцировка слоев эпидермиса. На поверхности заметен выраженный роговой слой (рис. 2А). Наметилось появление сосочкового слоя дермы в виде волнистой границы между базальной мембраной эпидермиса и подлежащей грануляционной тканью. Грануляционная ткань характеризуется усилением процессов ангиогенеза и коллагенообразования. Площадь, занятая коллагеновыми волокнами увеличилась на $27,13\%$ и составила $40,76 \pm 0,24\%$ от площади дермы, а сосудов – на $39,88\%$ и составила $1,73 \pm 0,01\%$ (таблица).

Лейкоцитарная инфильтрация отсутствует. Тучные клетки резко повысили выделение гранул ($22,52\%$), но уменьшились количественно ($24,82\%$), что является ярким подтверждением стихания воспаления, завершения воспалительной фазы раневого процесса и усиления коллагенообразования. Клеточные элементы фибробластического ряда представлены крупными вытянутыми слегка отростчатыми клетками, что свидетельствует об их функциональной активности. Эластические волокна отсутствуют во всех участках дермы.

У мышей третьей экспериментальной группы на 12-й день после трансплантации дермального эквивалента с гетерофибробластами рана покрыта тонким слоем бесструктурного струпа. Отпадение силиконового кольца фиксировалось на $12,20 \pm 0,11$ день после операции. Однако эпидермис выглядит значительно более дифференцированным, чем в предыдущих группах. Присутствуют и развиты все слои, кроме блестящего и зернистого. Толщина эпидермиса составляет $91,67 \pm 0,14$ мкм, что на $43,57\%$ больше контроля.

Эпидермис образует выросты в подлежащую грануляционную ткань, являющиеся закладкой волос и сосочкового слоя дермы (рис. 2Б). Ангиогенез и коллагенообразование активны. Площадь, занятая коллагеновыми волокнами увеличилась на 23,47% по сравнению с контролем и составила $38,81 \pm 0,12\%$ и от площади дермы, а сосудов – на 33,00% и составила $1,03 \pm 0,01\%$ (таблица). Тонкие неориентированные пучки коллагеновых волокон заполняют всю дерму рубца. Индекс тучных клеток составил $20,27 \pm 0,12$ и уменьшился на 22,49% по сравнению с контрольной группой. При этом индекс дегрануляции тучных клеток увеличился на 18,56% по отношению к контролю. Оба эти показателя не самые низкие из всех экспериментальных групп.

Заключение

Таким образом, на 12-й день заживления модельной ишемизированной раны эпидермис достигает наибольшей толщины после введения аутофибробластов, а наибольшей выраженности дифференцировки – после трансплантации в рану дермального эквивалента с гетерофибробластами. Ангиогенез также наиболее активен после введения аутофибробластов. Продукция коллагеновых волокон клетками фибробластического ряда грануляционной ткани, ангиогенез, а также содержание функционально активных тучных клеток свидетельствует о наиболее благоприятном воздействии на раневой процесс трансплантации в рану аутофибробластов. Вместе с тем, воздействие дермального эквивалента с гетерофибробластами также весьма значительное и отличается от воздействия аутофибробластов всего на несколько процентов: площадь коллагеновых волокон – на 2%, индекс тучных клеток – на 5%, индекс дегрануляции тучных клеток – на 4%, что делает такие различия недостоверными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. *Новости хирургии*. 2015; 23(6): 673-679. [Gluhov A.A., Aralova M.V. Pathophysiology of long-term non-healing wounds and modern methods of stimulation of the wound process. *Novosti hirurgii*. 2015; 23(6): 673-79. (in Russ., English abstract)].
2. Алексеева Н.Т., Глухов А.А., Остроушко А.П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5(3): 601-608. [Alekseeva N.T., Gluhov A.A., Ostroushko A.P. The role of fibroblast differon cells in the process of wound healing. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2012; 5(3): 601-8. (in Russ., English abstract)].
3. Данилов Р.К. *Раневой процесс: гистогенетические основы*. – СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2008. 380 с. [Danilov R.K. *Ranevoj process: gistogeneticheskie osnovy*. SPb.: WMEDA named after S.M. Kirov, 2008. 380 p. (in Russ.)].
4. Федоров Д.Н., Ивашкин А.Н., Васильев А.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах. *Арх патол*. 2002; 1: 8-11. [Fedorov D.N., Ivashkin A.N., Vasil'ev A.V. Morfoloicheskaia i immunogistohimicheskaia harakteristika reparativnyh processov v dlitel'no nezazhivajushih ranah. *Arh patol*. 2002; 1: 8-11. (in Russ.)].
5. Одинцова И.А. Современные аспекты гистологического анализа раневого процесса. *Вопросы морфологии XXI века / под ред. И.А. Одинцовой, С.В. Костюкевича*. Вып. 4. СПб. 2015: 51-53. [Odintsova I.A. Sovremennye aspekty gistologicheskogo analiza ranevogo processa. *Questions of the morphology of the XXI century / Ed. I.A. Odintsova, S.V. Kostyukevich. Issue. 4. SPb., 2015: 51-53. (in Russ.)].*
6. Алексеева Н.Т., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016; 6(3): 13-16. [Alekseeva NT, Klochkova SV, Nikityuk DB. Morphological characteristics of mast cells during skin regeneration. *Orenburg Medical Bulletin*. 2016; 6(3): 13-16. (in Russ., English abstract)].
7. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С. и др. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017; 9(1): 198-218. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24. [Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Tissue-engineered skin constructs and application of stem cells for creation of skin equivalents (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017; 9(1): 198-218. (in Russ., English abstract). DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24.].
8. Юдинцева Н.М., Самусенко И.А., Блинова М.И. и др. Дермальный эквивалент на основе фибрина и восстановление соединительной ткани в результате его трансплантации на раны экспериментальных животных. *Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные исследования и перспективы клинического применения / под ред. В.А. Ткачука*. – М.: Литтерра, 2009: 209-221. [Judinceva N.M., Samusenko I.A., Blihnova M.I., Pinaev G.P. Dermal'nyj jekvivalent na osnove fibrina i vosstanovlenie soedinitel'noj tkani v rezul'tate ego transplantacii na rany jeksperimental'nyh zhivotnyh. *Autologichnye stvolovye kletki: jeksperimental'nye issledovanija i perspektivy klinicheskogo primenenija*. M.: Litterra. 2009: 209-221. (in Russ.)].
9. Шаповалова Е.Ю., Морозова М.Н., Барановский Ю.Г. и др. Сравнительная характеристика волокнистого состава рубца после введения ауто- и гетерофибробластов в рану у мышей. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(3): 100-104. [Shapovalova Ye. Yu., Morozova M.N., Baranovskiy Yu.G., Boyko T.A., Baranovskiy A.G. The comparative characteristic of scar fiber composition after implantation of auto- and heterofibroblasts into the wound for mice. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017; 19(3). 100-4. (in Russ., English abstract)].
10. Кандашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах. *Вестник РАМН*. 2010; 6: 49-54. [Kandashevskaya M.V. Tuchnye kletki i geparin – kljuchevye zven'ja v adaptivnyh i patologicheskikh procesсах. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010; 6: 49-54. (in Russ.)].
11. Гусельникова В.В., Пронина А.П., Назаров П.Г. и др. Происхождение тучных клеток: современное состояние проблемы. *Вопросы морфологии XXI века / Под ред. Р.К. Данило-*

ва, С.В. Костюкевича, И.А. Одинцовой. Вып. 2. СПб., 2010: 108-115. [Guselnikova VV, Pronina AP, Nazarov PG, Polevshchikov A.V. Proishozhdenie tuchnyh kletok: sovremennoe sostojanie problemy. Questions of the morphology of the XXI century / Ed. R.K. Danilova, S.V. Kostyukevich, I.A. Odintsovoy. Issue. 2. St. Petersburg, 2010: 108-115. (in Russ.)].

12. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю. Способ моделирования трофической язвы у лабораторных мышей в опытной модели. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016; 1(2): 259-261. [Baranovskiy Yu.G., Ilchenko F.N., Shapovalova E. Yu. Method of modeling trophic ulcers in laboratory mice in the experimental model. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2016; 1(2): 259-61. (in Russ., English abstract)].

13. Андреев Д.Ю., Абрамова Н.В., Блинова М.И. и др. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013; 172(1): 104-107. [Andreev D.Yu., Abramova N.V., Blinova M.I., Pinaev G.P. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2013; 172(1): 104-7. (in Russ.)].

14. Speirman K. Endogenous suppression of mast cell development and survival by IL-4 and IL-10. J. Leukos. Biol. 2009; 85(5): 826-836.

Поступила / Received 21.07.2017

Принята в печать / Accepted 30.08.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Шаповалова Елена Юрьевна; тел.: +7(978) 765-71-96; e-mail: Shapovalova_L@mail.ru; Россия, 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7.

Corresponding author: Elena Yu. Shapovalova; tel.: +7(978) 765-71-96; e-mail: Shapovalova_L@mail.ru; 5/7, Lenina bul, Simferipol, Russia, 295051.

Благодарности: Работа поддержана проектом «Сеть академической мобильности «РНИЭМ»» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» и выполнена с использованием инфраструктуры ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» и ФГБУН «Институт цитологии РАН» (г. Санкт-Петербурга).

Acknowledgements: The work was supported by the project "Academic Mobility Network "Development of Research in the Field of Experimental Medicine"" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University and was implemented using the infrastructure of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University and Institute of Cytology RAS (St. Petersburg).

Ж. В. ДЗАМПАЕВА

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, Россия, 362019

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести анализ современной литературы, рассматривающей вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы. Анализ литературы за последние 5 лет в системах e-library и PudMed.

Результаты. Показана главенствующая роль в возникновении пародонтита пародонтопатогенной микрофлоры. Рассмотрены данные исследований, подтверждающие, что возникновение воспалительных заболеваний пародонта обусловлено не только действием микрофлоры зубной бляшки как основного пародонтопатогена, но и рядом местных и общих факторов, снижающих резистентность всего организма и определяющих распространенность, характер течения воспаления в пародонте.

Заключение. Этиология и патогенез заболеваний пародонта довольно сложны, многообразны и до настоящего времени полностью не раскрыты. Постоянно ведутся научные исследования в этой области и совершенствуются методы диагностики и лечения.

Ключевые слова: пародонт, этиология, патогенез, воспалительные заболевания, зубная бляшка, одонтогенная инфекция

Для цитирования: Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 103-110. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-103-110

For citation: Dzampaeva Zh.V. Etiology and pathogenesis features of inflammatory periodontal diseases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 103-110. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-103-110

ZH. V. DZAMPAEVA

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS FEATURES OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES
(Review)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Ossetian Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pushkinskaya St., 40, Vladikavkaz, RSO-Alania, Russia, 362019

SUMMARY

Aim. Conduct the analysis of modern literature on the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods. Analysis of literature in the last 5 years in E-library and PudMed systems.

Results. The leading role of parodontopathogenic microflora in the emergence of periodontitis is demonstrated. The data of studies confirming that the occurrence of inflammatory periodontal diseases is caused not only by the action of the microflora of the dental plaque as the main parodontopathogen but also by a number of local and general factors reducing the resistance of the whole organism and determining the prevalence and nature of the inflammation in the periodontium.

Conclusion. The etiology and pathogenesis of periodontal diseases are rather complex, diverse, and have not been fully disclosed to date. The researches in this field are conducted on the regular and the methods of diagnosis and treatment are improving.

Keywords: parodontium, etiology, pathogenesis, inflammatory diseases, dental plaque, odontogenic infection

Введение

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) – одни из наиболее широко распростра-

ненных и сложно поддающихся лечению патологий челюстно-лицевой области вследствие: во-первых, широкой распространенности среди

лиц не только пожилого возраста, но и молодого трудоспособного населения; во-вторых, потерей большого числа интактных зубов; в-третьих, появлением очагов хронической инфекции в связи с образованием десневых и пародонтальных карманов и их ролью в возникновении общесоматической патологии.

Среди ВЗП преобладают воспалительные и воспалительно-дистрофические, распространенность которых среди взрослого, трудоспособного населения в мире достигает 75% [1]. Данная нозология считается второй по распространенности болезнью челюстно-лицевой области после кариеса как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на значительные достижения в области пародонтологии и стоматологии, сохраняется высокая частота рецидивов пародонтита, отмечены короткие периоды ремиссии и нарастание тяжести патологических процессов в пародонте [2].

В структуре заболеваний пародонта наиболее распространенными формами патологии являются гингивит и пародонтит, в основе которых лежит воспаление – типовой патологический процесс, лежащий в основе изменений, происходящих в организме под воздействием пародонтопатогенов [3].

Заболевания пародонта могут возникнуть под воздействием как местных факторов (микроорганизмы зубной бляшки, травматическая окклюзия, чрезмерное потребление мягкой, переработанной пищи, изменение качественного и количественного состава слюны, некачественные пломбы, наличие ортодонтических и ортопедических конструкций в полости рта, аномальное прикрепление уздечек губ и языка, аномалии расположения зубов, мелкое преддверие полости рта, травмы), так и воздействия местных и общих факторов (нарушения режима питания, гиподинамия, соматическая патология, нарушения обмена веществ, иммунологические, гормональные, сосудистые и метаболические сдвиги, гипоксия и хроническая интоксикация) на фоне изменений реактивности организма [4, 5].

Состояние защитно-компенсаторных механизмов пародонтального комплекса и организма человека в целом определяет степень распространенности и интенсивность воспалительного процесса.

Открытым остается вопрос о том, существует ли основная причина заболевания пародонта или же оно возникает вследствие сочетанного воздействия на организм ряда факторов, вследствие чего пародонт теряет способность сохранять свою морфологическую целостность?

Цель исследования: провести анализ современной литературы, рассматривающей вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы

Анализ литературы за последние 5 лет в системах eLIBRARY.RU и PubMed.

Результаты и обсуждение

Рядом клинических, биохимических, микробиологических и эпидемиологических исследований доказано, что основным этиологическим фактором, оказывающим механическое, химическое и биологическое (микробы, токсины) действие является зубная бляшка – скопление микроорганизмов, которое характеризуется постоянным и быстрым ростом и прочным прикреплением к твердым тканям зубов [6, 7, 10].

Пародонтопатогенная микрофлора делится на две основные группы [7]. К первой относят микрофлору, играющую главенствующую роль в развитии воспаления. Представители этой группы *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans* и *Tanarella forsythia* отличаются выраженной вирулентностью, адгезией к тканям пародонта, подавление местных защитных реакций, деструктивным воздействием на ткани пародонта. Таким образом, эффекты возможны при выделении некоторых активных компонентов, которыми являются фимбрии, гингипаин и липополисахарид у *Porphyromonas gingivalis*, лейкотоксин *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, глико- и протеолитические ферменты, а также способности индуцировать апоптоз структур пародонта у *Tanarella forsythia*. Микроорганизмы второй группы играют второстепенную роль, характеризуются меньшей вирулентностью, но обладают выраженной способностью образовывать микробные ассоциации с представителями первой группы. Микробные эндотоксины легко проникают через тонкий эпителий зубодесневого прикрепления и при нарушении динамического равновесия «микробы – система местной защиты» вызывают каскад иммунопатологических реакций, результатом чего является развитие воспалительной деструкции в тканях пародонта [8].

Бактерии бляшки используют питательные вещества потребляемой человеком пищи для образования компонентов матрикса, в основном, легкоусваиваемые углеводы (сахароза, глюкоза), в меньшей степени – крахмал [9].

Бактерии бляшки синтезируют полисахариды – леваны и декстраны, обладающие хорошей адгезией к твердым тканям зубов. По мере роста бляшка проникает под десневой край, вызывая раздражение тканей пародонта, повреждение структурных элементов эпителия и развитие воспаления окружающих тканей. Скорость образования бляшки зависит от характера питания, гигиены полости рта, качественного и количественного состава слюны [9, 10].

Эндотоксины, выделяющиеся из грамотрицательных бактерий при их разрушении, являются высокотоксичными продуктами, активируют фактор XII (фактор Хагемана), что вызывает изменение системы свертывания крови; систему комплемента, приводят к феномену Шварцмана – локальному некрозу тканей, вызывают лейкопению, обладают цитотоксическим эффектом, стимулируют резорбцию кости [11].

Одним из компонентов клеточной стенки бактерий являются пептидогликаны, обладающие иммуносупрессорной активностью. Разрушение структурных компонентов пародонта происходит под воздействием бактериальных ферментов – гиалуронидаза, аминопептидаза, фосфотаза, фосфолипаза [12, 13, 14].

Активированные микроорганизмами бляшки моноциты и макрофаги выделяют каскад противовоспалительных цитокинов, сопровождающийся их дисбалансом. Наибольшее повреждающее действие на ткани пародонта оказывает интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухолей (ФНО- α), менее выраженным альтернативным эффектом является дисбаланс интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10), которые в норме сдерживают деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и подавляют остеопороз. [15, 16].

А.И. Сабирова считает: «ФНО- α участвует в процессах воспаления, способствует развитию иммунного ответа на внедрение инфекционного агента, ингибирует рост и размножение стафилококков, обладает способностью нейтрализовать бактериальные токсины грамотрицательных бактерий. Однако ФНО- α вызывает деструкцию тканей пародонта, вследствие увеличения секреции цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, повышает экспрессию межклеточных и сосудистых молекул адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1), участвующих в миграции лимфоцитов в очаг воспаления, пролиферации фибробластов и синовиоцитов, стимулирует образование матриксных металлопротеиназ (ферментов, разрушающих соединительную ткань) и угнетает синтез их ингибиторов, активирует остеокласты. ФНО- α – основной медиатор, определяющий развитие и прогрессирование воспаления в тканях пародонта». ФНО- α может обнаруживаться в зубодесневой жидкости на ранних этапах развития патологии пародонта, вследствие чего может служить её индикатором [17].

Окклюзионная травма. Во время приема пищи пародонтальный комплекс подвергается действию значительного жевательного давления, которое передается на все структурные компоненты пародонта – периодонт, альвеолярный отросток челюсти, контрфорсы челюсти, ВНЧС (височно-нижнечелюстной сустав). Пародонт приспособлен к восприятию такого жевательного давления: оно способствует улучшению крово- и лимфообращения, обеспечивая тем самым адекватную трофику и обмен веществ тканей пародонта. Если же такое жевательное давление отсутствует, то начинается атрофия тканей пародонта. Пародонт может практически без отрицательных последствий выдержать сильную недолговременную перегрузку, но более вредное воздействие оказывает слабая, но длительно действующая жевательная перегрузка, включающая защитно-компенсаторные изменения. Действие жевательного давления,

превышающего резервные возможности пародонта, нарушает целостность пародонтального комплекса (окклюзионная травма). Такую травматическую окклюзию называют первичной. Она возникает при наличии в полости рта нависающих краёв пломб и некачественных коронок, расположенных у десны кламмера бюгельного или пластиночного протезов, неправильно изготовленных ортопедических и ортодонтических конструкций [18, 19, 20]. Первичная травматическая окклюзия может возникнуть вследствие бруксизма, тонуса жевательной мускулатуры; при смещениях нижней челюсти вследствие потери зубов, неправильного протезирования. Первичная травматическая окклюзия является обратимым процессом, при устранении этиологического фактора целостность пародонта восстанавливается [21].

В.Н. Кулыгина (2014) считает: «Травмирование межзубных сосочков происходит при наличии кариозных полостей, особенно в пришеечной области. Высокая степень риска повреждений в пародонте возникает при аномалиях образований слизистой оболочки: аномалии прикрепления уздечки губ и языка, боковые тяжи, мелкое преддверие полости рта» [22].

Доказано, что при чрезмерной жевательной нагрузке в пародонте возникают нарушения микроциркуляции: гемorragии, тромбоз сосудов, ишемия, отек. В участках наибольшего давления возникает ишемия, сдавливается сосудисто-нервный пучок, питающий пульпу зуба, и она некротизируется [2, 21, 23].

Напротив, причиной заболеваний пародонта может стать и гипофункция (функциональная недостаточность), которая является результатом воздействия современной цивилизации. Атрофия тканей пародонта возникает в результате приема исключительно мягкой пищи, что лишает ткани адекватной жевательной нагрузки и способствует образованию большого количества мягких и твердых зубных отложений, которые, как известно, являются основными этиологическими факторами пародонтита, снижают резистентность тканей пародонта к внешним воздействиям [22].

Несанированная полость рта является комплексом повреждающих пародонт факторов вследствие наличия большого количества пораженных кариесом зубов и, соответственно, скопления значительного количества остатков пищи в кариозных полостях. Нарушение процесса самоочищения зубов вследствие приема тщательно переработанной пищи способствует еще большему накоплению в этих участках зубных отложений, и порочный патологический круг замыкается. Отрицательное воздействие на ткани пародонта оказывает кариес пришеечный и на контактах боковых зубов, вследствие отсутствия в этих участках точечного или линейного контактного пункта: пища во время акта жевания проталкивается вглубь

тканей, травмируя десну и другие ткани пародонта [4].

Вредные привычки (сосание или прикусывание посторонних предметов, языка, мягких тканей, курение) оказывают повреждающее действие на пародонт. Прикусывание инородных предметов создает окклюзионную травму определенного участка. Прикусывание щеки приводит к чрезмерному натяжению и отрыву от твердых тканей зубов прилежащего участка десны, где впоследствии накапливаются остатки пищи [22].

Одним из наиболее серьезных факторов риска возникновения болезней слизистой оболочки полости рта и пародонта является курение. У курильщиков пародонтит наблюдается на 50% чаще, чем у некурящих. Это происходит в результате снижения местного иммунитета: падает активность нейтрофильных гранулоцитов и фагоцитов, уменьшается количество защитных Т-клеток. Происходит также деградация структуры коллагена [24]. Орехова Л.Ю. считает: «Сочетание курения с генетическим дефектом поИЛ-1 α увеличивает частоту перехода гингивита в пародонтит в 3-7 раз, воздействие никотина изменяет состав поддесневой микрофлоры, угнетает защитные механизмы, способствующие элиминации пародонтопатогенов» [25].

Согласно данным современной литературы, немаловажную роль в возникновении патологии пародонта играют также и общие факторы, снижающие резистентность всего организма и местных тканей, создавая тем самым предрасположенность к возникновению пародонтита.

Иммунологические механизмы патогенеза генерализованного пародонтита. По мере прогрессирования пародонтита неспецифические факторы защиты приобретают разнонаправленный характер, зависящий от возраста пациента, характера и длительности течения заболевания. В начальной стадии заболевания постоянно увеличивается количество антител к микроорганизмам и патологически измененным тканям пародонта, снижаются местные факторы защиты, например, снижается образование лизоцима слюны [26].

В ходе клинического исследования обнаружено существенное ослабление специфических и неспецифических факторов местного иммунитета. Обозначена определенная роль Т- и В-лимфоцитов в развитии заболеваний пародонта [27].

У пациентов с пародонтитом обнаружено глубокое угнетение всех звеньев фагоцитарной функции нейтрофилов, более выраженное при быстро прогрессирующем пародонтите. У больных воспалительными заболеваниями пародонта в фагоцитозе бактерий принимает участие меньшее количество клеток, чем у здоровых людей. Способность сохранивших фагоцитарную активность нейтрофилов поглощать микроорганизмы снижена, а функция киллинга поглощенных микробов угнетена [28, 29].

Гуморальный ответ. В-лимфоциты являются важной составляющей в патогенезе пародонтита. М.А. Таубман доказал (1984): «У крыс с ВЗП отмечалось преобладание в тканях пародонта инфильтратов, содержащих большое количество В-лимфоцитов, и значительная резорбция альвеолярной кости. Предварительное введение крысам Т-лимфоцитов приводило к снижению интенсивности процесса резорбции костной ткани. На основании этого авторами сделан вывод, что прогрессирование генерализованного пародонтита связано с поражениями, при которых доминируют В-лимфоциты. В воспалительных инфильтратах тканей десны отмечается значительное количество плазмоцитов, содержащих IgG, IgA, IgM, IgE. Взаимодействие комплекса антиген — антитело и микроорганизмов происходит при активации системы комплемента» [30].

Гиповитаминоз. Дефицит витаминов С, В, А, Е, Д – также является одним из факторов риска развития заболеваний. Дефицит витамина С приводит к нарушению процессов синтеза коллагеновых волокон, ткани разрыхляются, повышается проницаемость межклеточного матрикса и капилляров, замедляется остеогенез, снижается резистентность к инфекциям. Гиповитаминоз А приводит к снижению барьерной функции десны. Усиление пероксидного окисления липидов, образование пародонтальных карманов, атрофия костной ткани, изменение микроциркуляции пародонта происходит при недостатке витамина Е. Дефицит витамина Д проявляется у детей остеопорозом, а у взрослых остеомаляцией [31].

Эндокринные нарушения. На состояние пародонта также влияют эндокринные факторы (дисбаланс гормонов поджелудочной, щитовидной, паращитовидной, половых желез, гипоталамуса и др.).

Частота встречаемости заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом очень высока и достигает 87%. Пародонтит у больных сахарным диабетом характеризуется агрессивным затяжным рецидивирующим течением, морфология его уникальна, значительно отличающаяся от ВЗП у лиц без сахарного диабета. От длительности нарушений углеводного обмена зависит частота и тяжесть воспалительного процесса в пародонте [32]. Согласно литературным данным, повышение концентрации глюкозы в зубодесневой жидкости, слюне, снижение саливации могут нарушать микробиоценоз полости рта, повышая процесс неферментативного гликозилирования белков [33]. Происходит снижение иммунной реактивности организма. В патогенезе основная роль отводится нарушениям в микроциркуляторном русле пародонта: просвет сосудов сохраняется, но поражается сама сосудистая стенка. При этом первично плазматическому поражается базальная мембрана микроциркуляторного русла, а далее склероз и гиалиноз сосудистой стенки. Микроциркуляторные

изменения при сахарном диабете первичны [34, 35].

Нарушения обмена веществ. При ВЗП снижается энергетический обмен, что тесно взаимосвязано с характером питания (сбалансированность, белковая полноценность, микроэлементный состав, витаминная обеспеченность и др.) [4, 36].

Многочисленными исследованиями выявлено, что при пародонтите нарушаются все виды обмена (белковый, жировой, углеводный), состав микроэлементов, появляются ферментативные сдвиги, гиперхолестеринемия [36].

К значительным изменениям сосудов пародонта, нарушению обменных процессов в тканях пародонта приводит гипоксия [37].

При заболеваниях крови в тканях пародонта появляются кровоточивость, последующая гиперплазия десен, резорбция остеопорозальвеолярных отростков челюстей, наиболее выраженные при лейкозах и лейкомиях, реже – анемиях и нейтропениях. Снижается фибринозная активность и фибринолиз [3].

В последние годы особого внимания в патогенезе генерализованного пародонтита заслуживает **нарушение перекисного окисления липидов** (ПОЛ). Изменения микроциркуляции обусловлено дисбалансом в системе «ПОЛ – антиоксиданты», проявляющимся накоплением первичных и вторичных продуктов липопероксидации, а также промежуточных продуктов ПОЛ. Установленные нарушения ПОЛ приводят к повреждению биомембран клеток, нарушению тканевого дыхания, торможению гидроксипептидов в эндотелиальной сети, подавлению синтеза простагландинов и простаглицлинов, что ведет к спазму сосудистой стенки и гипоксии тканей пародонта [38].

Высокой частотой и тяжелым течением заболеваний пародонта характеризуются **ВИЧ-инфицированные лица**, особенно на стадии СПИД-ассоциированного синдрома, воспалительный процесс быстро прогрессирует и переходит на костные структуры, вызывая некроз межзубных сосочков. Поэтому иммунодефицит, вызываемый ВИЧ-инфицированием, относят к факторам риска заболеваний пародонта [36].

В патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет место и воспаление в пародонте, приводящее к нарушению микроциркуляции в десне и костных структурах [39, 40]. Доказано, что пародонтит встречается и при атеросклерозе [41].

Воспалительные заболевания пародонта часто являются одним из симптомов болезней желудочно-кишечного тракта [42, 43].

Одним из факторов риска развития ВЗП является хронический стресс. В стрессовом состоянии меняются характер, привычки людей, увеличивается потребление табака, алкоголя, лекарственных препаратов, появляются расстройства сна,

питания, ухудшается гигиена полости рта. Стресс вызывает нейро-сосудистые расстройства системного характера, в т.ч. и в челюстно-лицевой области, провоцируя воспаление и повреждение тканей десны и альвеолы. В результате снижается сопротивляемость микроорганизмам полости рта и запускаются воспалительные процессы в пародонте [44, 45, 46, 47].

Хроническая почечная недостаточность нарушает обмен кальция; появляется остеопороз, в том числе верхней и нижней челюсти [48].

К ВЗП имеется и генетическая предрасположенность, что доказано сходным течением заболевания у близнецов. Заболевания пародонтального комплекса встречаются при синдроме Дауна, Папийона-Лефевра, Олбрайта [49, 50].

Острый катаральный гингивит часто возникает как один из симптомов острого или хронического заболевания вирусной и бактериальной природы [36].

Заключение

Этиология и патогенез заболеваний пародонта довольно сложны, многокомпонентны и до настоящего времени полностью не раскрыты. Среди факторов, влияющих на возникновение и скорость прогрессирования болезней пародонта – дефекты функции полиморфно-ядерных лейкоцитов, недостаточные иммунологические реакции, вредные привычки, различные системные заболевания (желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринопатии), т.о. пародонтит находится в тесной связи с соматической патологией. Патогенное действие одонтогенного очага обусловлено тем, что он является постоянным источником микробов, угнетает иммунную систему человека. Хронические очаги инфекции в полости рта вносят существенный вклад в развитие иммунологического дисбаланса, увеличивается число вновь возникающих инфекционных очагов, происходит их хронизация.

Разработка эффективных способов лечения становится не только актуальной задачей стоматологии, но и государственной задачей с целью повышения уровня здоровья населения. Важность проблемы определяется неуклонным ростом заболеваемости, затрудненностью ранней диагностики вследствие отсутствия выраженных клинических признаков на ранних этапах заболевания, рецидивирующим течением, трудностями в достижении стойкой ремиссии, взаимосвязью с общим состоянием организма человека.

Хронический одонтогенный очаг инфекции должен своевременно диагностироваться и подвергаться этиотропной и патогенетической терапии для предотвращения хронической сенсibilизации организма. Преимущественно хроническое течение ВЗП, тенденция к частым обострениям диктуют необходимость длительного активного наблюдения, поэтому после окончания курса лече-

ния пациента берут на диспансерное наблюдение. Правильно организованная система диспансерного наблюдения больных с ВЗП позволяет добиться стойкой ремиссии, обеспечить функциональную целостность зубочелюстной системы, устранить очаги хронической инфекции. Для комплексного лечения пациентов с патологией пародонта требуется участие стоматологов всех профилей (терапевта, хирурга, ортопеда, детского стоматолога) и врачей других специальностей.

Представленные данные подтверждают актуальность научных исследований вопросов этиологии и патогенеза пародонтита, новые знания о которых позволят повысить эффективность лечения и профилактики этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015; 15(7): 152-155. [Subanova A.A. Osobennosti jepidemiologii i patogeneza zabolevanij patodonta (obzor literatury). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta*. 2015; 15(7): 152-155. (In Russ.)]
2. Muhvić-Urek M., Tomac-Stojmenović M., Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(25): 5655-5667. DOI: 10.3748/wjg.v22.i25.5655. Review.
3. Алиева М.С., Расулов И.М., Магомедов М.А., Мейланова Р.Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2013; 1(22): 25-29. [Alieva M.S., Rasulov I.M., Magomedov M.A., Mejlanova R.D. Sovremennye aspekty jetiologii i patogeneza parodontita. *Izvestija Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogičeskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki*. 2013; 1(22): 25-29. (In Russ.)].
4. Цепов Л.М., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы). *Пародонтология*. 2014; 19(3): 3-6. [Серов Л.М., Серова Е.Л., Серов А.Л. *Parodontit: lokal'nyj ochag ser'eznyh problem (obzor literatury)*. *Parodontologija*. 2014; 19. (3): 3-6. (In Russ.)].
5. Цепов Л.М., Голева Н.А., Нестерова М.М. Хронический генерализованный пародонтит: от патогенеза к лечению. *Дентал Юг*. 2010; 9: 32-34. [Серов Л.М., Goleva N.A., Nesterova M.M. Hroničeskij generalizovannyj parodontit: ot patogeneza k lečeniju. *Dental Jug*. 2010; 9: 32-34. (In Russ.)].
6. Цепов Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2009; 1: 7-12. [Серов Л.М. Rol' mikroflory v vznikovenii vospalitel'nyh zabolevanij parodonta. *Parodontologija*. 2009; 1: 7-12. (In Russ.)].
7. Баяхметова А.А., Екешева А.А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярно-генетическим методом. *Наука и Мир*. 2016; 3(31): 73-76. [Bajahmetova A.A., Ekeshcheva A.A. Issledovanie parodontopatogennoj mikroflory parodontal'nyh karmanov pri parodontite molekularno-geneticheskim metodom. *Nauka i Mir*. 2016; 3(31): 73-76. (In Russ.)].
8. Jun H.K., Jung Y.J., Choi B.K. Treponemadenticola, Porphyromonasgingivalis, and Tannerella forsythia induce cell death and release of endogenous danger signals. *Arch Oral Biol*. 2017; 73:72-78. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.09.010.
9. Грудянов А.И. Макеева М.К., Пятигорская Н.В. Современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению эндодонто-пародонтальных поражений. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 8: 34-36. [Grudjanov A.I. Makeeva M.K., Pjatigorskaja N.V. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii, patogeneze i podhodah k lečeniju jendodonto-parodontal'nyh porazhenij. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013; 8: 34-36. (In Russ.)].
10. Sommakia S., Baker O.J. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases. *Oral Dis*. 2017; 23(5): 576-597. DOI: 10.1111/odi.12544.
11. De Iulius V., Ursi S., Di Tommaso L.M., Caruso M., Marino A., Ercole S., Caputi S., Sinjari B., Festa F., Macri M., Martinotti S., Vitullo G., Toniato E.J. Comparative molecular analysis of bacterial species associated with periodontal disease. *Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2016; 30(4): 1209-1215.
12. Foey A.D., Habil N., Al-Shaghдали K., Crean S. Porphyromonasgingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10. *Arch. Oral Biol*. 2017; 73: 282-288. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.029.
13. Ашуров Г.Г. Джураева Ш.Ф., Каримов Б.М.К. вопросу о прогрессировании деструктивных явлений в альвеолярном отростке у пациентов с соматическими заболеваниями. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016; 2: 25-28. [Ashurov G.G. Dzhuraeva Sh.F., Karimov B.M.K. voprosu o progressirovanii destruktivnyh javlenij v al'veoljarnom otrostke u pacientov s somaticheskimi zabolevanijami. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2016; 2: 25-28. (In Russ.)].
14. Казанцев А.В., Суетенков Д.Е. Гендерные особенности агрегационных свойств тромбоцитов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2014; 19(1): 7-12. [Kazancev A.V., Suetenkov D.E. Gendernye osobennosti agregacionnyh svojstv trombocitov u bol'nyh s hroničeskim generalizovannyj parodontitom. *Parodontologija*. 2014; 19(1): 7-12. (In Russ.)].
15. Сабирова А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2016; 16(7): 102-105. [Sabirova A.I. Citokinovyj status u bol'nyh generalizovannyj parodontitom i metabolicheskim sindromom. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta*. 2016; 16(7): 102-105. (In Russ.)].
16. Ma N., Yang D., Okamura H., Teramachi J., Hasegawa T., Qiu L., Haneji T. Involvement of interleukin-23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis. *Mol. Med. Rep*. 2017; 15(2): 559-566. DOI: 10.3892/mmr.2016.6041.
17. Gilbert G., He X., Farmer P. et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/ AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J. Biol. Chem*. 2002; 277(4): 2695-2701.
18. Гожая Л.Д. Роль травмы металлическими зубными протезами в патогенезе пародонтита. *Пародонтология*. 2012; 3: 12-15. [Gozhaja L.D. Rol' travmy metallicheskim zubnymi protezami v patogeneze parodontita. *Parodontologija*. 2012; 3: 12-15. (In Russ.)].
19. Янушевич О.О., Рунова Г.С., Гончаренко А.Д. Влияние окклюзионной травмы на развитие заболеваний пародонта. *Российская стоматология*. 2009; 3: 16-19. [Janushevich O.O.,

- Runova G.S., Goncharenko A.D. Vlijanie okkluzionnoj travmy na razvitie zabojevanij parodontata. *Rossijskaja stomatologija*. 2009; 3: 16-19. (In Russ.).
20. Kirschneck C., Fanghänel J., Wahlmann U., Wolf M., Roldán J.C., Proff P. Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model. *Ann. Anat.* 2017; 210: 32-43. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.10.004.
21. Шафеев И.Р., Булгакова А.И., Валеев И.В., Зубаирова Г.Ш. Исследование местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 2(62): 23-26. [Shafeev I.R., Bulgakova A.I., Valeev I.V., Zubairova G.Sh. Issledovanie mestnogo immuniteta polosti rta u pacientov s nes#emnymi jestetichesкими ortopedichesкими konstrukcijami i vospalitel'nymi zabojevanijami parodontata. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2016; 2(62): 23-26. (In Russ.).]
22. Аверьянов С.В., Зубарева А.В. Взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пародонта. *Проблемы стоматологии*. 2015; 2(11): 46. [Aver'janov S.V., Zubareva A.V. Vzaimosvjaz' mezhdz zubocheljustnymi anomalijami i zabojevanijami parodontata. *Problemy stomatologii*. 2015; 2(11): 46. (In Russ.).]
23. Ionel A., Lucaci O., Tăbăran F., Berce C., Toader S., Hurubeanu L., Bondor C., Câmpian R.S. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response. *Histol.Histopathol.* 2017; 32(4): 379-384. DOI: 10.14670/HH-11-803.
24. Грудянов А.И., Кемулария И.В. Изменение регионарного кровотока при пародонтите различной степени под влиянием курения сигарет (предварительное сообщение). *Пародонтология*. 2010; 4(57): 12-15. [Grudjanov A.I., Kemularija I.V. Izmnenenie regionarnogo krovotoka pri parodontite razlichnoj stepeni pod vlijaniem kurenija sigaret (predvaritel'noe soobshhenie). *Parodontologija*. 2010; 4(57): 12-15. (In Russ.).]
25. Орехова Л.Ю., Осипова М.В. Прогнозирование состояния пародонта у курильщиков. *Пародонтология*. 2012; 1: 42-46. [Orehova L.Ju., M.V. Osipova Prognozirovanie sostojanie parodontata u kuril'shnikov. *Parodontologija*. 2012; 1: 42-46. (In Russ.).]
26. Баяхметова А.А., Екешева А.А., Медетбекова А.А. Информативность общего анализа крови у больных с пародонтитом. *Путь науки*. 2016; 4(26): 140-143. [Bajahmetova A.A., Ekeshева A.A., Medetbekova A.A. Informativnost' obshhego analiza krovi u bol'nyh s parodontitom. *Put' nauki*. 2016; 4(26): 140-143. (In Russ.).]
27. Руманова А.И., Жданова Е.В., Корнеева М.В. Характеристика лейкограммы крови десны при генерализованном пародонтите. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 4: 40-43. [Rumanova A.I., Zhdanova E.V., Korneeva M.V. Harakteristika lejkoqrammy krovi desny pri generalizovannom parodontite. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 4: 40-43. (In Russ.).]
28. Al-Rasheed A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis. *Saudi Dent J.* 2012; 24(1): 17-21.
29. Kaur G., Mohindra K., Singla S. Autoimmunity-Basics and link with periodontal disease. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(1): 64-71. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.013.
30. Taubman M.A., Yoshie H., Ebersole J.L., Smith D.J., Olson C.L. Host response in experimental periodontal diseases. *J.Periodont. Res.* 1984; 63: 455-459.
31. Курманалина М.А., Ураз Р.М. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматической патологии. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2015; 3(47): 19-23. [Kurmanalina M.A., Uraz R.M. Vzaimosvjaz' vospalitel'nyh zabojevanij parodontata i obshhesomaticheskoj patologii. *Medicinskij zhurnal Zapadnogo Kazahstana*. 2015; 3(47): 19-23. (In Russ.).]
32. Anwar N., Zaman N., Nimmi N., Chowdhury T.A., Khan M.H. Factors Associated with Periodontal Disease in Pregnant Diabetic Women. *Mymensingh Med. J.* 2016; 25(2): 289-295.
33. Лянова Д.К., Лянова Т.К. Характеристика параметров воспалительных цитокинов в процессе развития пародонтита на фоне сахарного диабета. *Евразийское Научное Объединение*. 2017; 2(24): 72-76. [L'janova D.K., L'janova T.K. Harakteristika parametrov vospalitel'nyh citokinov v processe razvitija parodontita na fone saharного diabeta. *EvrAzijskoe Nauchnoe ob'edinenie*. 2017; 2(24): 72-76. (In Russ.).]
34. Corlan Puşcu D., Ciuluvică R.C., Anghel A., Mălăeşcu G.D., Ciurşaş A.N., Popa G.V., AgopForna D., Busuioc C.J., Siloşi I. Periodontal disease in diabetic patients - clinical and histopathological aspects. *Rom. J.MorpholEmbryol.* 2016; 57(4): 1323-1329.
35. Talbert J., Elter J., Jared H.L., Offenbacher S., Southerland J., Wilder R.S. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J.Dent.Hyg.* 2016; 80(2): 7.
36. Сутаева Т.Р., Минкаилова С.Р., Багатаева П.Р., Магомедова Л.М. Пародонтит и соматические заболевания. *Стоматология большого Урала на рубеже веков*. 2015: 104-108. [Sutaeva T.R., Minkailova S.R., Bagataeva P.R., Magomedova L.M. Parodontit i somaticheskie zabojevanija. *Stomatologija bol'shogo Urala na rubezhe vekov*. 2015: 104-108. (In Russ.).]
37. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Кириченко П.Ю. «Очаговая инфекция» – фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015; 3(51): 7-16. [Fisun A.Ja., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Kirichenko P.Ju. «Ochagovaja infekcija» – faktor riska ili patogeneticheska-ja osnova vzniknovenija zabojevanij sistemy krovoobrashhenija. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2015; 3 (51): 7-16. (In Russ.).]
38. Парахонский А.П., Перова Н.Ю. Роль цитокинов в патогенезе пародонтита. *Естественно-гуманитарные исследования*. 2015; 7(1): 75-81. [Parahonskij A.P., Perova N.Ju. Rol' citokinov v patogeneze parodontita. *Estestvenno-gumantarnye issledovanija*. 2015; 7 (1): 75-81. (In Russ.).]
39. Есипова А.А., Вилова Т.В. Хронические воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей европейского севера. *Врач-аспирант*. 2016; 3(1): 170-177. [Esipova A.A., Vilova T.V. Hronicheskie vospalitel'nye zabojevanija parodontata kak faktor riska razvitija serdechno-sosudistyh zabojevanij u zhitelej evropejskogo severa. *Vrach-aspirant*. 2016; 3(1): 170-177. (In Russ.).]
40. Chopra R., Patil S.R., Mathur S. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(1): 74-79.
41. Chukkappalli S.S., Easwaran M., Rivera-Kweh M.F., Velsko I.M., Ambadapadi S., Dai J., Larjava H., Lucas A.R., Kesavalu L. Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of

periodontal disease and atherosclerosis in LDLRnull mice. *Pathog. Dis.* 2017; 75(1): 98-97. DOI: 10.1093/femspd/ftx003].

42. Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., Токмакова Е.В., Башкова Л.В. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1-7: 1397-1400. [Osipova Ju.L., Bulkina N.V., Tokmakova E.V., Bashkova L.V. Patogeneticheskaja vzaimosvjaz' vospalitel'nyh zabolevanij parodonta s gastroezofageal'noj refljusknoj bolezn'ju. *Fundamental'nye issledovanija.* 2015; 1-7: 1397-1400. (In Russ.)].

43. Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., Тютюк С.Ю. Состояние тканей полости рта у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Институт стоматологии.* 2012; 1(54): 88-89. [Cimbalistov A.V., Robakidze N.S., Tjutjuk S.Ju. Sostojanie tkanej polosti rta u bol'nyh s hronicheskimi vospalitel'nymi zabolevanijami kishechnika. *Institut stomatologii.* 2012; 1(54): 88-89. (In Russ.)].

44. Антонова И.Н. Роль нарушений психологической адаптации в патогенезе хронических воспалительных заболеваний пародонта у спортсменов. *Институт стоматологии.* 2008; 39: 38-43. [Antonova I.N. Rol' narushenij psihologicheskoy adaptacii v patogeneze hronicheskix vospalitel'nyh zabolevanij parodonta u sportsmenov. *Institut stomatologii.* 2008; 39: 38-43. (In Russ.)].

45. Гожа И.Н. Риск развития заболеваний пародонта при наличии хронических социальных стрессов у клинически здоровых лиц. *Пародонтология.* 2012; 1: 21-25. [Gozhaja I.N. Risk razvitija zabolevanij parodonta pri nalichii hronicheskix social'nyh stressov u klinicheskix zdorovyh lic. *Parodontologija.* 2012; 1: 21-25. (In Russ.)].

46. Макеева И.М., Булгаков В.С., Никольская И.А. Влияние

психоэмоционального состояния пациента на течение заболевания пародонта. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2008; 1: 140-141. [Makeeva I.M., Bulgakov V.S., Nikol'skaja I.A. Vlijanie psihojemocional'nogo sostojanija pacienta na techenie zabolevanija parodonta. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2008; 1: 140-141. (In Russ.)].

47. Lu H., Xu M., Wang F., Liu S., Gu J., Lin S., Zhao L. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor-signaling. *Experimental & Molecular Medicine.* 2016; 48(3): 223-226. DOI:10.1038/emm.2015.127.

48. Намханов В.В., Будаев Б.А., Писаревский Ю.Л. Состояние пародонта в зависимости от потери минеральной плотности костной ткани человек. Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. 2016: 203. [Namhanov V.V., Budaev B.A., Pisarevskij Ju.L. Sostojanie parodonta v zavisimosti ot poteri mineral'noj plotnosti kostnoj tkani chelovek. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitija stomatologii v uslovijah severa. 2016: 203. (In Russ.)].

49. Капранова В.В., Асадов Р.И., Дорохова В.Д. Роль генетических полиморфизмов в развитии пародонтита. *Научный альманах.* 2017; 2-3(28): 347-350. [Kapranova V.V., Asadov R.I., Dorohova V.D. Rol' geneticheskix polimorfizmov v razvitii parodontita. *Nauchnyj al'manah.* 2017; 2-3(28): 347-350. (In Russ.)].

50. Razzouk S. Regulatory elements and genetic variations in periodontal diseases. *Arch Oral Biol.* 2016; 72: 106-115. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.015.

Поступила / Received 28.07.2017

Принята в печать / Accepted 09.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Дзампаева Жанна Валерьевна; тел.: +7 (988) 876-88-20; e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru; Россия, 365048, г. Владикавказ, ул. Гадиева, д. 58, кв. 22.

Corresponding author: Zhanna V. Dzampaeva; tel.: +7(988)876-88-20; e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru; 58, Gadieva str., Vladikavkaz, Russia, 362048.

Е. В. ИЖНИНА^{1,2}, Е. В. КОЧУРОВА², К. Г. СЕФЕРЯН¹

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, Москва, Россия, 119991

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести обзор литературы о влиянии комбинированного противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) орофарингеальной зоны (ОФЗ).

Материалы и методы. Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Результаты. Состояние органов и тканей ОФЗ у пациентов со ЗНО на этапах противоопухолевого лечения характеризуется взаимосвязью между применяемой терапией и общесоматическим состоянием организма.

Заключение. Комбинированное лечение ЗНО ОФЗ проявляется рядом непосредственных, ранних и отсроченных реакций и повреждений, что необходимо контролировать на каждом этапе противоопухолевого лечения для повышения качества последующей стоматологической реабилитации данной категории пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, челюстно-лицевая область, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Сеферян К.Г. Влияние противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 111-119. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-111-119

For citation: Izhnina E.V., Kochurova E.V., Seferyan K.G. Changes of dental status in patients with malignant tumor of oropharyngeal region during antitumor treatment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 111-119. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-111-119

E. V. IZHNIINA^{1,2}, E. V. KOCHUROVA², K. G. SEFERYAN¹

CHANGES OF DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMOR OF OROPHARYNGEAL REGION DURING ANTITUMOR TREATMENT

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

²Federal State Autonomic Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Trubeckaya str., 8-2, Moscow, Russia, 119991

ABSTRACT

Aim. A review of the literature on the effect of the antitumor treatment on the dental status of patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region.

Materials and methods. A study of Russian and foreign literature of recent years in the databases of RSCI, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Results. The condition of the organs and tissues of the oropharyngeal region in patients with malignant neoplasms during the antitumor treatment depends on the therapy used and the general state of body.

Conclusion. Combined treatment of malignant neoplasms of the oropharyngeal region causes immediate, early, delayed damage and reactions, which is necessary to control at each stage of the antitumor treatment to improve quality of the subsequent prosthetic rehabilitation of patients.

Keywords: malignant neoplasm, maxillofacial region, antitumor therapy

Введение

Состояние органов и тканей орофарингеальной зоны (ОФЗ) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) на этапах противоопухолевого лечения характеризуется взаимосвязью между применяемыми методами терапии и общесоматическим состоянием организма [1]. Комбинированное противоопухолевое лечение наряду с пользой вызывает негативные реакции и повреждения как локального, так и системного характера [2], что необходимо контролировать при планировании последующей стоматологической реабилитации данной категории пациентов с целью профилактики и лечения осложнений, а также оптимизации стандартных методик ортопедического лечения с помощью протетических конструкций, восполняющих основные функции челюстно-лицевой области (ЧЛО).

Материалы и методы

Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed об основном влиянии комбинированного противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со ЗНО ОФЗ.

Результаты и обсуждение

В зависимости от методики противоопухолевого лечения различают влияния на стоматологический статус пациентов со ЗНО ОФЗ хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевого лечения. По локализации выделяют местные и общие влияния, по характеру возникновения различают непосредственные реакции (возникающие сразу), в ранние сроки (до 3 месяцев) и отдаленные (более 3 месяцев) [3, 4].

Влияние хирургического лечения на стоматологический статус

Развитие современных технологий позволяет осуществлять хирургическое лечение пациентов со ЗНО ОФЗ с наименьшими нарушениями функционального состояния челюстно-лицевой области (ЧЛО), решая задачи снижения рецидивирования заболеваний и сохраняя удовлетворительный косметический результат [5]. Наряду с этим, хирургическое лечение обширных новообразований часто приводит к образованию дефектов ЧЛО, которые даже после реконструктивно-восстановительного лечения сложно, а порой и невозможно, устранить, поскольку вмешательства неизбежно ведут к нарушению целостности тканей и жизненно важных функций ЧЛО, что нередко сопровождается осложнениями в виде рубцов, способствующих смещению отломков, структурными изменениями в костно-мышечном аппарате области головы и шеи [6].

К повреждениям ОФЗ после хирургического вмешательства относят: нарушение функций дыхания, глотания, речи, жевания и приема пищи,

тризм жевательной мускулатуры, воспалительные и рубцовые контрактуры челюстей, ограничение открывания полости рта, микростомию, нарушения слуха, зрения, слюноотделения и чувствительности в полости рта [7, 8, 9].

Влияние лучевого лечения на стоматологический статус

Технологии проведения современных методов лучевого лечения решают основную задачу радиационной онкологии – подбор оптимального баланса между максимально эффективным действием облучения и минимизацией риска осложнений, как ранних, так и поздних [10], повышая качество жизни пациентов, перенесших радиотерапию.

Общее влияние лучевого лечения связано с нарушениями метаболизма, иммунологического статуса, регионарной гемодинамики, микроциркулярного гемостаза, интоксикации, тромбозомболии легочной артерии, острых нарушений мозгового кровообращения [11].

Отмечают местные проявления в виде параканкрозных воспалительных инфильтратов, гнойных процессов, свищей, перихондритов, аррозий магистральных капилляров, увеличения проницаемости и снижения перфузии сосудов, нарушения транскапиллярного обмена в тканях пародонта, процессов деминерализации эмали зубов [12], разрушающего воздействия на остециты костных структур и фибробласты мягких тканей, что в последствии приводит к образованию секвестров и фиброзу соответственно (рис. 1).

К непосредственным реакциям ЧЛО после лучевой терапии относят острые кожные реакции, к ранним осложнениям - радиоэпителииты и хронические кожные реакции, к поздним - ксеростомию, лучевой кариес, извращение вкуса, тризм мышечной мускулатуры, воспалительно-деструктивные процессы в пародонте, остеорадионекроз челюстей [13], перихондрит, нарушение слуха и/или зрения, фиброз мышечной ткани, радиоиндуцированные опухоли, нарушение глотания [14]. В некоторых случаях состояние пациентов отягощается за счет присоединения инфекции.

Проведение дистанционной лучевой терапии в ЧЛО приводит к нарушению функции слюнных желез и выражается качественными и количественными изменениями состава слюны, ее свойств, скорости секреции, способствующих образованию мягких и твердых зубных отложений [6].

В результате распада и выведения слюнной железой клеточных структур ротовой жидкости увеличивается ее вязкость и повышается кислотность ($pH \leq 5$) [15], что приводит к потере способности железы секретировать слюну, характеризующейся снижением или резким угнетением слюноотделения и развитием ксеростомии [16]. При суммарной дозе облучения более 30 Гр проявления ксеростомии являются необратимыми [13].

Слюна оказывает влияние на рост, минерализацию, реминерализацию тканей зубов. Белки

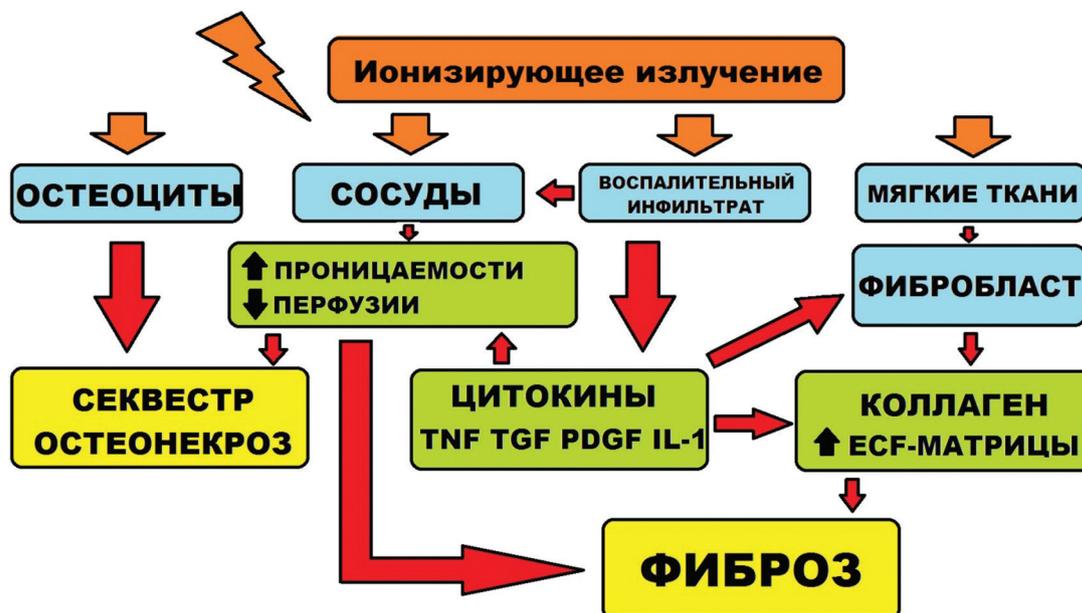


Рис. 1. Схематичное изображение механизма радиоиндуцированного повреждения тканей.
Fig. 1. The mechanism of the radio-induced tissue damage.

слюны способны связываться с Са, особенно при снижении рН, играя роль в процессе деминерализации эмали зубов [17]. При нарушении связи с белком Са осаждается на поверхности зуба, образуя наддесневой зубной камень, содержащий аминокислоты, моносахариды, фосфолипиды, ферменты, продукты распада лейкоцитов и эпителиальных клеток. Подкисление усиливает ненасыщенность слюны Са и Р, а эмаль подвергается деминерализации. При снижении рН до 6.2 слюна становится недонасыщенной Са и неорганическим фосфатом и превращается в деминерализующую. Слюна околоушных слюнных желез обладает большим минерализующим действием на зубы, чем слюна смешанных и слизистых желез. Поэтому при повреждении околоушных слюнных желез во время проведения лучевой терапии онкологических заболеваний ЧЛО наблюдается выраженная деминерализация твердых тканей зубов [6, 18].

Лучевой кариес относится к поздним осложнениям радиотерапии и сопровождается рецессией десны, обнажением корней зубов, появлением пигментных пятен на эмали. Происходит быстрое прогрессирование и стирание режущих краев резцов и клыков и жевательных поверхностей моляров и премоляров. Поверхность зубов разрушается, кариозный процесс распространяется вглубь, что сопровождается вскрытием полости зуба [19]. Отмечают выраженное нарушение микроциркуляции в пульпе зуба, дистрофические изменения в слое одонтобластов, уменьшение клеточного состава [5].

Учитывая, что лучевому воздействию подвергается эпителий и подслизистая основа, для обозначения лучевых реакций со стороны слизистой

оболочки полости рта используют термин «радиоэпителиит» [3]. Радиоэпителиит – поражение слизистых оболочек полости рта, возникающее в результате воздействия ионизирующего излучения.

По тяжести клинических проявлений различают катаральный и эрозивный радиоэпителиит. Катаральная форма характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки. При облучении опухлей полости рта наблюдается сухость слизистой оболочки, чувство жжения во рту, потеря вкусовых ощущений; при облучении пищевода и глотки – болезненность при глотании [12].

Эрозивный радиоэпителиит – раннее осложнение лучевой терапии, сопровождающееся отторжением эпителия на фоне отека и гиперемии слизистой оболочки. Исходом является атрофия слизистой оболочки и подслизистой ее основы с нарушением местного кровообращения, на фоне которых могут возникать поздние лучевые осложнения язвенного характера [20].

Патогенез радиоэпителиита связан с повреждением клеточных элементов эпителия вследствие нарушения кровообращения и лимфообращения, а также трансмембранного обмена веществ и присоединения вторичной инфекции [13].

По данным Европейского общества медицинских онкологов (2010) частота развития радиоэпителиитов III-IV степеней, характеризующихся выраженной эритемой, изъязвлениями слизистой оболочки полости рта, невозможностью приема пищи, по шкале ВОЗ достигает 85% среди пациентов, получающих высокодозную лучевую терапию в области головы и шеи. Радиоэпителиит полости рта имеют все пациенты, получившие химиолучевое лечение [20].

Дисбиотические изменения, острые края зубов

и функционально-неполноценные несъемные ортопедические конструкции, отсутствие адекватного гигиенического ухода за полостью рта, гальванический синдром относят к факторам, отягощающим течение радиопителита [6, 15].

В связи с высокой радиочувствительностью костной ткани у пациентов со ЗНО ОФЗ наблюдаются осложнения в виде остеорадионекроза челюстей [13]. Частота лучевого остео-некроза значительно варьирует среди исследований российских и зарубежных авторов и составляет от 1% до 40% среди пациентов, получающих химиолучевое лечение в области головы и шеи [1, 10]. По данным университета Флориды количество тяжелых костных осложнений после лучевой терапии у пациентов с первичным очагом в области дна полости рта возникли у 5%, в языке – у 6%, у основания языка – 1%, в области мягкого неба – 2% [21].

Согласно теории 3 «Г», сформулированной Марксом в 1983 году, облученная кость нижней челюсти вместе с надкостницей и покрывающими мягкими тканями подвергаются гиперемии, тканевой гипоксии, гиповаскуляризации, воспалению и развитию эндартериита, что неизбежно приводит к развитию тромбоза, клеточной смерти и фиброзу, отторжению тканей, снижению скорости заживления раневой поверхности [5, 11].

Противоположная теория патогенеза остео-радионекроза, сформулированная Дамбреном в 1993 году – теория 2 «И», характеризуется проявлением ишемии и инфекции, когда на фоне гиповаскуляризации тканей происходит присоединение инфекционного фактора, например одонтогенного [19].

Причиной значительного количества проявления некроза челюстей служит применение брахитерапии. Дистанционная лучевая терапия сокращает дозу облучения кости нижней челюсти только, если она не является объектом лечения.

Факторами, влияющими на развитие лучевого остео-некроза, в 55% случаев является удаление зубов, оперативное вмешательство служило причиной в 14%, и в 29% возникновение патологии явилось спонтанным [7, 19].

Причиной возникновения некроза челюстей также может служить инфицирование из распадающейся опухоли, поэтому развитие остео-радионекроза возможно и на беззубых челюстях. Процесс характеризуется вялым течением воспалительной реакции, сопровождающейся деструкцией и некрозом костной ткани.

Частота развития остео-радионекроза тела нижней челюсти наблюдается в 86%, область угла нижней челюсти подвергается разрушению в 12% случаев и лишь в 2% возникают изменения в подбородочной области [13, 20].

Влияние химиотерапевтического лечения на стоматологический статус

Задачи современного лечения с помощью химиопрепаратов направлены на минимизацию ток-

сичности при максимальной интенсивности и на индивидуализацию лечения [14, 21].

Основу работы большинства химиотерапевтических лекарственных средств составляет их способность останавливать важнейшие биологические процессы в клетках. Они воздействуют на клетки в различные стадии клеточного цикла, останавливая процессы деления и роста (рис. 2). Важнейшими факторами развития осложнений в ЧЛО является зависимость от разовых и суммарных доз противоопухолевых препаратов, механизма действия, и, главное, режимов их введения [16, 18, 22].

К общим реакциям организма на химиотерапевтическое лечение относят тошноту, рвоту, диарею, анемию, тромбоцитопению, невропатии, подавление иммунной системы, миелодепрессию. Среди местных проявлений выделяют геморрагические и генерализованные мукозиты, кандидоз, вирусные проявления, дерматиты, синдром Стивенса-Джонсона, ксеростомию, дисгевзию, гиперестезию твердых тканей зубов, деминерализацию эмали, остеопорозные явления [15].

Алкалоиды (винкристин) нарушают клеточный митоз. Препараты платинового ряда (цисплатин) предотвращают репликацию ДНК. Антиметаболиты (5-фторурацил) ингибируют образование белков, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Противоопухолевые антибиотики (блеомицин), ингибируют синтез ДНК и РНК, связывая ДНК. Камптотецины (топотекан), ингибируют белок топоизомеразы I, приводя к поломке нитей ДНК. Ферменты (L-аспарагиназа) предотвращают синтез белка. Таксаны (доцетаксел) ингибируют клеточное деление. Тиразины (прокарбазин) атакуют злокачественные лимфоциты. Моноклональные антитела (цетуксимаб) связывают опухолевые клетки для переноса цитотоксического вещества на такие клетки [23].

Наиболее стоматотоксичными являются такие препараты, нарушающие структуру ДНК, как блеомицин, цисплатин, 5-фторурацил, доксетаксел, винкристин. Современные таргетные препараты вызывают тяжелые кожные реакции ЧЛО (акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, реже синдром Лайела и сепсис) [7, 24].

Механизмом воздействия антинеопластических препаратов на организм обусловлено возникновение системных и местных, непосредственных (во время лечения), ранних (в течение нескольких часов после введения препаратов) и поздних (через 2 суток и более) влияний химиотерапии на стоматологический статус [19, 25].

К ранним местным реакциям ЧЛО на химиопрепараты относят раннее возникновение геморрагических мукозитов полости рта, дерматитов и/или синдрома Стивенса-Джонсона (тяжелой клинической разновидности буллезной многоформной экссудативной эритемы) как кожной манифестации химиотерапии [26].

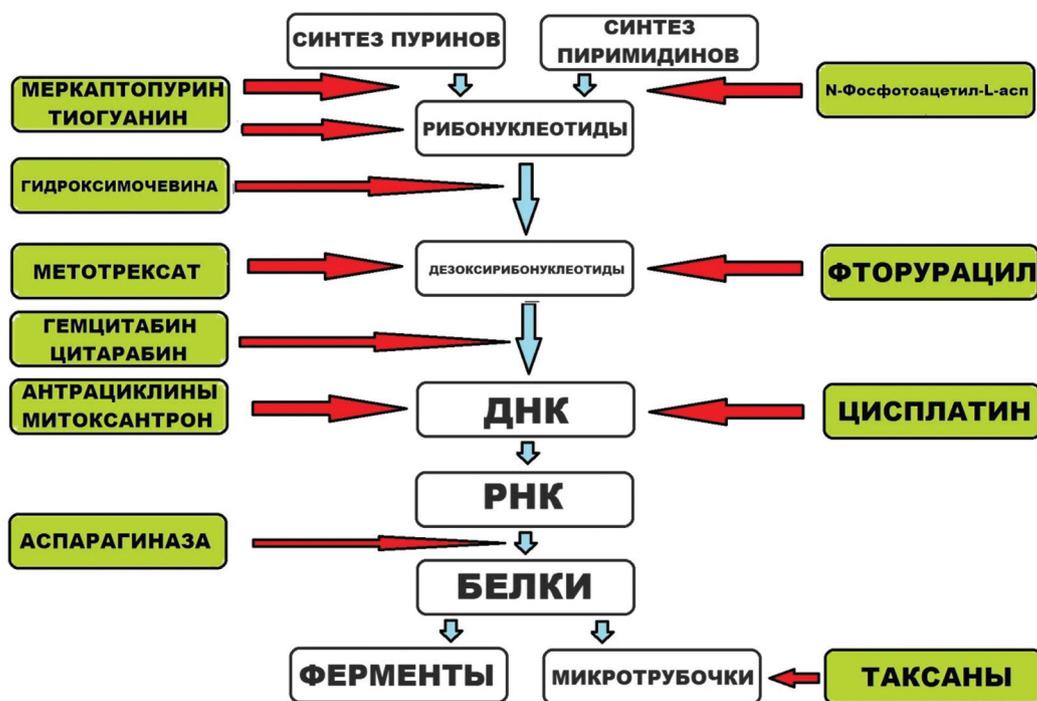


Рис. 2. Схематичное изображение механизма воздействия химиопрепаратов на структуру клеток.
Fig. 2. The mechanism of the effects of chemotherapy on the cellular structure.

К поздним местным осложнениям химиотерапии относят ксеростомию, дисгевзию, гиперестезию, кровоточивость десен, изъязвления слизистой оболочки полости рта, повышенную восприимчивость к герпетическим, бактериальным или грибковым инфекциям в результате подавления иммунной системы, разрежение и ослабление костных структур (остеопороз) [27].

Мукозиты полости рта, как результат прямого повреждающего действия цитостатиков на интенсивно пролиферирующие клетки слизистой, возникают в сроки от 5 до 16 дней после начала химиотерапии и длятся 10-14 дней после ее завершения. К числу часто вызывающих проявления препаратов относят доцетаксел (56%, из них 9% III-IV степени), идарубин (50%), тенипозид (76%), томудекс (48%), L-аспарагиназа (15%), доксорубин (около 10%), миелосан, 5-фторурацил, дактиномицин и блеомицин. Мукозиты полости рта, в том числе язвенные, вовлекающие язык, слизистую оболочку щек, губ, десен и реже – твердого неба, сопровождаются ксеростомией, язвенно-некротическим гингивитом, ангулярным хейлитом и инфекциями – бактериальной, грибковой и вирусной. Факторами, способствующими развитию мукозита полости рта и затягивающими его течение, является рвота (раздражающее действие желудочного сока) и токсическая нейтропения [26, 28].

Признаками грибкового инфицирования служат белесоватые пятна на языке и щеках с изъязвлениями и присоединением металлического привкуса или возникновением чувства жжения. При вирусном инфицировании на слизистых оболочках

появляются болезненные пузырьки, наполненные экссудатом. О развитии бактериальной флоры свидетельствует появление сухих, болезненных, нежной, светло-желтых некротических корочек или сухих, набухших, округлых желто-коричневых участков. В результате длительного приема химиопрепаратов также отмечают остеопорозные явления костей ЧЛО [25, 29].

К поздним системным осложнениям химиотерапии относят анемию и/или тромбоцитопению вследствие угнетения костного мозга, судороги и/или невропатии в результате дисфункции печени. Вследствие подавления иммунной системы часто (в 60-70%) возникают вторичные злокачественные опухоли (острый лейкоз). При проведении полихимиотерапии (ПХТ), развивается ряд системных осложнений, таких как гастроинтерстициальная токсичность и гематотоксичность I и II степеней тяжести. В результате отторжения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта возникают такие непосредственные и ранние общие проявления, как тошнота и рвота (у 80% пациентов), диарея (60-70%) [26, 30].

Конструкционные материалы в полости рта пациентов, вызывающие осложнения химиолучевого лечения

Ортопедические протетические конструкции, находящиеся длительное время в полости рта пациентов со ЗНО ЧЛО в зависимости от материала изготовления оказывают определенное воздействие на слизистую оболочку рта, что обусловлено инородностью материалов зубных протезов для организма [15, 31]. Съёмные и несъёмные ор-

топедические конструкции – пластиночные и бюгельные протезы, мостовидные протезы и коронки – могут оказывать травмирующее, токсическое и аллергическое действие, являться причиной кандидоза полости рта, гальванического синдрома, протетического стоматита, явления идиосинкразии. Непереносимость конструкционных материалов чаще всего связана с повышенной чувствительностью к амальгамам – 84%, частота непереносимости сплавов металлов варьирует от 5% до 11%, базисных пластмасс – 2-11%, фиксирующих цементов – около 4% [14, 26].

Несмотря на развитие дентальной имплантологии, контингент пациентов, пользующихся съемными и несъемными ортопедическими конструкциями неизменно растет [32].

В современной стоматологии несъемные ортопедические конструкции изготавливают из нержавеющей стали и сплавов металлов. Микроэлементы, содержащиеся в сплавах металлов, обладают химической активностью и в условиях полости рта подвергаются различным электрохимическим взаимодействиям [33].

Непереносимость конструкций из нержавеющей стали проявляется увеличением содержания в слюне Cu в 7 раз, Fe в 5,5 раза, Mg в 1,7 раза, Pb в 6 раз, ионов Ar, Ni, Cr, Sn в 2 раза. Под воздействием слюнной жидкости, выполняющей роль электролита, и ортопедических конструкций в роли электродов, такие микроэлементы, как Ni, Cr, Co, Mg подвергаются электрокоррозии, создавая разность потенциалов, что способствует развитию патологии электрогальванической природы [16, 33].

Комбинированный метод противоопухолевого лечения пациентов со ЗНО ЧЛО способствует изменению кислотно-щелочного равновесия в полости рта, что также способствует усилению электрокоррозии металлических ортопедических конструкций [34]. Ионы металлов с высоким атомным номером (Pb), проникая через слизистую оболочку полости рта, соединяются с белками, блокируя их активность, чем обусловлено возникновение токсических стоматитов [35].

Наименьшие изменения в составе слюны характерны для взаимодействия ротовой жидкости с ионами металлов хромокобальтового и хромоникелевых сплавов [36]. Наибольшее влияние на микроэлементарный гомеостаз ротовой жидкости оказывают штампованно-паяные мостовидные протезы с нитрид-титановым покрытием, проявляющееся значительным увеличением концентрации ионов Na, K, Ca, Mg [37].

Металлические ортопедические конструкции в полости рта пациентов не соответствуют требованиям биосовместимости с тканями организма, что проявляется наличием пластической деформации в условиях знакопеременного воздействия тканей [38].

Для изготовления съемных протезов используют такие стоматологические материалы, как поли-

амиды (Bioplast, Valplast, Flex Star V), полиэфиры (EstheShot), поликарбонаты (JET CARBO RESIN), акриловые пластмассы, акриловые безмономерные материалы (Acry Free) и полипропилены (UNIGUM). Признана необходимость дифференцированного подхода к выбору конструкционного материала для изготовления съемного зубного протеза с учетом индивидуальных особенностей стоматологического и соматического статуса [39], а также микроэкологии полости рта пациентов со ЗНО ЧЛО. Значительная пористость акриловых пластмасс способствует накоплению в протезах остатков пищи, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, что изменяет состав слюны, нарушает обменные процессы в тканях протезного ложа и снижает гигиенические характеристики протезов [6, 23, 29]. Основным этиологическим фактором развития аллергии к акрилату считается остаточный мономер, содержащийся в пластмассе в количестве 0,2%, который при нарушении режима полимеризации увеличивается до 8% [20].

В условиях ксеростомии, возникающей на фоне химиолучевого лечения, снижается способность слюнной жидкости к отмыванию токсичного мономера, входящего в состав пластмасс [40]. Его прямое токсическое действие на клетки слизистой оболочки полости рта, включая тучные клетки и базофилы, ведет к неспецифическому высвобождению гистамина, который способен модулировать аллергический ответ на воздействие причинно-значимыми аллергенами, тем самым вызывать явления аллергического контактного дерматита [41]. Повышение активности таких ферментов, как ацетилхолинэстераза, щелочная фосфатаза и трансаминаза, характерно для начальных биохимических реакций взаимодействия акриловых пластмасс с ротовой жидкостью, что способствует усилению окислительных процессов в полости рта. Эти же недостатки характерны и для литьевого базисного материала на основе термопластических полимеров [6, 31]. По результатам исследования у пациентов с акриловыми съемными протезами увеличилась обсемененность слизистой полости рта в области протезного ложа *Candida albicans*. По сравнению с исходным уровнем через 2 недели после протезирования – на 37%, а через 1 месяц – на 47%. Нейлоновые зубные протезы не привели к существенному росту *Candida albicans* под протезом [42].

Полиамиды представляют собой гетероцепные полимеры, содержащие в основной цепи макромолекулы – амидные группы. В стоматологии используются только нетоксичные алифатические полиамиды, из которых производят синтетические волокна, обладающие прочностью, устойчивостью к истиранию, высокой гибкостью и пластичностью.

Протезы из полипропилена являются биологически нейтральными по отношению к тканям организма и устойчивыми в среде полости рта, что

обусловлено отсутствием мономеров, ингибиторов, катализаторов и других реактивных включений [40].

Основными характеристиками безмономерных акриловых материалов являются отсутствие свободного мономера, достаточно высокая прочность и эстетичность, что позволяет изготавливать особо тонкие съемные протезы.

По результатам исследований наибольшими показателями прочности на изгиб и модуля упругости обладают протезы из поликарбоната и полипропилена, самыми низкими – из акриловых пластмасс. Наиболее шероховатой поверхностью и способностью к поглощению обладают съемные протезы из акриловых пластмасс, наибольшим показателем растворимости – из поликарбоната [43].

Тенденции по применению инородных гетерогенностей требуют комплексного нетрадиционного подхода подготовки пациентов с дентальными имплантатами к предстоящему химиолучевому лечению [44].

Возникновение повреждений связано с изменениями распределения дозы облучения на границе объектов с сильно различающимися атомными номерами, которые варьируют от 20 до 100% в зависимости от природы материала изготовления протеза и энергии излучения. Доказано возникновение обратного рассеивания ионизирующего излучения от имеющихся в полости рта пациентов металлических ортопедических конструкций, что оказывает отрицательное влияние на окружающие здоровые ткани ОФЗ [2, 13, 45].

Ионизирующее излучение вызывает повреждение остеокластов, снижение пролиферации клеток красного костного мозга, коллагена и кровеносных сосудов, что существенно сказывается на состоянии имеющихся в полости рта пациента внутрикостных имплантатов [46]. Результаты исследования выживаемости зубных имплантатов у пациентов с опухолями ЧЛО, получивших химиолучевое лечение, зависят от дозы излучения, локализации и сроков установки конструкции [47]. Положительная динамика наблюдается при расположении имплантатов на нижней челюсти и варьирует от 74,4% до 97%, в то время как на верхней челюсти этот показатель не превышает 49,44% при суммарной дозе облучения до 70 Гр [48].

Заключение

Таким образом, комбинированное лечение ЗНО ОФЗ проявляется рядом непосредственных, ранних и отсроченных реакций и повреждений, которые необходимо контролировать на всех этапах противоопухолевого лечения с целью профилактики и лечения осложнений, оказывающих влияние на стоматологический статус, а также для планирования последующей стоматологической реабилитации и повышения качества жизни данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиева С.Б., Назаренко А.В., Задеренко И.А. Поздние лучевые повреждения после повторного облучения в связи с рецидивом плоскоклеточного рака носоглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2016; 61(1): 73-77. [Alieva S.B., Nazarenko A.V., Zaderenko I.A. Late radiation damage after repeated irradiation due to recurrence of squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2016; 61(1): 73-77. (In Russ.)].
2. Дмитриева Е.Ф., Нуриева Н.С. Изучение подходов к лучевой терапии рака головы и шеи с целью снижения постлучевых повреждений. *Medicus*. 2016; 6(12): 62-64. [Dmitrieva E.F., Nurieva N.S. Studying approaches to radiotherapy for head and neck cancer with the aim of reducing post-radiation damage. *Medicus (Medicus, Russian journal)*. 2016; 6(12): 62-64. (In Russ.)].
3. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения мукозита и дерматита при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6(3): 12-21. [Gevorkov A.R., Boiko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. The basic principles of mucositis and dermatitis in radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Head and neck cancer, Russian Journal*. 2016; 6(3): 12-21. (In Russ.)].
4. Иванова О.В. Эффективность стоматологического сопровождения при лечении больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8(5): 43-46. [Ivanova O.V. The effectiveness of dental support in the treatment of patients with locally advanced cancer of the oral mucosa. *Medicinskij vestnik Bashkortostana (Medical Bulletin of Bashkortostan, Russian journal)*. 2013; 8(5): 43-46. (In Russ.)].
5. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients. *Advances in Gerontology*. 2015; 5(1): 50-53.
6. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Деменчук П.А., Утюж А.С., Локтионова М.В., Терещук С.В., Хватов И.Л., Кудасова Е.О. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 2: 88-93. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A., Utyuzh A.S., Loktionova M.V., Tereschuk S.V., Hvatov I.L., Kudasova E.O. Dental rehabilitation in complex treatment of patients with neoplasms of maxillofacial region. *Kubanskii nauchnyi medicinskiy vestnik*. 2015; 2: 88-93. (In Russ.)].
7. Utyuzh A.S., Yumashev A.V., Mikhailova M.V. Spectrographic analysis of titanium alloys in prosthetic dentistry. *Journal of Global Pharma Technology*. 2016; 8(12): 7-11.
8. Hansen H.J., Maritim B., Bohle 3rd G.C. Dosimetric distribution to the tooth-bearing regions of the mandible following intensity-modulated radiation therapy for base of tongue cancer. *Oral Radiol*. 2012; 14(2): 50-4. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.024.
9. Mohamed A.S., Lai S.Y., Murri M. Dose-Volume Correlates of Osteoradionecrosis of the Mandible in Oropharynx Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy. *Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96(2): 220-221. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.548.
10. Линденбрэтен Л.Д., Корольюк И.П. *Лучевая диагностика*. Учебник. 3-е изд. М.: БИНОМ; 2015. [Lindenbraten L.D.,

- Koroljuk I.P. *Radiation diagnostics*. Textbook. 3rd ed. M.: BINOM; 2015. (In Russ.).
11. Ремизов А.Н. *Медицинская и биологическая физика*. Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Remizov A.N. *Medical and Biological Physics*. Textbook. 4th ed., additional. Moscow: GeOTAR-Media; 2016. (In Russ.).]
 12. Ханевич М.Д. Методы интервенционной радиологии в неотложной онкологии. *Актуальные вопросы клинической онкологии*: сборник научных трудов, посвященный 65-летию СПб ГУЗ «ГКОД». 2011. 272-273. [Hanevich, M.D. Methods of interventional radiology in emergency oncology. *Actual issues of clinical oncology*: a collection of scientific papers dedicated to the 65th anniversary of the St. Petersburg Oncology Dispensary. 2011. 272-273. (In Russ.).]
 13. Жукова Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Профилактика развития остеонекрозов челюстей при проведении хирургических стоматологических вмешательств у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. *Голова и шея*. 2015; (4): 61-62. [Zhukova N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G. Prevention of osteonecrosis of the jaws during surgical dental procedures in patients with malignant neoplasms in history. *Golova i sheya*. 2015; (4): 61-62. (In Russ.).]
 14. Хансен Э.К. *Лучевая терапия в онкологии*: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Hansen Je.K. *Radiation therapy in oncology*: a guide. Moscow: GeOTAR-Media, 2014. (In Russ.).]
 15. Khan Z., Abdel-Azim T.A direct technique to fabricate an intraoral shield for unilateral head and neck radiation. *Prosthet Dent*. 2014; 112(3): 689-91. Doi: 10.1016/j.prosdent.2014.01.013.
 16. Kudoh T., Ikushima H., Kudoh K., Tokuyama R. High-dose-rate brachytherapy for patients with maxillary gingival carcinoma using a novel customized intraoral mold technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(2): 102-8. Doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.019.
 17. Скорикова Л.А., Лапина Н.В. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 6: 154-157. [Skorikova L.A., Lapina N.V. The integrated orthopedic treatment of patient with periodontium disease. *Kubanskii nauchnyi medicinskiy vestnik*. 2011; 6: 154-157. (In Russ.).]
 18. Быков И.М., Ладутько А.А., Есауленко Е.Е., Еричев И.В. *Биохимия ротовой и десневой жидкости*. Краснодар, 2008. [Bykov I.M., Ladut'ko A.A., Esaulenko E.E., Erichev I.V. *Biokhimiya rotovoi i desnevoi zhidkosti*. Krasnodar, 2008. (In Russ.).]
 19. Butson M., Chen T., Rattanavoang S., Hellyer J., Gray A. Reducing shield thickness and backscattered radiation using a multilayered shield for 6–10 MeV electron beams. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2015; 38(4): 619-6. Doi: 10.1007/s13246-015-0382-1.
 20. Miura M. Visualizing cell-cycle kinetics after hypoxia / reoxygenation in HeLa cells expressing fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator. *Exp Cell Res*. 2015; 339(2): 389-96. Doi: 10.1016/j.yexcr.2015.10.019.
 21. Патент РФ на полезную модель №171124/ 24.10.16. Бюл. №15. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В. Устройство для профилактики постлучевых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. [Izhnina E.V., Kochurova E.V., Lapina N.V. The device for prevention of complications in patients with malignant neoplasm of maxillofacial region. Patent RU 171124; 2016. (In Russ.).]
 22. Obinata K., Shirai S., Ito H., Nakamura M., Carrozzo M., Macleod I., Carr A., Yamazaki Y., Tei K. Image findings of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws comparing with osteoradionecrosis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017. Doi: 10.1259/dmfr.20160281.
 23. Murakami S., Verdonschot R.G., Kakimoto N., Sumida I., Fujiwara M., Ogawa K., Furukawa S. Preventing Complications from High-Dose Rate Brachytherapy when Treating Mobile Tongue Cancer via the Application of a Modular Lead-Lined Spacer. *PLoS One*. 2016; 11: 4. Doi: 10.1371/journal.pone.0154226.
 24. Нурлыбаев К., Мартынюк Ю.Н., Каракаш А.И. Радиационная безопасность в лучевой терапии с использованием ускорителей электронов. *Аппаратура и новости радиационных измерений*. 2014; 1: 15-21. [Nurlybaev K., Martynjuk Ju.N., Karakash A.I. Radiation safety in radiotherapy using electron accelerators. *Apparatura i novosti radiacionnyh izmerenij (Equipment and news of radiation measurements, Russian journal)*. 2014; 1: 15-21. (In Russ.).]
 25. Романов И.С., Быков А.А. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи. *Фарматека*. 2012; 18: 65-68. [Romanov I.S., Bykov A.A. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Farmateka*. 2012; 18: 65-68. (In Russ.).]
 26. Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л. Наиболее часто встречающиеся сочетания полинеоплазий после химиолучевого лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2016; 3: 35-38. [Vazhenin A.V., Shanazarov N.A., Shun'ko E.L. The most common combinations of polyneoplasia after chemoradiotherapy. *Palliativnaja medicina i reabilitacija*. 2016; 3: 35-38. (In Russ.).]
 27. Лапина Н.В., Скориков Ю.В., Аринкина А.С., Аكوпова В.А. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6: 114-117. [Lapina N.V., Skorikov Yu.V., Arinkina A.S., Akopova V.A. The dynamics of life quality indexes in patients with concomitant diseases during stomatological orthopaedic rehabilitation. *Kubanskii nauchnyi medicinskiy vestnik*. 2013; 6: 114-117. (In Russ.).]
 28. Kawashita Y., Hayashida S., Funahara M. Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients. *Journal of Cancer Research & Therapy*. 2014; 2(1): 9-13. Doi: 10.14312/2052-4994.2014-2.
 29. Katsura K., Aoki K. *Oral and Dental Healthcare for Oral Cancer Patients: Planning, Management, and Dental Treatment*. *Oral Cancer: Diagnosis and Therapy*. 2015. 345-360. Doi: 10.1007/978-4-431-54938-3-15.
 30. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Рудакова Л.Ю. *Онкостоматология и лучевая терапия*. Учебно-методическое пособие. Чита: РИЦ ЧГМА; 2015. [Pinelis I.S., Pinelis Ju.I., Rudakova L.Ju. *Oncostomatology and radiotherapy*. Teaching-methodical manual. Chita: RIC ChGMA; 2015. (In Russ.).]
 31. Rapidis A.D. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40(6): 516-26.
 32. Popkov V.L., Fil'chukova I.A., Lapina N.V., Galenko-Yaroshevskii V.P., Dukhanin A.S. Activity of nitric oxide synthase and concentration of nitric oxide end metabolites in the gingiva under experimental pathological conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 140(4): 391-393.
 33. Лапина Н.В. Психотерапевтическая подготовка пациентов стоматологического профиля к ортопедическому лечению

и адаптации к протезам. Казанский медицинский журнал. 2011; 92(4): 510-512. [Lapina N.V. Psychotherapy training of patients of the dental profile for orthopedic treatment and adaptation to the prosthesis. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2011; 92(4): 510-512. (In Russ.)].

34. Аванесов А.М., Зурначян А. Влияние металлических ортопедических конструкций на состояние органов и тканей полости рта. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2016; 1: 71-75. [Avanesov A.M., Zurnachjan A. Influence of metal orthopedic constructions on the state of organs and tissues of the oral cavity. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tehnicheckie nauki*. 2016; 1: 71-75. (In Russ.)].

35. Утож А.С., Юмашев А.В., Лушков Р.М. Клинический пример ортопедического лечения пациента после резекции нижней челюсти по поводу саркомы с использованием дентальных имплантатов. *Клиническая стоматология*. 2016; 4(80): 56-58. [Utjuzh A.S., Jumashov A.V., Lushkov R.M. Clinical example of orthopedic treatment of a patient after mandible resection caused by sarcoma with the use of dental implants. *Klinicheskaja stomatologija*. 2016; 4(80): 56-58. (In Russ.)].

36. Shin H.S., An H.Y., Choi J.S. et al. Organotypic Spheroid Culture to Mimic Radiation-Induced Salivary Hypofunction. *J Dent Res*. 2017; 96(4): 396-405. doi: 10.1177/0022034516685036

37. Mizrachi A, Cotrim AP, Katabi N, Mitchell JB, Verheij M, Haimovitz-Friedman A. Radiation-Induced Microvascular Injury as a Mechanism of Salivary Gland Hypofunction and Potential Target for Radioprotectors. *Radiat Res*. 2016; 186(2): 189-95. doi: 10.1667/RR14431.1

38. Гожая А.Д., Мамедова Г., Талалай Т.Ю., Крайч Б. Зубной металлический протез как рецидивирующий фактор периодонтита. *Пародонтология*. 2013; 18(2): 34-38. [Gozhaja A.D., Mamedova G., Talalaj T.Ju., Krajch B. Dental metal prosthesis as a recurrent factor of periodontitis. *Parodontologija*. 2013; 18(2): 34-38. (In Russ.)].

39. Marangoni-Lopes L, Rodrigues LP, Mendonça RH. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Arch Oral Biol*. 2016; 72: 99-105.

40. Майборода Ю.Н., Гаман М.В., Урясьева Э.В. Непереносимость материалов зубных конструкций. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014; 9(3): 286-291. [Majboroda Ju.N., Gaman M.V., Urjas'eva Je.V. Intolerance of materials of dental structures. *Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014; 9(3):

286-291. (In Russ.)].

41. Toshkov I.A., Gleiberman A.S., Mett V.L. et al. Mitigation of Radiation-Induced Epithelial Damage by the TLR5 Agonist Entolimod in a Mouse Model of Fractionated Head and Neck Irradiation. *Radiat Res*. 2017. doi: 10.1667/RR14514.1.

42. Патент РФ на полезную модель №172892/ 14.04.17. Бюл. №22. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В., Гришечкин С.Д., Скориков В.Ю. Стоматологическая ложка-трансформер для получения анатомических оттисков нижних челюстей пациентов с контрактурой височно-нижнечелюстного сустава. [Izhnina E.V., Kochurova E.V., Lapina N.V., Grishechkin S.D., Skorikov V.Yu. Dental spoon-transformer for obtaining anatomical impressions of the lower jaws of patients with contracture of temporomandibular joint. Patent RU 172892; 2017 (In Russ.)].

43. Лапина Н.В., Ижнина Е.В., Гришечкин С.Д., Сеферян К.Г., Гришечкин М.С. Исторические аспекты развития медицинской специальности «стоматология». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1: 165-170. [Lapina N.V., Izhnina E.V., Grishechkin S.D., Seferjan K.G., Grishechkin M.S. Historical aspects of medical specialty "dentistry". *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 1: 165-170. (In Russ.)].

44. Клемин В.А., Ворожко А.А. Современное состояние вопроса выбора материала для ортопедического лечения больных, нуждающихся в съемном протезировании. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015; 1: 41-46. [Klemin V.A., Vorozhko A.A. Choice of materials for orthopedic treatment of patients requiring removable prosthesis. *Dalnevostochniy medicinskiy zhurnal*. 2015; 1: 41-46. (In Russ.)].

45. Jabbari K., Senobari S., Roayaei M. Designing and Dosimetry of a Shield for Photon Fields of Radiation Therapy in Oral Cavity Cancer. *Med Signals Sens*. 2015; 5(2): 110-6.

46. Claudy M.P., Jr. Miguens S.A., Celeste R.K. et al. Time interval after radiotherapy and dental implant failure: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015; 17: 402-11.

47. Fueki K., Ohkubo C., Yatabe M. et al. Clinical application of removable partial dentures using thermoplastic resin. Part II: Material properties and clinical features of non-metal clasp dentures. *Prosthodont Res*. 2014; 58(2): 71-84.

48. Shugaa-Addin B., Al-Shamiri H.M., Al-Maweri S., Tarakji B. The effect of radiotherapy on survival of dental implants in head and neck cancer patients. *Clin. Exp. Dent*. 2015; 8(2): 194-200.

Поступила / Received 28.08.2017

Принята в печать / Accepted 26.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Ижнина Екатерина Валерьевна; тел.: +7 (909) 45-444-17; e-mail: med_stomat@mail.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Кирова, д.75.

Corresponding author: Ekaterina V. Izhnina; tel.: +7 (909) 45-444-17; e-mail: med_stomat@mail.ru; 75, Kirova str., Krasnodar, Russia, 350000.

Н. В. КОЛЕСНИКОВА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУРАМИЛДИПЕПТИДОВ (ГМДП) ПРИ НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Анализ данных научной литературы об особенностях иммунитета при физиологической беременности и ее осложнениях, а также о возможности коррекции нарушений репродуктивной функции с помощью мурамилдипептидов (ГМДП).

Отмечаемое сегодня ухудшение состояния репродуктивного здоровья во многом обусловлено социально-экономическими стрессами и неблагоприятной экологической обстановкой, приводящими к значительному увеличению иммунопатологических состояний, к росту заболеваемости женщин и мужчин репродуктивного возраста, увеличению частоты бесплодия, осложненному течению беременности и к заболеваниям новорожденных. Инфекции половых путей являются одной из причин нарушения иммунитета и репродуктивной функции женщин, в связи с чем, особую значимость приобретают знания стремительно развивающейся иммунологии репродукции и их клиническая реализация. Анализ данных литературы позволяет считать важным итогом иммунологических открытий последних лет изменение взглядов на вопрос лечения инфекционных болезней и роли лекарственных препаратов, как активаторов врожденного иммунитета, среди которых важную роль играет синтетический аналог компонента бактериальной стенки – мурамилдипептида (глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП) – как активное действующее начало отечественного лекарственного препарата с известным молекулярным механизмом действия. В настоящем обзоре представлены современные данные, включая результаты собственных исследований, свидетельствующие о клинико-иммунологической эффективности ГМДП при нарушениях репродуктивной функции.

Заключение. Анализ литературных данных о многолетней практике применения иммуностропных препаратов на основе мурамилдипептидов (ГМДП) в терапии целого ряда гинекологических заболеваний, а также в программах прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста, свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности иммуностропной терапии, а также о возможности расширения клинических показаний для направленной коррекции врожденного иммунитета с помощью ГМДП.

Ключевые слова: мурамилдипептиды, репродуктивная функция, генитальные инфекции, иммунокоррекция

Для цитирования: Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурамилдипептидов (ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 120-128. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-120-128

For citation: Kolesnikova N.V. Clinical and immunological efficacy of muramyldipeptide (GMDP) in fertility disorders (scientific review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 120-128. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-120-128

N. V. KOLESNIKOVA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF MURAMYLDIPEPTIDE (GMDP) IN FERTILITY DISORDERS
(scientific review)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina Street, 4, Krasnodar, Russia, 350063

ABSTRACT

Aim. The analysis of literature data on the peculiarities of immunity in physiological pregnancy and its complications, as well as the possibility of correction of fertility disorders using muramyldipeptide.

Recent deterioration of reproductive health is largely due to socio-economic stresses and unfavorable environmental conditions, leading to a significant increase in immunopathological states, an increase in the incidence of women and men of reproductive age, increasing frequency of infertility, complicated pregnancy and neonatal diseases. Genital tract infections are one

of the causes of disorders of immune and reproductive functions of women, in this connection, so that the knowledge of the fast-growing immunology of reproduction and their clinical implementation take on particular significance. Analysis of literature data allows us to consider an important outcome of the immunological discoveries of the last years a change of opinion on the issue of infectious diseases treatment and the role of drugs as activators of innate immunity, among which an important role is given to a synthetic analogue of a component of bacterial wall – muramyl dipeptide (glucosaminilmuramylpentapeptide, GMDP) as an active domestic active principle of a medicinal product with a known molecular mechanism of action. This review presents recent data, including results of research showing the clinical and immunological efficacy of GMDP in reproductive function disorders.

Conclusion. Analysis of published data on long-term practice of application of immunotropic drugs based on muramyl dipeptide (GMDP) in the therapy of a number of gynecological diseases, as well as in programs preconception preparation of women of reproductive age, evidence of high clinical and immunological efficacy of immune modulating therapy, as well as on the possibility of expanding clinical indications for the directional correction of innate immunity through GMDP.

Keywords: muramyl dipeptide, reproductive function, genital infection, immunocorrection

Известно, что репродуктивная функция является достоверным критерием социального и биологического здоровья общества, биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды [1]. Большинство исследований в области проблем репродукции касается невынашивания: при обследовании больных с бесплодием неясного генеза в 15% случаях обнаруживается беременность, прерывающаяся в ранние сроки [2, 3], и с каждым последующим выкидышем риск невынашивания беременности существенно повышается [4]. Анализ современных данных по оптимизации диагностики и лечения различных форм нарушения фертильности позволяет представить общий алгоритм исследования причин нарушения репродуктивной функции, как поликомпонентное обследование, предусматривающее изучение возможных факторов как мужского, так и женского бесплодия [5, 6]. Среди причин нарушений репродуктивного здоровья могут быть анатомические, инфекционные, иммунологические, эндокринные, генетические факторы, однако особое внимание привлекают иммунологические нарушения, что обусловлено некоторым переосмыслением значения иммунной системы в процессах репродукции. Так, несмотря на известные экспериментальные данные о том, что беременность представляет собой так называемый «Th2-феномен», то есть сдвиг в сторону Th2-типа иммунного ответа, защищающего от преждевременного прерывания беременности [7, 8], результаты исследований последних лет не позволяют распространить «Th1/Th2-парадигму» на все иммунологические аспекты гестационного процесса и выдвигают на роль главного регуляторного звена при физиологической беременности клетки врожденного иммунитета [9, 10, 11]. Как известно женский репродуктивный тракт является входными воротами для бактериальных, вирусных и грибковых инфекций и обладает уникальной способностью регуляции иммунной защиты от потенциальных патогенов без ущерба для жизни плода и здоровья женщин [12]. Являясь физиологическим барьером, эпителиальные клетки репродуктив-

ного тракта экспрессируют рецепторы, распознающие патогены – PAMP (TLR, NOD, RIG и др.), секретируют хемокины и цитокины, регулирующие врожденный и адаптивный иммунитет, а также секретируют бактерицидные дифензины (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз, лизоцим) [13]. Между тем инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта могут приводить к нарушению фертильности, к патологическому течению беременности и к дефектам локального иммунитета женщин в послеродовом периоде в связи с тем, что многие методы профилактики и лечения инфекций используют антибактериальные препараты, как средства устранения патогенного возбудителя. В частности, установлено, что у женщин с осложненным послеродовым эндометритом имеет место уменьшение экспрессии ряда Toll-рецепторов (TLRs 4,5), а также регуляторных факторов транскрипции (MyD88, NFκB), что приводит к нарушению активности цитокинов и дифензинов на мембране эпителия репродуктивного тракта с последующим усилением внедрения патогенов [14, 15]. Наряду с этим TLRs способны взаимодействовать и с лигандами нормальной микрофлоры, получая стимулирующие локальный иммунитет сигналы от различных штаммов лактобацилл, бифидобактерий, что существенно активирует синтез интерферонов, интерлейкинов и инициирует созревание антиген-презентирующих дендритных клеток [16].

В связи с этим приобретают актуальность вопросы иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных процессах репродуктивного тракта путем использования иммунотропных препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета. Среди таковых особое место занимает Липоид – высокотехнологичный полусинтетический препарат нового поколения мурамилдипептидов, разработанный учеными Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, активным действующим началом которого является глюкозаминилмурамилдипептид

(ГМДП) – синтетический аналог универсального фрагмента – пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма [17, 18], основной мишенью которого являются фагоцитирующие клетки [19]. В результате специфического взаимодействия ГМДП с внутриклеточно расположенными NOD2-рецепторами происходит активация фагоцита с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [20]. Рецептор врожденного иммунитета NOD-2 экспрессируется практически во всех тканях животных и человека, но в наибольшей степени – в клетках врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, натуральных лимфоцитах-киллерах), а его внутриклеточная локализация объясняет его преимущественное влияние на клетки, способные к фагоцитозу. Понимание молекулярных механизмов работы той или иной молекулы, включая «молекулу» лекарственного препарата, обеспечивает безопасное его применение и делает его препаратом выбора для увеличения экспрессии HLA-DR- антигенов, усиления поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта, усиления микробицидной функции и цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам, а также для увеличения продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, КСФ) [21, 22, 23].

В структуре воспалительных заболеваний женских половых органов гнойные воспаления составляют до 12% и характеризуются длительным, прогрессирующим течением, склонностью к рецидивам, полиорганным осложнениям, которые не только существенно вредят репродуктивной функции, но являются серьезной причиной инвалидизации и гибели женщин [24, 25]. Убедительные данные об изменениях локального иммунитета при гнойно-воспалительных заболеваниях женских половых органов [26, 27] обосновали изучение эффективности профилактики гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ) с помощью иммуномодулятора Ликопида (ГМДП), показанием для назначения которого являлся дисбаланс иммунной системы больных, входящих в группу среднего и высокого риска возникновения ГВЗПМ, характеризующийся изменениями метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, незавершенностью фагоцитарного акта, Т-лимфоцитопенией и снижением уровня сывороточного IgG. Результаты исследований позволили заключить, что применение ГМДП в комплексной терапии достаточно эффективно предотвращает развитие нагноения при острых воспалительных заболеваниях придатков матки, снижая частоту гнойных осложнений на 24,2% и стимулируя бактерицидную активность фагоцитирующих клеток [27].

Особенностями иммунопатогенеза хламидийной инфекции, сохраняющей одно из лидирующих мест среди инфекций, передаваемых половым путем, являются дефекты функциональной активности фагоцитирующих клеток, что создает предпосылки для персистирующего течения и хронизации генитального хламидиоза, а также резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам, что обуславливает поиск эффективных методов терапии данного заболевания [28]. Показано, что Ликопид в составе комплексной терапии хламидийной инфекции нивелирует фоновые иммунологические нарушения, потенцирует действие антибиотиков и обеспечивает эффективную санацию организма от *Chlamydia trachomatis* у лиц с иммунодефицитом, хроническим хламидиозом и резистентностью к традиционной терапии. Наряду с этим Чернецовой Л.Ф. и соавт. (2016) показана более высокая эффективность комплексной терапии с включением в нее Ликопида при длительно персистирующих урогенитальных хламидиозах, что обусловлено поливалентным иммунотропным действием иммуномодулятора [29].

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза являются одним из факторов, участвующих в развитии миомы матки, о чем свидетельствуют анамнестические данные о частых воспалительных заболеваниях гениталий у данной категории больных, весьма резистентных к традиционной антибиотикотерапии в виду выраженной недостаточности иммунитета [30, 31]. В 13,3-27% случаев миома матки наблюдается в репродуктивном возрасте и бесплодие, как первичное, так и вторичное – нередкое явление при данном заболевании [32, 33]. У больных миомой матки, нуждающихся в хирургическом лечении, в 68,4% случаев установлен инфекционный иммунопатологический синдром, особенностью которого является преимущественная локализация в верхних отделах половой системы, с развитием хронического сальпингоофорита (33,0%) и хронического эндометрита (28,0%) и со значительным ослаблением Т- и NK-опосредованного клеточного иммунного ответа. Между тем комплексная подготовительная терапия, включающая иммуномодулятор Ликопид, в сравнении со стандартным ведением послеоперационного периода у больных миомой матки показала высокую эффективность в отношении профилактики послеоперационных осложнений (снижение регистрируется на уровне 50%), уменьшения продолжительности стационарного лечения, а на этапе послеоперационной реабилитации данная комплексная иммунотропная терапия снижает интенсивность болевого синдрома и уменьшает более чем в 2 раза развитие послеоперационного спаечного процесса [34]. Сходные клинико-иммунологические позитивные эффекты ГМДП были установлены А.Л. Тихомировым и

А.И. Хольновым (2008) при проведении клинических исследований на больных с миомами без сопутствующей экстрагенитальной патологии, которым проводили антигормональную, антибактериальную и иммуностимулирующую (ГМДП, Ликопид) терапию [35].

Одной из основных причин, способствующих возникновению и рецидивирующему течению бактериального вагиноза, как полимикробного вагинального синдрома, является выраженное нарушение как локального иммунитета слизистых оболочек генитального тракта, так и системного иммунитета [36]. Это находит свое подтверждение в установленной связи между вагинальным дисбактериозом и невынашиванием беременности, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела, неонатальным сепсисом, частотой преждевременных разрывов околоплодных оболочек и послеродовыми эндометритами [37]. В этой связи интерес представляет опыт клинического применения иммуномодулятора Ликопид у больных с бактериальным вагинозом [38]. В частности, проведенное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности использования Ликопида у больных с бактериальным вагинозом в динамике (через 10 дней, 3,6 и 12 месяцев после курса терапии) продемонстрировало выздоровление и стойкий эффект у большинства (70%) больных при нулевом эффекте от плацебо с восстановлением нормального микробиоценоза влагалища, что позволяет рекомендовать иммуномодулятор Ликопид в качестве иммунокорректора и корректора микробиоценоза влагалища.

Эубиотический характер мурамилдипептидов (ГМДП, Ликопид) был также продемонстрирован у больных с папилломовирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки, часто сочетающейся с генитальным кандидозом и бактериальным вагинозом. Показано, что у больных ПВИ шейки матки имеют место нарушения гуморального звена локального иммунитета, что клинически проявляется в виде хронического генитального кандидоза и бактериального вагиноза, а комплексное использование Ликопида является обоснованным и эффективным видом терапии в виду его иммуностропного и эубиотического действия. Полученные результаты свидетельствуют о том, что моноиммунотерапия Ликопидом в курсовой дозе 180 мг проявляет свою максимальную эффективность при малых формах субклинического развития ПВИ шейки матки с эффективностью лечения бактериального вагиноза (92% излеченности). Использование ГМДП в курсовой дозе 200 мг после предварительной СО₂-лазеродеструкции позволило получить максимальный клинико-иммунологический эффект (95% излеченности), что наряду с нормализацией иммунологических показателей, репаративных

процессов эктоцервикса и вагинальной микроэкологии (эубиотический эффект составил 92%) способствует значительному снижению числа рецидивов ПВИ шейки матки [28]. Авторами проведено сравнительное исследование эффективности лечения пациенток с ПВИ шейки матки Ликопидом в дозе 10 мг\сутки в течение 10 дней с последующим хирургическим лечением, а также монотерапии Ликопидом в той же дозе в виде 3-х курсов терапии по 6 дней с 2-х недельными перерывами, показало полное выздоровление (в 95% случаев) при комплексном лечении, 40%-ное выздоровление – при монотерапии и абсолютную неэффективность (0%) – при использовании плацебо. Полученные результаты исследования с учетом тяжести состояния больных с ПВИ шейки матки позволили дифференцировать схемы лечения: при площади поражения до 30% и легком койлоцитозе рекомендована монотерапия Ликопидом (3 курса по 10 мг\сутки); при площади поражения более 30% и выраженном койлоцитозе и дисплазии целесообразно лечение в два этапа – иммунотерапия по 1-й схеме, а через 6 месяцев – иммунотерапия в сочетании с лазеродеструкцией. Поскольку ПВИ шейки матки возникает на фоне иммунной недостаточности, клинические проявления которой включают генитальный кандидоз и бактериальный вагиноз с дефицитом секреторного IgA, монотерапия Ликопидом в курсовой дозе 180 мг имеет максимальную эффективность только при малых формах субклинического развития ПВИ шейки матки, о чем свидетельствует излечение бактериального вагиноза в 92% случаев [28].

Наряду с этим в настоящее время изучена эффективность профилактики с помощью иммуномодулятора Ликопид гнойных воспалительных заболеваний шейки матки (ГВЗПМ), которые в общей структуре воспалительных заболеваний женских половых органов составляют от 4,4 до 12% и характеризуются длительным прогрессирующим течением, частым рецидивированием с высокой частотой полиорганного осложнения. Показанием для назначения иммуномодулятора Ликопид при этом является дисбаланс иммунной системы больных, входящих в группу среднего и высокого риска возникновения ГВЗПМ, характеризующийся изменением метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций, снижением уровня IgG и незавершенностью фагоцитарного акта [27]. Наряду с общим клинико-лабораторным обследованием женщин с острыми ВЗПМ, получавших Ликопид сублингвально по 10 мг\сутки в течение 10 дней, проводилась оценка данных иммунограмм в первые, третьи и десятые сутки лечения относительно таковых в контрольной группе. При этом установлено, что к 10-м суткам приема Ликопида имела место нормализация микробицидной

кислородзависимой активности НГ, а при оценке исходов острых ВЗПМ – снижение частоты гнойных осложнений на 24,2% по сравнению с контрольной группой. Исследования позволили сделать вывод о том, что Ликопид эффективно предотвращает развитие нагноения при острых воспалительных заболеваниях придатков матки, стимулируя оксидазную биоцидность фагоцитирующих клеток.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза – это один из факторов, участвующих в развитии миомы матки и часто сопровождающих ее течение. Традиционная антибактериальная терапия при этом не всегда достаточно эффективна, поскольку гиперпластические процессы репродуктивной системы часто сопряжены с угнетением иммунитета, так как непосредственное влияние гонадотропных и стероидных гормонов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток определяют неизбежность иммунных нарушений при развитии дисгормональной гиперплазии матки [39]. Исходя из этого интерес представляет клиническое исследование больных фертильного возраста с миомами без сопутствующей экстрагенитальной патологии, которым проводили антигормональную терапию (по 2,5 мг гестринона), а у части больных однако части больных (основная группа) через 3 месяца от начала лечения была добавлена комплексная антибактериальная и иммуностимулирующая терапия Ликопидом в дозе 10 мг/сутки в течение 10 дней. Установлено, что в основной клинической группе клинический эффект был на 11% лучше, чем в контрольной, а достоверное влияние Ликопида на иммунологические показатели в виде нормализации функциональной активности НГ как в периферической крови, так и в маточном секрете, свидетельствовали о том, что включение Ликопида в комплекс консервативного лечения миомы матки значительно повышает эффективность последнего.

Эндометриоз стоит на втором месте среди причин женского бесплодия и на третьем месте по частоте возникновения после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки [40]. Иммунные нарушения, в частности, дефекты функциональной активности фагоцитирующих клеток относят к наиболее значимым факторам, участвующих в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия [41]. Эти данные позволяют предположить, что поиск возможных путей направленной медикаментозной коррекции функции фагоцитов позволит разработать новые эффективные методы лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия. В частности, проведенное исследование характера синтеза и экспрессии ряда паттерн-распознающих рецепторов (PRR) врожденного иммунитета и провоспалительных цитокинов моноцитами пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии, поступивших на оперативное лечение показало повышенное со-

держание TLR2(+)- и TNF α (+)-клеток, сниженную внутриклеточную продукцию IL-1 по сравнению с показателями здоровых женщин [42]. Авторами сделано важное заключение о том, что наступление беременности у пациенток с эндометриозом отмечается в тех случаях, когда через 1 месяц после лечения с использованием Ликопида у пациенток с эндометриозом повышался уровень TLR2+ моноцитов, усиливалась экспрессия мРНК NOD2 и снижалась экспрессия мРНК RAGE моноцитами. Выявленные особенности действия Ликопида свидетельствуют о возможности использования этого препарата в комплексном лечении женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза.

В решении вопросов иммунокоррекции при проблемах бесплодия, следует отметить и высокую эффективность использования Ликопида при хроническом абактериальном простатите (ХАП), сопровождающимся нарушением фертильности у мужчин [43]. Исследования обнаружили различия в состоянии иммунитета больных ХАП, сопровождающимся нарушением фертильности: наряду с «напряженным», сбалансированным состоянием иммунитета, для большей части пациентов характерна системная иммуносупрессия, заключающаяся в нарушении активации основных популяций мононуклеаров периферической крови и снижающая эффективность стандартного лечения. Авторы считают иммуномодулятор Ликопид препаратом выбора для пациентов с ХАП с системной иммуносупрессии, поскольку его применение обеспечило снижение активности воспалительного процесса в простате и нормализацию показателей спермограммы [43].

Поскольку хронические воспалительные процессы в органах малого таза являются одной из основных причин ухудшения репродуктивного потенциала женщин, приводят к снижению фертильности и бесплодию, оказывают отрицательное влияние на течение беременности и сопровождаются изменениями иммунитета на локальном и системном уровнях [44, 45], оценка различных звеньев иммунитета у женщин, планирующих беременность, является актуальной с позиций исследования патогенетической значимости иммунных нарушений при осложненном течении гестационного процесса, а также для обоснования целесообразности предгравидарной иммунокоррекции. В частности, нами проведено исследование функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, с генитальной (воспалительные заболевания органов малого таза) и экстрагенитальной (инфекционно-воспалительные заболевания дыхательной, мочевыводящей системы) патологией инфекционного генеза [46]. Установлено, что наряду с популяцией клеток, одновременно экспрессирующих

CD16-, CD32-, CD11b-рецепторы, у женщин с генитальной и экстрагенитальной патологией инфекционного генеза обнаружена субпопуляция, редуцированная по CD11b-рецепторам, а также обращает на себя внимание снижение плотности экспрессии CD32-рецептора на клеточной поверхности – MFI-CD32, дефекты фагоцитарной и микробицидной функции НГ и провоспалительный сдвиг баланса цитокинов [46]. Использование Ликопида в составе комплексной предгравидарной подготовке пациенток (курсовая доза 56 мг) продемонстрировало его выраженные иммуномодулирующие свойства, о чем свидетельствовало полное исчезновение патологической субпопуляции НГ – CD16(+)/CD32(+)/CD11b(-), нормализация величины MFI-CD32, снижение напряженности и гиперактивации в системе НГ с соответствующей нормализацией показателей поглощения и переваривания бактериального антигена (*Staphylococcus aureus*) активными фагоцитами, показателей оксидантной биоцидности, а также нормализация уровня содержания ИЛ1 β и его рецепторного антагониста (РАИЛ-1). Выявленные иммуностропные эффекты Ликопида сочетались с соответствующей позитивной клинической эффективностью в виде увеличения процента забеременевших женщин (в 2 раза) и снижения частоты невынашивания беременности (в 2,5 раза) по сравнению с изолированной традиционной терапией женщин репродуктивного возраста с ГП и ГПЭ [47].

Таким образом, анализ литературных данных о многолетней практике применения иммуномодулятора Ликопид в терапии целого ряда гинекологических заболеваний, свидетельствует о его высокой клинико-иммунологической эффективности, а также о возможности расширения клинических показаний для направленной коррекции врожденного иммунитета с помощью мурамилдипептидов (ГМДП). В частности, основываясь на известных позитивных результатах использования Ликопида при герпетической инфекции [48], в хирургической практике [49], в комплексной терапии легочного туберкулеза [50], перспективно изучение и практическое применение данного иммуномодулятора для лечения генитального герпеса, для лечения и профилактики осложнений после полостных и лапароскопических гинекологических операций, а также при туберкулезных поражениях половой сферы, что в целом позволит существенно оптимизировать репродуктивное здоровье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды. *Журнал акушерство и женские болезни*. 1997; XLVI (1): 6-10. [Aylamazyan E.K. Reproductivnoe zdorov'e zhen'shchiny kak kriteriy bioekologicheskoy diagnostiki i kontrolya okruzhayushchey sredy. *Zhurnal akusherstvo i zhenskie bolezni*. 1997; XLVI(1): 6-10. (In Russ.)].

2. Курило Л.Ф., Любашевская И.А., Дубинская В.П. Количественный кариологический анализ состава незрелых половых клеток из эякулята. *Урология и нефрология*. 1993; 5: 45-47. [Kurilo L.F., Lyubashevskaya I.A., Dubinskaya V.P. Kolichestvennyy kariologicheskyy analiz sostava nezrelykh polovykh kletok iz eyakulyata. *Urologiya i nefrologiya*. 1993; 5: 45-47. (In Russ.)].

3. Najmababi H., Huang V., Yen P. Substantial prevalence of microdeletion of the Y-chromosome in infertile men. *Clin. Endocrinol.* 1996; 81: 1347-1352.

4. Трунова Л.А. Иммунология репродукции. Новосибирск: Наука. 1984.10-158. [Trunova L.A. Immunologiya reproduksii. Novosibirsk: Nauka, 1984: 10-158. (In Russ.)].

5. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин. *Проблемы репродукции*. 1998; 4(2): 12-18. [Vorsanova S.G., Sharonin V.O., Kurilo L.F. Anomalii polovykh khromosom pri narushenii reproduktivnoy funktsii u muzhchin. *Problemy reproduksii*. 1998; 4(2): 12-18. (In Russ.)].

6. Цветкова Т.Г. S-полиморфизм хромосом в группе супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. В кн.: *Полиморфизм хромосом человека*. М.: Наука; 1981. 163-175. [Tsvetkova T.G. S-polimorfizm khromosom v gruppe supruzheskikh par s otyagoshchennym akusherskim anamnezom. V kn.: *Polimorfizm khromosom cheloveka*. М.: Nauka; 1981. 163-175. (In Russ.)].

7. Wegman T.G., Lin Y., Guilbert L., Mossman T.R Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol.Today*.1993; 14: 353-356.

8. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. et all. Increased T-helper-1-cytokine responses by circulating T-cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum.reprod.* 2003; 18: 767-773.

9. Chanuat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin.Exp.Immunol.* 2003; 131: 393-395.

10. Кравцова Е.И., Ермошенко Б.Г., Колесникова Н.В., Колесникова Е.В., Чудилова Г.А.. Клинико-иммунологические критерии выделения групп риска по развитию гестозов различной степени тяжести. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2006; 3(1): 115-117. [Kravtsova E.I., Ermoshenko B.G., Kolesnikova N.V., Kolesnikova E.V., Chudilova G.A.. Kliniko-immunologicheskie kriterii vydeleniya grupp riska po razvitiyu gestozov razlichnoy stepeni tyazhesti. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2006; 3(1): 115-117. (In Russ.)].

11. Колесникова Е.В., Р.А.Ханферьян, И.И.Куценко, Н.В.Колесникова, Е.И.Кравцова, Г.А.Чудилова, Л.В.Ломтатидзе. Особенности врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической ФПН. *Российский иммунологический журнал*. 2012;6(14):77-78. [Kolesnikova E.V., R.A.Khanfer'yan, I.I.Kutsenko, N.V.Kolesnikova, E.I.Kravtsova, G.A.Chudilova, L.V.Lomtatidze. Osobennosti vrozhdennogo immuniteta u beremennykh s razlichnymi variantami techeniya khronicheskoy FPN. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2012; 6(14): 77-78. (In Russ.)].

12. Wira C.R., Ghosh M., Smith I.M. et all. Epithelial Cell Secretions from the Human Female Reproductive Tract Inhibit Sexually Transmitted Pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacillus*. *Mucosal Immunology*. 2011; 4(3): 335-342.

13. Мирошниченко Ю.А., Шестопалов А.В., Смольянинова Л.П. Роль факторов врожденного иммунитета слизистой оболочки репродуктивного тракта. *Журнал фундаментальной*

биологии и медицины. 2013; 1: 11-17. [Miroshnichenko Yu.A., Shestopalov A.V., Smol'yaninova L.P. Rol' faktorov vrozhdennogo immuniteta slizistoy obolochki reproduktivnogo trakta. *Zhurnal fundamental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 1: 11-17. (In Russ.)].

14. Лебедева О.П., Самборская Н.И., Ахомов С.П. и соавт. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 55-59. [Lebedeva O.P., Samborskaya N.I., Akhomov S.P. i soavt. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v patogeneze poslerodovogo endometrita. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 55-59. (In Russ.)].

15. Ананьева В.В., Франсузов В.Н., Подтетнев А.Д., Ордиянц И.М. Синдром системной воспалительной реакции у родильниц с осложненным течением пuerперия. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2011; 3(35): 49-52. [Anan'eva V.V., Frantsuzov V.N., Podtetenev A.D., Ordians I.M. Sindrom sistemnoy vospalitel'noy reaktsii u rodil'nits s oslozhnennym techeniem puerperiya. *Vestnik Rossiyskoy Voенno-meditsinskoy akademii*. 2011; 3(35): 49-52. (In Russ.)].

16. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль Toll-подобных рецепторов в реализации терапевтического эффекта пробиотиков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 3: 78-82. [Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v realizatsii terapevticheskogo effekta probiotikov. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 3: 78-82. (In Russ.)].

17. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностропные лекарственные средства нового поколения. В кн.: *Юбилейный сборник научных статей «Липоид в комплексной программе иммунодефицитных состояний»*. М.: 2005. 19-36. [Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. Preparaty muramildipeptidnogo ryada – immunotropnye lekarstvennye sredstva novogo pokoleniya. V kn.: *Yubileynyy sbornik nauchnykh statey «Likopid v kompleksnoy programme immunodefitsitnykh sostoyaniy»*. М.: 2005. 19-36. (In Russ.)].

18. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. *Международный журнал иммунореабилитации*. 1998; 10: 19-29. [Nesmeyanov V.A. Glyukozaminilmuramoilpeptidy: na puti k ponimaniyu molekulyar-nogo mekhanizma biologicheskoy aktivnosti. *Mezhdunarodnyy zhurnal immunoreabilitatsii*. 1998; 10: 19-29. (In Russ.)].

19. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Липоида). *Иммунология*. 1994; 2: 47-50. [Khaitov R.M. Glavnaya mishen' immunomoduliruyushchego deystviya GMDP (Likopida). *Immunologiya*. 1994; 2: 47-50. (In Russ.)].

20. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosavinyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25: 4515-4520.

21. Clarke T.B. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands. *Infect Immun*. 2014; 82(11): 4596-4606.

22. Колесникова Н.В., Мустафа М., Никулин Л.А. Иммуностропные эффекты липоида при нарушениях микробицидной функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2006; 1: 79-83. [Kolesnikova N.V., Mustafa M., Nikulin L.A. Immunotropnye efekty

likopida pri narusheniyakh mikrobitsidnoy funktsii neytrofilov novorozhdennykh s diabeticheskoy fetopatией. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2006; 1: 79-83. (In Russ.)].

23. Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Кравцова Е.И., Мусольянец Р.А. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом. *Российский иммунологический журнал*, 2015; 9(18).1(1): 108-110. [Kolesnikova N.V., Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Kravtsova E.I., Musol'yants R.A. Osobennosti produktsii tsitokinov u patsientok s khronicheskoy tazovoy bol'yu, assotsiirovannoy s peritoneal'nym endometriozom. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(18).1(1): 108-110. (In Russ.)].

24. Колесниченко А.А. Воспалительные заболевания придатков матки: что нового? *Молодой ученый*. 2016; 22(1): 14-17. [Kolesnichenko A.A. Vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki: chto novogo? *Molodoy uchenyy*. 2016; 22(1): 14-17. (In Russ.)].

25. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015; 4: 21-26. [Nuradilova D.M. Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 4: 21-26. (In Russ.)].

26. Привалова М.А. Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 2: 55-56. [Privalova M.A. Izmenenie mestnogo immuniteta pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh zhenskikh polovykh organov. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 2: 55-56. (In Russ.)].

27. Смирнова И.В. Профилактика гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с помощью иммуномодулятора Липоид. *Имунопатология Аллергология Инфектология*. 2004; 2: 25-28. [Smirnova I.V. Profilaktika gnoynykh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki s pomoshch'yu immunomodulyatora Likopid. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2004; 2: 25-28. (In Russ.)].

28. Шебзухова Ф.К., Бондарь Т.П. Изменение иммунного статуса и антиоксидантной защиты у женщин с урогенитальным хламидиозом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(1): 111-113. [Shebzukhova F.K., Bondar' T.P. Izmenenie immunnogo statusa i antioksidantnoy zashchity u zhenshchin s urogenital'nym khlamidiozom *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(1): 111-113. (In Russ.)].

29. Чернецова Л.Ф., Болтович А.В., Зорина Л.И., Субач Е.Б. Липоид и циклоферон в комплексном лечении хламидийной генитальной инфекции у женщин. В кн.: *Липоид в лечении гинекологических заболеваний*. М.; 2016. 24-27. [Chernetsova L.F., Boltovich A.V., Zorina L.I., Subach E.B. Likopid i tsikloferon v kompleksnom lechenii khlamidnoy genital'noy infektsii u zhenshchin. V kn.: *Likopid v lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy*. М.; 2016. 24-27. (In Russ.)].

30. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004; 3(6): 62-69. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze miomy matki. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 3(6): 62-69. (In Russ.)].

31. Максимова Н.А., Кашуба Э.А. Иммунопатогенетические аспекты миомы матки и возможности применения иммунокорректирующей терапии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 1(57): 56-60. [Maksimova N.A., Kashuba E.A. Immunopatogeneticheskie aspekty miomy матки i vozmozhnosti primeneniya immunokorrigiruyushchey terapii. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009; 1(57): 56-60. (In Russ.)].
32. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). В кн. *Миома матки*. М.: МИА; 2003. 5-66. [Sidorova I.S. Mioma матки (sovremennye aspekty etiologii, patogeneza, klassifikatsii i profilaktiki). V kn. «*Mioma матки*». М.: МИА; 2003. 5-66. (In Russ.)].
33. Бабунашвили Е.Л., Логутова Л.С., Горбунова Т.Н. Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Вестник Росс. ассоциации акушеров-гинекологов*. 2004; 3(4): 47-49. [Babunashvili E.L., Logutova L.S., Gorbunova T.N. Reproductivnyy prognos pri miome матки. *Vestnik Ross. assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 2004; 3(4): 47-49. (In Russ.)].
34. Максимова Н.А., Полякова В.А. Медикаментозная профилактика развития спаечного процесса на этапе послеоперационной реабилитации больных миомой матки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 3(59): 80-83. [Maksimova N.A., Polyakova V.A. Medikamentoznaya profilaktika razvitiya spaechnogo protsessa na etape posleoperatsionnoy reabilitatsii bol'nykh miomoy матки. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009; 3(59): 80-83. (In Russ.)].
35. Тихомиров А.Л., Хольнов А.И. Клинико-иммунологические аспекты применения Ликопида в комплексном консервативном лечении больных с миомой матки. В кн.: *Ликопид в онкологии*. М.; 2008. 70-76. [Tikhomirov A.L., Khol'nov A.I. Kliniko-immunologicheskie aspekty primeneniya Likopida v kompleksnom konservativnom lechenii bol'nykh s miomoy матки. V kn.: *Likopid v onkologii*. М.; 2008. 70-76. (In Russ.)].
36. Шабашова Н.В., Кузьмина Д.А., Фролова Е.В., Симбарская М.Л. и соавт. Нарушения местного иммунитета и иммунотерапия Гепоном при хроническом воспалении слизистых оболочек разной локализации. *Вестник Медицинской академии последипломного образования*. 2010; 2(4): 59-64. [Shabashova N.V., Kuz'mina D.A., Frolova E.V., Simbarskaya M.L. i soavt. Narusheniya mestnogo immuniteta i immunoterapiya Geponom pri khronicheskom vospalenii slizistykh obolochek raznoy lokalizatsii. *Vestnik Meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2010; 2(4): 59-64. (In Russ.)].
37. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. *Клинич. микробиол. и антимикроб. терапия*. 2000; 2: 12-14. [Ankirskaaya A.S. Mikroekologiya vlagalishcha i profilaktika akusherskoy patologii. *Klinich. mikrobiol. i antimikrob. terapiya*. 2000; 2: 12-14. (In Russ.)].
38. Пынзарь М.А., Агикова Л.А., Минкина Г.Н., Андропова Т.Н., Пинегин Б.В. Опыт клинического иммуномодулятора ликопида у больных с бактериальным вагинозом. *Иммунология*. 1998; 5: 63-64. [Pynzar' M.A., Agikova L.A., Minkina G.N., Andropova T.N., Pinegin B.V. Opyt klinicheskogo immunomodulyatora likopida u bol'nykh s bakterial'nym vaginozom. *Immunologiya*. 1998; 5: 63-64. (In Russ.)].
39. Сафронова Ю.С., Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия. *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6(14).2(1): 152-153. [Safronova Yu.S., Kolesnikova N.V., Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Storozhuk S.V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunomoduliruyushchey terapii v lechenii patsientok s prostymi giperplaziyami endometriya. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2012; 6(14).2(1): 152-153. (In Russ.)].
40. Баскаков В.П. Состояние репродуктивной функции женщин при эндометриозе (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 1995; 2: 15-18. [Baskakov V.P. Sostoyanie reproductivnoy funktsii zhenshchin pri endometrioze (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 1995; 2: 15-18.].
41. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Хорольский В.А., Колесникова Н.В. Современные подходы к лечению больных наружным генитальным эндометриозом, сопряженным с бесплодием. *Медицинский вестник Юга России*. 2011; 2: 75-80. [Kutsenko I.I., Khorol'skaya A.E., Khorol'skiy V.A., Kolesnikova N.V. Sovremennye podkhody k lecheniyu bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom, sopryazhennym s besplodiem. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2011; 2: 75-80. (In Russ.)].
42. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Красильникова А.К. Нарушения системных реакций врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии и возможность их коррекции препаратом Ликопид. *Иммунология*. 2016; 1: 17-21. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Malysheva A.I., Krasil'nikova A.K. Narusheniya sistemnykh reaktsiy vrozhdennogo immuniteta u patsientok s besplodiem i endometriozom I-II stadii i vozmozhnost' ikh korrektsii preparatom Likopid. *Immunologiya*. 2016; 1: 17-21. (In Russ.)].
43. Семенов А.В., Сотникова Н.Ю., Мартенова А.А. Эффективность применения Ликопида при хроническом абактериальном простатите, сопровождающимся нарушением фертильности. *Медицинская иммунология*. 2007; 9(4-5): 435-446. [Semenov A.V., Sotnikova N.Yu., Martenova A.A. Effektivnost' primeneniya Likopida pri khronicheskom abakterial'nom prostatite, soprovozhdayushchimsya narusheniem ferti'lnosti. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007; 9(4-5): 435-446. (In Russ.)].
44. Караулов А.В., Юдина Е.А., Конопля А.А. Местный иммунитет при хроническом сальпингофорите: коррекция лонгидазой. *Российский иммунологический журнал*. 2008; 2: 24-26. [Karaulov A.V., Yudina E.A., Konoplya A.A. Mestnyy immunitet pri khronicheskom sal'pingooforite: korrektsiya longidazoy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2008; 2: 24-26. (In Russ.)].
45. Хамадянов У.Р., Фазлутдинова А.Ф. Сорбционно-пробиотическая терапия в прегравидарной подготовке женщин группы высокого инфекционного риска. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 7(1): 35-38. [Khamad'yanov U.R., Fazlutdinova A.F. Sorbtionno-probioticheskaya terapiya v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin gruppy vysokogo infektsionnogo riska. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 7(1): 35-38. (In Russ.)].
46. Колесникова Н.В., Нестерова И.В., Павлюченко И.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В. Прегравидарная иммунокоррекция дисфункций в системе врожденного иммунитета. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(18).2: 106-108. [Kolesnikova N.V., Nesterova I.V., Pavlyuchenko I.I., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V. Pregravidarnaya immunokorrektsiya disfunktsiy v sisteme vrozhdennogo immuniteta. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 9(18).2: 106-108. (In Russ.)].
47. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Клинико-иммунологическая эф-

фективность предгравидарной иммунокоррекции. *Журнал теоретической и клинической медицины АН Республики Узбекистан*. 2014; 1(3): 78-79. [Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' predgravidarnoy immunokorreksii. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny AN Respubliki Uzbekistan*. 2014; 1(3): 78-79. (In Russ.)].

48. Кравченко Л.В. Оптимизация терапии герпетической инфекции 1-го и 2-го типов у грудных детей. *Педиатрия*. 2012; 91(1): 57-62. [Kravchenko L.V. Optimizatsiya terapii gerpeticheskoy infektsii 1-go i 2-go tipov u grudnykh detey. *Pediatriya*. 2012; 91(1): 57-62. (In Russ.)].

49. Виноцкий Л.И., Бунатян К.А., Пинегин Б.В. и соавт. Отечественный иммуномодулятор нового поколения Ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных ослож-

нений в хирургической клинике. *Вестн.Росс. акад.мед. наук*. 1997; 11: 46-49. [Vinitzkiy L.I., Bunatyan K.A., Pinegin B.V. i soavt. Otechestvennyy immunomodulyator novogo pokoleniya Likopid v kompleksnom lechenii i profilaktike infektsionnykh oslozhneniy v khirurgicheskoy klinike. *Vestn.Ross. akad.med. nauk*. 1997; 11: 46-49. (In Russ.)].

50. Батыров Ф.А., Симонова А.В., Аршинова С.С. и соавт. Применение иммуномодулятора Ликопида в комплексном лечении туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза*. 2002; 3: 21-25. [Batyrov F.A., Simonova A.V., Arshinova S.S. i soavt. Primeniye immunomodulyatora Likopida v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh. *Problemy tuberkuleza*. 2002; 3: 21-25. (In Russ.)].

Поступила / Received 27.08.2017

Принята в печать / Accepted 29.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Колесникова Наталья Владиславовна; тел. 8(918)625-25-25; e-mail: troickaya@rambler.ru; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики.

Corresponding author: Natalia V. Kolesnikova; tel. 8(918)625-25-25; e-mail: troickaya@rambler.ru; Russia, 350063, Krasnodar, Sedina Str., 4; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University.

**А. Ю. ИОНОВ, А. С. АДАМЧИК, О. А. ШЕВЧЕНКО, М. И. БОЧАРНИКОВА, И. В. КРЮЧКОВА,
Е. А. КУЗНЕЦОВА, Т. А. ДЕМИШЕВА, Д. И. ПАНЧЕНКО, Е. Г. ПОТЯГАЙЛО, Ю. А. СОЛОВОДА**

К 95-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063*

АННОТАЦИЯ

Цель. Отразить значение кафедры пропедевтики внутренних болезней в структуре высшего медицинского образования и ее роль в воспитании медицинских кадров в Кубанском медицинском университете со дня основания.

Статья посвящена деятельности одной из старейших кафедр Кубанского государственного медицинского университета – пропедевтики внутренних болезней, организованной в 1922 году. Дисциплина, изучаемая на кафедре, является одним из ключевых этапов изучения внутренних болезней. За время существования на кафедре трудились выдающиеся деятели медицинской науки Кубани: Н.Н. Нижибицкий, К.М. Руткевич, П.И. Бударин, К.А. Пацевич. Исторический путь кафедры во многом отражает историю вуза, региона и страны.

Заключение. Сотрудники подразделения внесли существенный вклад в развитие здравоохранения Краснодарского края и продолжают работу по подготовке врачей.

Ключевые слова: кафедра пропедевтики внутренних болезней, учебный процесс, научная работа, Кубанский государственный медицинский университет

Для цитирования: Ионов А.Ю., Адамчик А.С., Шевченко О.А. и др. К 95-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 129-134. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-129-134

For citation: Ionov A.Y., Adamchik A.S., Shevchenko O.A., Kruchkova I.V., Bocharnikova M.I., Kuznetsova E.A., Demicheva T.A., Panchenko D.I., Potyagailo E.G. Solodova Yu.A. To the 95th anniversary of the department of propedeutics of internal diseases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 129-134. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-129-134

**A. Y. IONOV, A. S. ADAMCHIK, O. A. SHEVCHENKO, I. V. KRUCHKOVA, M. I. BOCHARNIKOVA,
E. A. KUZNETSOVA, T. A. DEMICHEVA, D. I. PANCHENKO, E. G. POTYAGAILO, YU. A. SOLODOVA**

TO THE 95TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF PROPEDEUTICS OF INTERNAL DISEASES

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063*

ABSTRACT

Aim. To show the significance of the department of propedeutics of internal diseases in the structure of higher medical education and its role in the education of medical personnel in Kuban Medical University since its establishment.

The article is devoted to the work of one of the oldest departments of Kuban State Medical University – department of propedeutics of internal diseases, – which was founded in 1922. The discipline taught in the department is one of the key stages of internal diseases studying. During the existence of the department, such prominent figures of medical science of the Kuban worked there: N.N. Niyibizi, K.M. Rutkevich, P.I. Budarin, K.A. Patsevich. The historical path of the department in many ways reflects the history of the University, the region and the country.

Conclusion. The staff of the department has made a significant contribution to the development of healthcare of Krasnodar region and continues work on the training of doctors.

Keywords: department of propedeutics of internal diseases, educational process, scientific work, Kuban State Medical University

Введение

Кафедра пропедевтики внутренних болезней – одна из старейших кафедр Кубанского медицинского университета. Она была организована в 1922 году, на два года позже открытия вуза, так как

по существующему тогда учебному плану диагностика внутренних болезней изучалась с третьего курса [1, 2, 3]. В разное время кафедру возглавляли известные ученые, выдающиеся профессора, стоящие у истоков создания самого вуза и оста-

вившие каждый свой след в истории медицинского образования и здравоохранения Кубани: Н.Н. Нижибицкий, К.М. Руткевич, П.И. Бударин, К.А. Пацевич.

Цель. Отразить значение кафедры пропедевтики внутренних болезней в структуре высшего медицинского образования и ее роль в воспитании медицинских кадров в Кубанском медицинском университете со дня основания.

Первым заведующим кафедрой диагностики и частной патологии, так тогда называлась пропедевтическая клиника (1922-1930), стал выпускник медицинского факультета Московского университета Николай Никонович Нижибицкий [4, 5]. Как уроженец Кубани в университете он обучался на стипендию казачьего войска, по его окончании в 1901 году был направлен на работу в Екатеринодар, где служил врачом Кавказского отдела казачьего войска, затем – заведующим терапевтическим отделением войсковой больницы, преподавал в Военно-фельдшерской школе. В 1910 году его командировали в Санкт-Петербург в Военно-медицинскую академию, где под руководством профессора В.Н. Сиротина он защитил докторскую диссертацию (1912), посвященную клиническим и гистологическим признакам атрофического цирроза печени; после чего вернулся в Екатеринодар. К моменту основания кубанского медицинского вуза Н.Н. Нижибицкий был сложившимся врачом, исследователем и педагогом. Он по праву считается одним из основателей Кубанского медицинского университета. Возглавив кафедру диагностики и частной патологии, он внес существенный вклад в эпидемиологию, диагностику, лечение эндемического зоба, разработал профилактические мероприятия, вошедшие в программу борьбы с эндемическим зобом на Кубани и Северном Кавказе. На кафедре выполнялись исследования по проблемам малярии, гастроэнтерологии, профзаболеваний [4, 6].

Клиника располагалась на базе Краснодарской Окружной больницы (где сейчас находится Детская краевая) и практически не имела какого-либо оборудования, необходимого для проведения учебной и научно-исследовательской работы. Преподавание велось благодаря энтузиазму и самоотверженности первых сотрудников. Кроме заведующего ими были старший ассистент Г.С. Демьянов и младший ассистент А.П. Патрик, после ухода которого в 1923 году на его должность был зачислен П.И. Бударин. В 1924 году, в связи с переходом Г.С. Демьянова в госпитальную клинику, на должность старшего ассистента был переведен П.И. Бударин, а младшим – стал С.Ф. Неклюдов [4, 5].

С 1930 года, в связи с отставкой профессора Нижибицкого, кафедру диагностики внутренних болезней возглавил профессор Константин Моисеевич Руткевич – воспитанник киевской тера-

певтической школы профессора В.П. Образцова. Он внедрил методику серодиагностики возвратного тифа, разрабатывал вопросы диагностики и лечения хронического холецистита, брюшного тифа, ревматизма и сердечно-сосудистого сифилиса, усовершенствовал клиническую методику комплексной терапии серозных плевритов, представил новый вариант дифференцированной перкуссии желудочно-кишечного тракта. Кафедра работала до 1931 года, когда была ликвидирована в связи с изменением классического учебного плана преподавания клинических дисциплин. На этом закончился первый период ее истории [3, 5].

Кафедра пропедевтики внутренних болезней не просто первая встреча с клиникой, но и основа всего дальнейшего клинического образования студентов. Именно здесь формируются важнейшие профессиональные навыки обследования больного, клинического мышления, закладываются основы медицинской этики и деонтологии. Наверное, поэтому к сентябрю 1934 года возобладал здравый смысл и кафедра (теперь уже пропедевтики внутренних болезней) была организована вновь на базе Адыгейской областной больницы (ныне здание Краевого Законодательного Собрания) [5, 6].

Заведующим кафедрой стал Павел Иванович Бударин, возглавлявший ее более 20 лет (1934-1955). П.И. Бударин окончил в 1908 году Петербургскую Военно-медицинскую академию и с 1912 года практиковал как терапевт в Екатеринодаре, был старшим ординатором терапевтического отделения Городской больницы [5, 7].

Новая база отличалась прекрасными просторными помещениями, где расположились учебные аудитории, лаборатория. Кафедра получила достаточное количество оборудования: в том числе 6 микроскопов, достаточно реактивов и хороший «твердый» инвентарь. Появилась традиция проведения клинических конференций с чаепитием, которые проходили в просторном кабинете профессора по понедельникам. Был даже приобретен большой чайный сервиз, рассчитанный на число участников, а к назначенному часу нянечки приходили и разливали чай. Подобно знаменитым «павловским средам», понедельники профессора Бударина обогащали молодых врачей глубокими знаниями в области лечения внутренних болезней. Многие из учеников бережно хранили записи тех лет и как память, и как клинические пособия, мало того, многие старались подражать его манере общения с больными и коллегами, его интонации голоса, походке и пр. [5].

Один из лучших учеников профессора Бударина – Евгений Васильевич Мултых говорил об особом, типично бударинском методе исследования больного: «...предельная рациональность, глубина и простота». Кроме того: «...П.И. Бударин как преподаватель, учитель, это был непревзойденный талант. Его лекции отличались абсолютной

конкретностью и четкостью. Я (Мултых) их записывал практически дословно. Несмотря на то, что пропедевтическая терапия является по существу «вступлением» в клиническую терапию, по лекциям Бударина студенты готовились к экзамену по терапии на третьем курсе, и на четвертом, и на пятом, и на шестом, и к государственному экзамену – это свидетельствует о том, что кроме четкости и конкретности в изложении они были глубоки по содержанию» [1, 5].

В довоенный период сотрудники кафедры помимо педагогической деятельности выполняли научно-исследовательскую работу, касающуюся вопросов этиологии, эпидемиологии и лечения зоба, некоторых форм заболеваний гастродуоденальной системы. В частности, еще в 1928 г. П.И. Бударин высказал обоснованное предположение об инфекционной природе язвенной болезни. Особенно большой вклад коллективом кафедры был внесен в дело государственной важности – ликвидацию малярии на Кубани. С этой проблемой Бударин столкнулся еще до революции, работая практическим врачом. Вместе со своими сотрудниками Н.С. Мазуренко, А.П. Ивановым, С.Ф. Неклюдовым, Г.Е. Ильенко, Г.С. Бузько Павлом Ивановичем Бударинным был разработан оригинальным методом акрихинового лечения этой болезни. В результате их практической деятельности на местах, в составе специальных отрядов, в станциях Кубани, в аулах Адыгеи со вспышками малярии было покончено, что во многом предопределило благополучное развитие Краснодарского края и его курортов. Эта работа завершилась защитой докторской диссертации в 1940 году. Профессор П.И. Бударин был избран членом правления Всеобщего общества терапевтов и состоял в нем до последних дней жизни [5, 8].

Всего за этот период было опубликовано почти 70 печатных работ, сделано свыше 30 научных докладов в различных городах и станциях края, проведено свыше 120 выступлений на клинических конференциях, выполнен ряд командировок на всесоюзные съезды врачей. Была развернута широкая консультативная и методическая помощь органам здравоохранения края, были проведены курсы повышения квалификации по подготовке физиотерапевтов и курортологов. Кроме того, в состав кафедры входил доцентский курс по курортологии и физиотерапии, его вели доктор П.А. Дрогаль и доцент Г.А. Курашкевич; с 1938 года курс рентгенологии вел доцент А.А. Реккандт [2, 3, 5].

Так было до 1941 года, когда в связи с наступлением немецко-фашистских войск институт был эвакуирован. На этом закончился второй период истории кафедры, но не история самой кафедры, а начался непростой третий период. Под руководством П.И. Бударина кафедра пропедевтики внутренних болезней вместе со всем институтом перенесла все организационные и бытовые тяго-

ты эвакуации в годы войны (с 1941 по 1943 гг.) в Ереване и Тюмени. Многие сотрудники ушли на фронт. Штат кафедры был сокращен до минимума. Особенно тяжело было в Тюмени, где в совершенно не приспособленных условиях преподавание фактически осуществлялось только одним заведующим кафедрой Павлом Ивановичем Бударинным. Научная деятельность практически прекратилась [5, 9].

В 1943 году кафедра вместе со всем институтом вернулась из эвакуации в разрушенный Краснодар. С тех пор работа ее не прерывалась и этим ознаменован четвертый период ее истории, который продолжается до настоящего времени.

Однако, с возвращением в родной город трудности не закончились. Условия размещения кафедры пропедевтики внутренних болезней были крайне неблагоприятны, постоянной клинической базы не было. В 1943 году ее размещают в здании клиники нервных болезней, летом 1945 года ее переводят в деревянный барак 1-й Городской больницы, а в 1947 – в здание церкви этой же больницы. В период 1948/49 учебного года пропедевтическая клиника вообще не имеет постоянного места дислокации, т.е. клиника работала без «клиники». В 1949 году кафедра получает непригодное здание при 3-ей (Краевой) сывороточной больнице. Все это время коллектив кафедры, возглавляемый профессором П.И. Бударинным, испытывал большие трудности в осуществлении образовательного процесса, не было возможности проводить лабораторные и другие исследования. Только с переводом кафедры в хирургический корпус ситуация стала постепенно улучшаться [5].

Оставив в 1955 году по состоянию здоровья кафедру, профессор П.И. Бударин продолжал работать. Вплоть до 1960 года он являлся бессменным председателем, научного общества терапевтов Краснодарского края, неоднократно избирался депутатом районного Совета депутатов трудящихся, являлся членом ученого совета института, активно работал в обществе «Знание» по распространению политических и научных знаний.

С 1955 по 1956 годы кафедрой заведовал доцент Николай Дмитриевич дела Сабельников. Он занимался изучением особенностей течения крупозной пневмонии у военнослужащих в период Великой Отечественной войны, пропагандировал и разрабатывал показания и противопоказания к лечению неспецифических заболеваний легких и туберкулеза на курортах Краснодарского края, внес свой научный вклад в развитие курортного дела, совершенствовал учебные методики по обследованию терапевтических больных [3, 5].

В 1956-1958 гг. кафедру возглавлял выпускник Петроградской Военно-медицинской академии (1919) доцент Дмитрий Митрофанович Коробов. Он вырос в бедной крестьянской семье в глухом забайкальском городе Акше, закончил гимназию в Чите на средства Забайкальского казачьего во-

йска, заметившего способного юношу. Получив медицинское образование, военным врачом участвовал в Гражданской войне, работая в госпиталях Крайнего Севера, Урала, Сибири; затем трудился в Москве, санаторных учреждениях Северо-Кавказского региона, Одессы; с первых же дней Великой Отечественной войны начал службу военным врачом в эвакогоспиталях. Победу он встретил в Краснодаре на посту главного терапевта отдела эвакогоспиталей крайздраотдела. В послевоенные годы, до того как возглавить пропедевтическую клинику, Коробов работал ассистентом, а затем доцентом на кафедре госпитальной терапии и стал известным в Краснодаре клиницистом-терапевтом; занимался вопросами военно-полевой терапии, кардиологией, актуальной в то время проблемой алиментарной дистрофии, санитарно-климатическими методами терапии в Геленджике [3, 5, 6].

В 1958 кафедра пропедевтики внутренних болезней была переведена в только что построенное здание терапевтического корпуса Краевой больницы, а заведующим был избран выпускник Кубанского медицинского института профессор Казимир Антонович Пацевич, проработавший в этой должности 10 лет. Ранее, с 1945 года, он возглавлял кафедру госпитальной терапии. В середине 50-х годов в течение двух лет был в научной командировке в Китае, где работал консультантом правительственной клиники и изучал в институте народной медицины иглоукалывание и прижигание (Чжен-Цзю терапия). Как врач-клиницист Пацевич пользовался там большой популярностью и доверием, консультировал многих высших руководителей КНР. По возвращении из Китая он активно использовал полученные там знания народной медицины; впервые на Кубани, а может быть и в стране, провел курсы усовершенствования врачей по Чжен-Цзю терапии, заложив тем самым основу распространения и популярности этого метода в настоящее время [2, 5, 6].

Улучшение материальных возможностей кафедры, неординарная личность заведующего кафедрой, крепкий сплоченный коллектив позволили в короткий срок преодолеть трудности послевоенного периода. Большое внимание уделялось совершенствованию педагогического мастерства сотрудников, действовал студенческий кружок, активно проводились научные исследования, защищено 8 кандидатских диссертаций, проводилась большая консультативная работа, в том числе и в районах края. В это время на кафедре работали доцент С.Л. Литвинова, ассистенты Е.Н. Агапова, Е.А. Ярыш, Ю.В. Ионов, А.П. Ковнацкий, Т.Г. Бантова, А.А. Фишер, аспиранты Л.С. Берлизова и И.Л. Минскер [3, 5, 8].

На этот период пришлась еще одна заграничная командировка К.А. Пацевича. Вместе с известным кубанским профессором-хирургом В.К. Красовитовым он продолжительное время рабо-

тал в составе большой группы советских медиков в Демократической Республике Вьетнам. Там они помогали в организации системы здравоохранения, в подготовке и воспитании медицинских кадров, осуществляли обширную лечебную работу, которую вьетнамские власти оценили орденом Труда III степени. Заслуги А.К. Пацевича отмечены и в своем отечестве. Он был награжден орденом «Знак Почета» и многочисленными медалями [5].

В 1965 году кафедра вновь переведена в 1-ую Городскую больницу. Этот перевод не улучшил условия работы кафедры, поскольку она лишилась хорошо оборудованной лаборатории, учебных комнат, аудитории. Курс лекций пришлось читать в здании бывшей церкви (ныне действующей), совершенно не приспособленной для этой цели. Температура воздуха в холодное время в этой аудитории исключала возможность демонстрации больных. Все это осложнило деятельность кафедры. Тем не менее, работа продолжалась, шел учебный процесс, защищались диссертации [5, 6, 7].

В 1968 году профессор К.А. Пацевич ушел на заслуженный отдых, а заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней стал профессор Николай Васильевич Клыков. Он руководил ею до 1984 года.

Научная работа кафедры в этот период проводилась в основном по двум направлениям: проблемы гастроэнтерологии и сердечно-сосудистой патологии. Целая серия работ была посвящена вопросам лекарственного воздействия на изолированное сердце (в эксперименте) и лечению гипертонической болезни. Большим разделом исследований явилась разработка важных аспектов этиологии, патогенеза и лечения язвенной болезни. Всего за эти годы опубликовано более 200 научных работ, выполнена 1 докторская и 14 кандидатских диссертаций, изданы два научных сборника по актуальным проблемам гастроэнтерологии и кардиологии. Сотрудниками кафедры тех лет были доценты А.Н. Петрова и И.Л. Минскер, ассистенты Л.С. Берлизова, Е.И. Солодухина, П.Я. Милешин, А.Я. Джаримов, Л.Г. Гогитидзе, Б.А. Ярыш, Г.В. Вартамян, Ю.М. Трусов [5, 8].

Многие годы Н.В. Клыков параллельно был проректором института по научной работе. Благодаря усилиям Николая Васильевича и его сотрудников на территории 1-ой Городской больницы было построено отдельное здание кафедры пропедевтики внутренних болезней, в котором кафедра располагается и в настоящее время.

С 1984 по 1994 кафедрой пропедевтики внутренних болезней заведовала доцент Вера Леонидовна Аكوпова. В этот период шла активная работа по совершенствованию учебного процесса, было опубликовано пять учебно-методических пособий и ряд статей методического характера.

Научная работа кафедры проводилась по проблемам кардиологии, а с 1987 года начата разра-

ботка клинических аспектов реологии пищеварительных секретов, моторной и цитопротективной функции желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни. Это направление возглавил Юрий Юрьевич Борисов, который заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней с 1994 по 1995 г. [5, 7].

В 1995 года заведующим кафедрой был избран профессор Анатолий Семенович Адамчик. Выпускник Кубанского медицинского института он был и военным врачом, заведующим кардиологическим отделением, сотрудником кафедры терапии ФУВ, начмедом Госпиталя инвалидов войн, но на всех этапах жизненного пути занимался научной деятельностью. Сферу его изысканий составляли влияние сезонных и гелиофизических факторов на систему гемостаза и состав периферической крови у здоровых и больных ИБС, атеросклерозом артерий нижних конечностей. Интерес к кардиологии и гемостазу предопределил и направление научных исследований на кафедре. Результатом этих исследований стали многочисленные публикации, монография и защита семи кандидатских диссертаций. В настоящее время к защите представлены еще три диссертационные работы. По вопросам гемостаза профессором А.С. Адамчиком организованы и проведены три научные общероссийские конференции в 2004, 2005 и 2007 годах, посвященные его учителю, выдающемуся отечественному ученому нашему земляку профессору В.П. Балуде [2, 3, 5, 8].

Под его руководством окрепли и расширились материальная и клиническая базы кафедры, которые стали располагаться в трех клинических больницах: 1-ой, 3-ей городских и железнодорожной. Кафедра активно участвовала в проведении циклов усовершенствования врачей. Все сотрудники помимо преподавательской деятельности заняты лечебной работой, имеют сертификаты специалистов.

Заключение

Несмотря на известный консерватизм в преподавании предмета, основанный на многовековом опыте и неизменности основных клинических приемов, коллектив кафедры всемерно стремится оптимизировать этот процесс. Так, все большее время отводится практической работе с оценкой интегральной способности студента выделять синдромы, устанавливать простейшие диагнозы. Внедрен текущий компьютерный тестовый контроль. По основным разделам дисциплины созданы методические пособия. Студенты активно привлекаются к подготовке клинических конференций и научной работе кафедры. Все учебные планы пересмотрены в соответствии с новыми федеральными образовательными стандартами. За этот период опубликовано более 250 научных и учебно-методических работ [5, 10].

В настоящее время на кафедре пропедевтики

внутренних болезней работают доценты: А.Ю. Ионов (завуч кафедры, профессор РАЕ, имеет более 180 печатных работ по основным направлениям: особенности цитохимического статуса нейтрофилов при ревматических заболеваниях, кардиологии и истории медицины в виде цикла статей и пяти монографий), О.А. Шевченко (ответственная за лечебную работу, студенческий кружок, организацию клинических конференций; основные научные и клинические направления – гастроэнтерология и общая терапия), И.В. Крючкова (ответственная за научную работу, сфера интересов – кардиология и общая терапия); ассистенты – кандидаты наук: М.И. Бочарникова (профорг кафедры, ответственная за производственную практику), А.А. Непсо; ассистенты Е.А. Кузнецова, Ю.А. Солодова, Д.И. Панченко (кандидатские диссертации представлены к защите), Т.А. Демешева и старший лаборант Н.Б. Оджаханян.

Многие известные преподаватели и врачи, пройдя школу пропедевтики внутренних болезней, продолжают трудиться в других подразделениях вуза и за его пределами или ушли на заслуженный отдых. Все они оставили добрую память в истории становления и развития кафедры: профессор А.А. Фишер, доценты Ю.В. Ионов, А.Н. Петрова, ассистенты Г.В. Вартаньян, Е.И. Солодухина, Л.С. Берлизова, Д.С. Галыго, Е.В. Павлюченко и многие другие.

Все это позволяет коллективу с оптимизмом смотреть на перспективы работы и развития кафедры пропедевтики внутренних болезней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ионов Ю.В., Ионов А.Ю. *Доктор, кто вы...? (размышления о «вторых дарованиях» врачей)*. 2-е изд., перераб. и доп. LAP LAMBERT Academic Publishing; 2015. 354 с. [Ionov Y.V., Ionov A.Y. *Doctor, who are you...? (reflections on "second talents" of doctors)*. 2nd ed. Rev. and Dop. LAP LAMBERT Academic Publishing; 2015. 354 p. (In Russ.)].
2. *Кубанской государственной медицинской академии 75 лет (Информационно-аналитический сборник)*. Под ред. Б.А. Войцеховича. Краснодар, 1995. 120 с. [Kuban state medical Academy, 75 (Information-analytical Bulletin). B.A. Voytsehovich, Ed. Krasnodar, 1995. 120 p. (In Russ.)].
3. *Кубанская государственная медицинская академия (1920-2000). Информационно-справочный сборник*. 2-е изд., перераб. и доп. Майкоп: ГУРИППП «Адыгея»; 2000. 256 с. [Kuban state medical Academy (1920-2000). *The information collection*. 2nd ed. Rev. and Dop. Maykop: GRIPP "Adygeya", 2000. 256 p. (In Russ.)].
4. Ахмадов Т.З. Профессор Н.Н. Нижибицкий один из первых ученых медиков земли Кубанской (к 140-летию со дня рождения). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(1): 161-164. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-1-161-164. [Akhmadov T.Z. Professor N. N. Niyibizi one of the first scientists of the Kuban (To the 140th Anniversary). *Kubanskiĭ nauchnyĭ medicinskiĭ vestnik*. 2017; 1(1): 161-164. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-1-161-164].
5. Ионов Ю.В., Ионов А.Ю. *Из истории медицины Кубани*.

Краснодар: Традиция; 2009. 176 с. [Ionov Y.V., Ionov A.Y. *From the history of medicine of the Kuban*. Krasnodar: Tradition; 2009. 176 p. (In Russ.)].

6. Кубанский государственный медицинский университет. 1920-2010. Под ред. В.С. Тен-Ковин. Краснодар, 2010. 160 с. [*Kuban state medical University. 1920-2010*. Ed. V.S. Ten-Kovin. Krasnodar, 2010. 160 p. (In Russ.)].

7. Ионов А.Ю., Ионов Ю.В. Некоторые страницы из истории 1-й городской больницы (Становление городской стационарно-поликлинической службы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2005; 7-8: 211-213. [Ionov A.Y., Ionov Y.V. Some pages from the history of the 1st city hospital (Establishment of the urban inpatient-outpatient service). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2005; 7-8: 211-213. (In Russ.)].

8. Скибицкий В.В., Елисеева Л.Н., Канорский С.Г., Петрова Т.Р. и др. История развития научной терапевтической мысли в Кубанской медицинской академии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2000; 5: 27-35. [Skibitskiy V., Eliseeva L., Kanorsky S., Petrova T. et al. History of the development of scientific therapeutic thoughts in the Kuban Medical Academy. *Kubanskij*

nauchnyj medicinskij vestnik. 2000; 5: 27-35. (In Russ.)].

9. Макевнин Г.Я. Кубанский медицинский институт им. Красной Армии в годы Великой Отечественной войны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2005; 7-8: 156-159. [Makevnin G.J. Kuban Medical Institute named after the Red Army during the Great Patriotic War. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2005; 7-8: 156-159. (In Russ.)].

10. Ионов А.Ю., Редько А.Н., Адамчик А.С., Теплякова Н.С. Изучение «вторых дарований» медицинских работников – путь повышения мотивации к учебе и оптимизации воспитательной работы при подготовке врача. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; 4: 120-123. [Ionov A.Y., Red'ko A.N., Adamczyk A.S., Teplyakova N.S. The study of "second talents" of health workers as a way to enhance motivation for learning and optimization of educational work in the training of a physician. *International journal of experimental education*. 2014; 4: 120-123. (In Russ.)].

Поступила / Received 04.07.2017
Принята в печать / Accepted 09.09.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Ионов Алексей Юрьевич; тел.: +7 (918) 41-37-800; e-mail: ionov_alexey@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Alexey Y. Ionov; tel.: +7 (918) 41-37-800; e-mail: ionov_alexey@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2017 том 24 № 5

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2017 volume 24 № 5

Per. № PO382

Издатель и адрес редакции:

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.
Тел. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail address: kubmedvestnik@gmail.com

Publisher and editorial office:

Kuban State Medical University.
350063, Krasnodar, Sedina street, 4.
Ph. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail: kubmedvestnik@gmail.com

Гл. редактор
Технический редактор
Компьютерная верстка

В. Покровский
Л. Демская
И. Ландсман

Подписано в печать 27.10.2017.
Формат 60x90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 17 усл. печ. л. Тираж 500.
Свободная цена.

Отпечатано с оригинал-макета
в типографии ООО Полиграфическое объединение «Плехановец»,
г. Краснодар, ул. Челюскина, д. 12.