

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. Червенек
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
№ 6

Журнал издаётся с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Авакимян В. А., Карипиди Г. К., Авакимян С. В., Алуханян О. А.,
Дидигов М. Т., Бабенко Е. С.

Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной
болезни желудка и двенадцатиперстной кишки 7

Авакимян В. А., Карипиди Г. К., Авакимян С. В., Алуханян О. А.,
Потягайло Е. Г., Марченко Н. В., Дидигов М. Т., Бабенко Е. С.

Программированная лапаротомия в лечении разлитого
гнояного перитонита 12

Веревкин А. А., Славинский А. А., Космачева Е. Д.,
Ставенчук Т. В.

Патоморфологические признаки повреждения миокарда
при отторжении трансплантированного сердца 17

Гербали О. Ю., Пузако В. В.

Сочетанные операции как метод интенсификации
лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей
и спаечной болезнью брюшной полости 22

Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Ведешина Э. Г.,
Рисованный С. И., Порфириадис М. П., Будайчиев Г. М.-А.

Анализ методов биометрической диагностики
в трансверсальном направлении у пациентов
с мезогнатическими типами зубных дуг 26

Дубатова И. В., Соловьева С. А., Кучеренко И. Н., Никонова Н. В.,
Стоякин И. В., Карнаух К. А., Трепко О. А., Сафроненко А. В.

Клинический анализ эффективности электросудорожной
терапии с современным анестезиологическим обеспечением
в психиатрической практике 35

Егорова И. А., Филиппов Е. Ф., Сторожук А. П.

Показатели функционирования антиоксидантной
системы крови и ротовой жидкости у женщин
с воспалительными заболеваниями органов малого таза 42

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., акад. РАН

(Санкт-Петербург)

А. Ф. Черноусов

д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва)

Зав. редакцией

канд. биол. наук

С. В. Полищук

Учредители:

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

Министерство

здравоохранения

Краснодарского края

Министерство

здравоохранения

Республики Адыгея

Зафираки В. К., Космачева Е. Д.

Клинические особенности проявлений ишемии миокарда

у больных стабильной стенокардией в сочетании

с хронической обструктивной болезнью легких..... 48

Зафираки В. К., Космачева Е. Д.

Периоперационные осложнения и отдаленные результаты

чрескожных коронарных вмешательств при стабильной

стенокардии у больных хронической обструктивной

болезнью легких..... 54

Коваленко Я. А., Крутова В. А., Наумова Н. В., Чуприненко Л. М.

Эффективность программы экстракорпорального

оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин

с хроническим неспецифическим эндометритом..... 59

Колесникова Н. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В.,

Филиппов Е. Ф., Ковалева С. В., Крутова В. А., Сторожук А. П.

Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного

возраста с генитальными инфекционно-воспалительными

процессами..... 65

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

Изменения кислородтранспортной функции и энергетического

обмена в эритроцитах у больных с носовыми кровотечениями..... 71

Коровин А. Я., Базлов С. Б., Андреева М. Б., Нарсия В. В.,

Трифанов Н. А.

Проявления абдоминального сепсиса у больных

с распространённым перитонитом..... 78

Куценко И. И., Боровиков И. О., Галустян М. В., Абушкевич В. Г.

Анализ эффективности абдоминального родоразрешения

в Краснодарском крае..... 84

Леонов М. Г., Беляева С. А., Чернов С. Н.

Состояние диагностики и лечения больных раком яичников

в Краснодарском крае в 2005–2014 гг. 90

Линченко С. Н., Иванов А. О., Степанов В. А.,

Барачевский Ю. Е., Абушкевич В. Г., Бугаян С. Э.,

Кочубейник Н. В., Грошилини С. М.

Восстановление и расширение функционального

потенциала организма человека посредством

аэрокриотермических тренировок..... 95

Пискун В. Е., Выдров А. С.

Исследование динамики поля зрения на фоне лечения

глаукомной оптикопатии комбинированным методом..... 102

Поляков П. П., Агумава А. А., Гусарук Л. Р., Липатова А. С., Цымбалов О. В.,

Заболотских Н. В., Вчерашнюк С. П., Кравченко С. В., Каде А. Х.

Коррекция ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений

экспрессии c-fos мононуклеарными лейкоцитами крыс..... 106

Поморцев А. В., Дьяченко Ю. Ю., Грушевская Ю. В., Лашевич В. В.	
Прогнозирование неблагоприятного исхода беременности для плода на основании ультразвуковой оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур	110
Соболев М. С., Файтельсон А. В., Гудырев О. С., Раджумар Д. С. Р., Дубровин Г. М., Мягких В. И.	
Исследование эндотелио- и остеопротективных свойств розувастатина, I-норвалина и их комбинации при экспериментальном остеопорозе	116
Сорокин Э. П., Бутолин Е. Г., Шиляева Е. В., Иванов В. Г.	
Особенности нейрогуморального ответа на стресс у пострадавших с торакоабдоминальными травмами, поступивших в состоянии алкогольного опьянения	122
Стеблюк А. Н., Колесникова Н. В., Гюнтер В. Э., Тлиш М. М., Лысых Т. В., Селюкова Л. В., Церковная А. А., Марченко Е. С.	
Уровень локальной продукции цитокинов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита и в условиях использования криотерапии век	129
Хитарьян А. Г., Велиев К. С., Дегтяренко С. А., Хитарьян Е. А., Леденев А. А.	
Оценка эффективности использования минимально инвазивного способа лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей	134
Чеснокова Н.Н.	
Маркетинговое исследование рынка флеботропных лекарственных препаратов, применяемых в лечении и профилактике варикозной болезни нижних конечностей	139
Юрченко В. В., Осумбеков Р. Б.	
Возможности закрытия ретродуоденальной перфорации, возникающей при эндоскопической папиллосфинктертомии, саморасширяющимся стентом	145
ОБЗОРЫ	
Макухина Т. Б., Макухина В. В.	
Эктопическая стеночная беременность	150
Хорев О. Ю., Майборода Ю. Н.	
Окклюзионные интерференции и нейромышечная дисфункция	161
Шапкин Ю. Г., Селиверстов П. А.	
Факторы риска несращения переломов костей при политравме	168
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Иванова Л. А., Король И. В., Коваленко Ю. С., Кокова Е. А., Мезинова А. В., Липницкая Я. А.	
Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим синдромом врожденной дисфункции коры надпочечников	177
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ	
Лищенко А. Н., Босак Н. В.	
Профессор Василий Васильевич Коптельцев – основоположник кардиохирургической службы на Кубани (к 100-летию со дня рождения)	184

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

**Avakimyan V. A., Karipidi G. K., Avakimyan S. V., Aluhanyan O. A.,
Didigov M. T., Babenko E. S.**

Combination of perforation and hemorrhage accompanying
gastroduodenal ulcer 7

**Avakimyan V. A., Karipidi G. K., Avakimyan S. V., Aluhanyan O. A.,
Potyagajlo Y. G., Marchenko N. V., Didigov M. T., Babenko E. S.**

Programmed laparotomy in the treatment of general purulent
peritonitis 12

Verevkin A. A., Slavinskiy A. A., Kosmacheva E. D., Stavenchuk T. V.

Morphological indicators of myocardial damages in rejection
of transplanted heart 17

Gerbali O. Y., Puzaco V. V.

Combined surgeries as a method for treatment intensification
in patients with postsurgical ventral hernia and peritoneal
commissures of abdominal cavity 22

**Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Vedeshina E. G., Risovanny S.I.,
Porfyriadis M. P., Budaychiev G. M-A.**

Methods of biometrical diagnostics in transversal direction
in patients with mesognathic type of dental arches 26

**Dubatova I. V., Solov'eva S. A., Kucherenko I. N., Nikonova N. V.,
Stojakin I. V., Karnauh K. A., Trepko O. A., Safronenko A. V.**

Clinical analysis of efficacy of electroconvulsive therapy with modern
anesthetic support in psychiatric practice 35

Egorova I. A., Filippov E. F., Storozhuk A. P.

Indicators of the functioning of the antioxidant system of blood
and oral fluid in women suffering from pelvic inflammatory diseases 42

Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D.

Clinical features of manifestations of myocardial ischemia
in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary
disease 48

Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D.

Perioperative complications and remote results of percutaneous
coronary interventions in patients with stable angina and chronic
obstructive pulmonary disease 54

Kovalenko Y. A., Krutova V. A., Naumova N. V., Tchuprinenko L. M.

The effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer
in women suffering from non-specific chronic endometritis 59

**Kolesnikova N. V., Chudilova G. A., Lomtatidze L. V., Filippov E. F.,
Kovaleva S. V., Krutova V. A., Storozhuk A. P.**

Features of the immune status of women of reproductive age
suffering from genital infectious-inflammatory processes 65

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

Changes in the oxygen transport function and energy balance
in red blood cells in epistaxis patients 71

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*

**Korovin A. Ja., Bazlov S. B., Andreeva M. B., Narsiya V. V.,
Trifanov N. A.**

Manifestations of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis..... 78

Kutsenko I. I., Borovikov I. O., Galustyan M. V., Abushkevich V. G.

Efficacy analysis of abdominal birth in Krasnodar Krai 84

Leonov M. G., Belyaeva S. A., Chernov S. N.

State of diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer
in Krasnodar Krai in 2005-2014 90

**Linchenko S. N., Ivanov A. O., Stepanov V. A., Barachevskiy Yu. E.,
Abushkevich V. G., Bugayan S. E., Kochubeynik N. V., Groshilin S. M.**

Restoration and expansion of the functional potential of human body
by means of aerocryothermal training 95

Piskun V. E., Vydrov A. S.

Study of the field of vision dynamics against the background
of glaucomous opticopathy treatment by combined method 102

**Polyakov P. P., Agumava A. A., Gusaruk L. R., Lipatova A. S., Tsymbalov O. V.,
Zabolotskikh N. V., Vcherachnyuk S. P., Kravchenko S. V., Kade A. Kh.**

Cranial electrotherapy stimulation modulates stress-induced
c-fos expression in rat peripheral blood mononuclear cells 106

**Pomortsev A. V., Dyachenko Yu. Yu., Grushevskaya Yu. V.,
Lashevich V. V.**

Prediction of adverse pregnancy outcome for the fetus
on the basis of ultrasound investigation of the embryo
and extraembryonic structures 110

**Sobolev M. S., Faitelson A. V., Gudyrev O. S., Rajkumar D. S. R.,
Dubrovin G. M., Myagkih V. I.**

Study of endothelial protective and osteoprotective properties
of rosuvastatin, l-norvaline and their combinations in experimental
osteoporosis 116

Sorokin E. P., Butolin Ye. G., Shilyaeva Ye. V., Ivanov V. G.

Features of neurohumoral response to stress in patients
with thoracoabdominal injuries and alcohol intoxication 122

**Steblyuk A. N., Kolesnikova N. V., Gunter V. E., Tlish M. M.,
Lysykh T. V., Seliukova L. V., Tserkovnaya A. A., Marchenko E. S.**

Level of local production of cytokines in the clinic
of traditional treatment of demodectic blepharitis
and in conditions of lid cryotherapy use 129

**Khitaryan A. G., Veliev K. S., Degtyareno S. A., Khitaryan E. A.,
Ledenev A. A.**

Efficiency assessment of minimally invasive treatment of severe forms
of chronic venous insufficiency of lower extremities 134

Chesnokova N. N.

Market research of phlebotropic drugs applied in treatment
and prevention of chronic venous diseases 139

Yurchenko V. V., Osumbekov R. B.

Options for closure of retro-duodenal perforation after endoscopic
papiliosphincterotomy with a self-expanding stent 145

REVIEW**Makukhina T. B., Makukhina V. V.**

Ectopic mural pregnancy150

Khorev O. Yu., Mayboroda Yu. N.

Occlusal interferences and neuromuscular dysfunction161

Shapkin Yu. G., Seliverstov P. A.

Risk factors of fracture nonunion in polytrauma168

CLINICAL CASE**Ivanova L. A., Korol I. V., Kovalenko Yu. S., Kokova E. A., Mezinova A. E., Lipnickaya Y. A.**Development of polycystic ovary syndrome in a patient suffering from classic congenital
adrenal cortical hyperplasia177**MEMORABLE DATES****Lischenko A. N., Bosak N. V.**Professor Vasily Vasilyevich Kopteltsev – the founder of the cardiac surgery service in Kuban
(to the 100th anniversary of the birthday)184

В. А. АВАКИМЯН, Г. К. КАРИПИДИ, С. В. АВАКИМЯН, О. А. АЛУХАНЫН,
М. Т. ДИДИГОВ, Е. С. БАБЕНКО

СОЧЕТАНИЕ ПЕРФОРАЦИИ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка различных методов хирургического лечения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной сочетанием перфорации и кровотечения и обоснование выбора оптимального метода оперативного пособия.

Материалы и методы. Обобщен опыт хирургического лечения сочетанных осложнений язвенной болезни в виде перфорации и кровотечения. Такое сочетание встретилось у 52 больных из 753 больных, оперированных по поводу прободения язвы. Кровотечение возникало как из прободной язвы, так и из другой. Кровотечение было как в свободную брюшную полость (5 наблюдений или 0,66%), так и в просвет желудочно-кишечного тракта (47 больных или 6,2%).

Результаты. При оперативном лечении сочетанных осложнений язвенной болезни желудка и ДПК летальность составила более 19%. Наиболее тяжелыми больными были те, у которых прободение язвы сочеталось с кровотечением в свободную брюшную полость. Резекция желудка применялась в 31,9%. Простое зашивание перфоративного отверстия язвы недопустимо, т.к. у 2/3 больных гастродуоденальными язвами имеется не менее двух язв, одна из которых осложняется перфорацией, а другая – кровотечением из неё. Даже при минимальном объеме оперативного вмешательства целесообразно выполнение пилоропластики по Джадду.

Заключение. Операцией выбора является пилоропластика по Джадду. Приблизительно у 1/3 больных приходится прибегать к резекции желудка, выполнение которой диктуют патоморфологические изменения в пилородуоденальной зоне.

Ключевые слова: язвенная болезнь, осложнения, перфорация, кровотечение

Для цитирования: Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В. и др. Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 7-11. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-7-11

For citation: Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Alukhanyan O.A., Didigov M.T., Babenko E.S. Combination of perforation and hemorrhage accompanying gastroduodenal ulcer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 7-11. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-7-11

V. A. AVAKIMYAN, G. K. KARIPIDI, S. V. AVAKIMYAN, O. A. ALUKHANYAN, M. T. DIDIGOV,
E. S. BABENKO

COMBINATION OF PERFORATION AND HEMORRHAGE ACCOMPANYING GASTRODUODENAL ULCER

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.

ABSTRACT

Aim. Evaluation of different methods of surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcer, complicated by a combination of perforation and hemorrhage and the rationale for choosing optimal method of surgical treatment.

Materials and methods. The article summarizes the experience of surgical treatment of combined complications of ulcer disease in the form of perforation and hemorrhage. This combination was found in 52 from 753 patients who underwent surgery for ulcer perforation. The hemorrhage arose from a perforated ulcer, and other. The hemorrhage was in the abdomen (5 cases or 0,66%) and in the lumen of the gastrointestinal tract (47 patients or 6,2%).

Results. In the surgical treatment of combined complications of gastroduodenal ulcer disease the mortality rate was more than 19%. The most severe patients were those who had free perforated ulcer combined with hemorrhage. Gastric resection was applied at 31,9%. Simple stitching perforated hole ulcers is unacceptable because 2/3 patients with

gastroduodenal ulcers have at least two ulcers, one of which is complicated by perforation and hemorrhage. Even at the minimum volume of surgical intervention it is appropriate to perform pyloroplasty according to Judd.

Conclusion. The surgery of choice is pyloroplasty according to Judd. Approximately 1/3 of patients have to resort to resection of the stomach, which is dictated by the pathological changes in pyloroduodenal area.

Keywords: peptic ulcer, complications, perforation, hemorrhage

Введение

Одним из наиболее тяжелых осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является сочетание различных, в том числе и urgentных, осложнений язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2, 3, 4]. Несмотря на достижения современной фармакологии, число осложнений, в том числе и urgentных, язвенной болезни не уменьшилось [5, 6]. Хирурги часто стали сталкиваться с тяжелыми топографоанатомическими изменениями в зоне язвенного поражения, что в значительной мере осложняет выполнение оперативного вмешательства [7, 8]. У этого тяжелого контингента больных и до настоящего времени остаются высокими как послеоперационные осложнения, достигающие 30%, так и послеоперационная летальность, достигая 37,7% [9]. Поэтому, несмотря на давность проблемы, многие вопросы ещё ждут своего решения.

Материалы и методы

В клинике госпитальной хирургии на базе 2-го хирургического отделения Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи за последние 20 лет (с 1996 по 2016 годы) было оперировано 753 больных перфоративной гастродуоденальной язвой. Из них у 52 пациентов (6,9%) перфорация язвы сочеталась с кровотечением из этой же язвы или из другой. Кровотечение было как в свободную брюшную полость (5 наблюдений или 0,6%), так и в просвет желудочно-кишечного тракта (47 больных или 6,2% наблюдений из 753 оперированных больных). У 17

(32,7%) больных язва локализовалась в желудке и у 35 (67,3%) – в двенадцатиперстной кишке.

Возраст больных колебался в пределах от 21 года до 78 лет. Средний возраст составил $47 \pm 2,6$ года. Женщин было всего три (39, 45 и 57 лет).

Язвенный анамнез у подавляющего большинства этих больных был более 10 лет, и только у 5 больных он был короче. Все они длительно лечились как в условиях стационара, так и амбулаторно, включая и санаторно-курортное лечение.

Время поступления в стационар от момента заболевания до госпитализации было от 2 до 72 часов, но 65% больных поступали в промежутке от 6 до 12 часов.

Диагноз базировался на клинических, лучевых методах диагностики и лабораторных данных. В затруднительных случаях прибегали к фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и лапароскопии. Степень тяжести кровотечения определяли по принятой в клинике классификации (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Всего было обследовано и пролечено 753 больных с перфоративной гастродуоденальной язвой. Из них у 234 больных с перфоративной язвой во время операции были выявлены и другие осложнения язвенной болезни, требующие зачастую хирургической коррекции. В клиническую разработку включены всего 52 больных из указанных 234, у которых перфорация язвы сочеталась с кровотечением из этой же язвы или из другой. Варианты и источники кровотечения при перфорации язвы были следующие (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Определение степени тяжести кровопотери

Determination of hemorrhage severity

Исследуемые показатели	Степень тяжести кровотечения		
	легкая	средняя	тяжелая
Частота пульса (в 1 мин)	Меньше 100	От 100 до 120	Больше 120
АД макс. (мм рт. ст.)	Больше 100	От 100 до 80	Меньше 80
Индекс шока (пульс/АД)	Меньше 1,0	От 1,0 до 1,5	Больше 1,5
Число эритроцитов (Т/л)	Меньше 3,0	От 3,0 до 2,0	Меньше 2,0
Гемоглобин (г/л)	Больше 110	От 110 до 70	Меньше 70
Гематокрит (%)	Больше 35	От 35 до 25	Меньше 25
Диурез (мл/час)	Больше 40	От 40 до 20	Меньше 20
ЦВД (мм вод. ст.)	Больше 40	От 40 до 20	Меньше 20
Дефицит ОЦК	Меньше 20 %	От 20 до 30%	Больше 30%

Примечание: коэффициент корреляции между ОЦК, определяемый с помощью синего Эванса и критериями определения дефицита ОЦК проводимыми в таблице 1 составил 0,87.

Note: the coefficient of correlation between the bcc, determined with the help of blue Evans and the criteria for determining the deficit of bcc conducted in Table 1 was 0.87.

Таблица 2 / Table 2

Источники кровотечения при перфорации язвы

Sources of hemorrhage during perforation of an ulcer

Источник кровотечения	Число боль- ных	%
Перфорация и кровотечение осложнили одну и ту же язву	19	36,5
Перфорация одной язвы и кровотечение из другой язвы	33	63,5
ВСЕГО, из них:	52	100,0
Кровотечение в свободную брюшную полость	5	9,6
Кровотечение в просвет ЖКТ	47	90,4

Как видно из таблицы 2 почти у 2/3 больных происходит перфорация одной язвы, а кровотечение возникает из другой.

Наибольшие диагностические, лечебные и прогностические трудности составляли те больные, у которых перфорация язвы сочеталась с кровотечением в свободную брюшную полость.

лудка, то мы считаем, что предпочтение нужно отдать пилоропластике по Джадду перед другими видами пилоропластик или дуоденопластик. При пилоропластике по Джадду удастся провести осмотр задней стенки двенадцатиперстной кишки, где нередко локализуется ещё одна язва. Иссечение язвы позволяет не только произвести гистологическое исследование, но и сшивать малоизмененные края раны, что улучшает условия заживления пилоропластик. И ещё одно немаловажное преимущество любой пилоропластики заключается в том, что она сокращает время пребывания пищи в антральном отделе желудка, сокращает во времени вторую фазу пищеварения и опосредованно ведет к снижению продукции соляной кислоты в среднем на 20% [1].

Клиническая картина в большой мере зависит от преобладания признаков кровотечения или перфорации. При возникновении осложнений последовательно диагностика их не представляла больших трудностей. При одновременном возникновении двух осложнений возникали диагностические трудности. Поэтому целесообразно обращать внимание на следующие признаки (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Варианты клинического течения сочетанных осложнений язвенной болезни

Variants of clinical course of combined complications of peptic ulcer

Перфорация и кровотечение с преобладанием признаков перфорации	Перфорация и кровотечение с преобладанием признаков кровотечения
Боль сильная	Боль слабо выражена
Напряжение мышц живота выражено	Напряжение мышц живота отсутствует
Прекращение рвоты	Рвота кровью
Субфебрильная температура тела	Нормальная температура тела
Исчезновение печеночной тупости или (пневмоперитониум)	Исчезновение печеночной тупости или (пневмоперитониум)
Отсутствие эффекта от консервативного лечения	Улучшение (временное) после медикаментозной, особенно заместительной терапии
Лейкоцитоз с нейтрофилезом	Лейкоцитоз с нейтрофилезом
Нормальное АД	Снижение АД
Умеренная тахикардия	Выраженная тахикардия
	Снижение числа эритроцитов, гематокрита и гемоглобина

Это, по-видимому, связано с тем, что излившаяся кровь делает менее агрессивным желудочный сок. Поэтому болевой синдром и напряжение мышц живота менее выражены, что ведет к запоздалому оперативному вмешательству. Во время оперативного пособия, как правило, находили фибринозно-гнойный перитонит даже уже спустя 6 часов после начала заболевания. Фибринозно-гнойный перитонит, естественно, омрачает прогноз заболевания. При массивной кровопотере на первый план выступают симптомы кровотечения, что еще больше затрудняет диагностику и ухудшает прогноз болезни.

Если в ходе оперативного вмешательства не используется различная по объёму резекция же-

При сомнении в диагнозе прибегали в основном к двум дополнительным методам исследования. ФГДС позволяет определить наличие язвы и характер ее осложнения, а повторная обзорная рентгенография брюшной полости после ФГДС (проба Вебера) позволяет обнаружить свободный газ в брюшной полости. Если сомнения в диагнозе оставались, прибегали к диагностической лапароскопии. При ясном диагнозе ФГДС не может быть рекомендована, так как она способствует поступлению в брюшную полость новых порций желудочного сока и способствует распространению экссудата в брюшной полости, который всегда имеется при прободении язвы.

Характер оперативного вмешательства и его

Характер оперативного вмешательства при сочетанных осложнениях**The nature of surgical intervention in combination with complications**

Объем операции	Число больных	Выздоровело (%)	Умерло (%)
Резекция 2/3 желудка	11	8 (72,9)	3 (27,1)
Зашивание перфоративной язвы	10	8 (80,0)	2 (20,0)
СВ в сочетании с пилоропластикой	5	4 (80,0)	1 (20,0)
СтВ в сочетании с антрэктомией	4	3 (75,0)	1 (25,0)
Пилоропластика по Джадду	10	9 (90,0)	1 (10,0)
Дуоденопластика по Оноприеву (сегментарная или мостовидная)	11	9 (87,1)	2 (18,2)
СПВ в сочетании с дуоденопластикой	1	1	-
ИТОГО	52 (100%)	42 (80,8)	10 (19,2)

Примечание: СВ – селективная ваготомия, СПВ – селективная проксимальная ваготомия, СтВ – стволовая ваготомия.

Note: SV - selective vagotomy, SPV - selective proximal vagotomy, StV - stem vagotomy.

исходы у больных при сочетанных (перфорация и кровотечение) осложнениях язвенной болезни (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, летальность составила более 19%. Сравнительно высокая летальность требует объяснения. Наиболее тяжелыми больными были те, у которых прободение язвы сочеталось с кровотечением в свободную брюшную полость. У этих больных была невыраженная картина перфорации, живот оставался мягким, малоболезненным, что вело к запоздалому оперативному вмешательству, а кровь, излившаяся в свободную брюшную полость, создавала благоприятные условия для быстрого роста микрофлоры и прогрессирования перитонита. Из 5 таких больных умерло 3 человека, что составило 60,0%. В то же время из остальных 47 оперированных больных после операции умерло 7 пациентов, что составило 14,1%. В этой группе больных, состоящей из 47 больных, резекционные способы были применены у 15 пациентов, то есть практически у каждого третьего больного (31,9%).

Сравнительно высокий процент (31,9%) применения различной по объему резекции желудка объясняется несколькими моментами. У одних больных эти осложнения протекали на фоне различной степени выраженности пилородуоденального стеноза. У других больных во время операции обнаруживали обширную пенетрацию язвы, чаще всего, в головку поджелудочной железы. У третьих – резекция желудка была вынужденной операцией. Предложенная В.И. Оноприевым, как альтернатива резекции желудка, сегментарная дуоденопластика, с нашей точки зрения, технически более сложное пособие, а в условиях перитонита широкое раскрытие забрюшинного пространства является не только нецелесообразным, но опасным в смысле развития флегмоны забрюшинного пространства и травматического послеоперационного панкреатита, что естественно еще более омрачает прогноз болезни.

В силу того, что у 2/3 больных гастродуоденальными язвами имеется не менее двух язв, одна из которых осложняется перфорацией, а другая – кровотечением из неё, мы считаем, простое зашивание перфоративного отверстия язвы недопустимым. Даже при минимальном объеме оперативного вмешательства целесообразно выполнение пилоропластики по Джадду. При таком виде пилоропластики, во-первых, иссекается язва в пределах здоровых тканей, что улучшает процесс заживления, во-вторых, удаленную язву можно подвергнуть гистологическому исследованию и, в-третьих, – пилоропластика по Джадду позволяет осмотреть заднюю стенку двенадцатиперстной кишки, где нередко локализуется вторая язва («целующиеся» язвы). Все это практически невозможно выполнить при простом ушивании перфоративного отверстия язвы.

Заключение

1. Сочетания прободения язвы с язвенным кровотечением являются очень грозными осложнениями, дающими высокую летальность даже при своевременном квалифицированном хирургическом и медикаментозном лечении.

2. Всякое усиление или появление боли в животе у больного с язвенным кровотечением должно навести хирурга на мысль о возникновении перфорации язвы.

3. Операцией выбора у этого тяжелого контингента больных должна быть пилоропластика по Джадду.

4. Считать нецелесообразным простое ушивание перфоративного отверстия язвы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авакимян В.А., Багдасарьян А.С. *Патогенез и лечение язвенной болезни*. Краснодар: Краснодарские известия, 2004. 254 с. [Avakimyan V.A., Bagdasar'yan A.S. *Patogenezi i lechenie yavzvennoy bolezni*. Krasnodar: Krasnodarskie izvestiya, 2004. 254 s. (In Russ.).]

2. Чернооков А.И., Наумов Я.А., Яковченко А.В. и др. Тактика хирургического лечения больных с сочетанными осложнениями язв двенадцатиперстной кишки в экстренной хирургии. *Анналы хирургии*. 2010; 2: 11-18. [Chernookov A.I., Naumov Ya.A., Yakovchenko A.V., Cil'chuk E.S., Plugin O.G. Taktika khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s sochetannymi oslozhneniyami yazv dvenadtsatiperstnoy kishki v ekstrennoy khirurgii. *Annaly khirurgii*. 2010; 2: 11-18. (In Russ., English abstract)].

3. Таранов И.И., Поленцова Н.П. Хирургическая тактика лечения лиц пожилого и старческого возраста с сочетанными осложнениями язвенной болезни. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 56. [Taranov I.I., Polentsova N.P. Khirurgicheskaya taktika lecheniya lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta s sochetannymi oslozhneniyami yazvennoy bolezni. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 56. (In Russ.)].

4. Henriksson A.E., Edman A.C., Held M. et al. Helicobacter pylori and acute bleeding peptic ulcer. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 7: 769-771. [Henriksson A.E., Edman A.C., Held M., Wadstrom T. Helicobacter pylori and acute bleeding peptic ulcer. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 7: 769-771.].

5. Tytgat G.N.J. Treatment of Peptic Ulcer. *Digestion*. 1998; 596: 447-452. [Tytgat G.N.J. Treatment of Peptic Ulcer. *Digestion*. 1998; 596: 447-452.].

6. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Антропов И.В. Выбор объема операции при сочетании перфорации язвы двенадцатиперстной кишки с другим осложнением язвенной болезни. *Хи-*

рургия. 2013; 11: 29-31. [Vachev A.N., Koryttsev V.K., Antropov I.V. Vybora ob"ema operatsii pri sochetanii perforatsii yazvy dvenadtsatiperstnoy kishki s drugim oslozhneniem yazvennoy bolezni. *Khirurgiya*. 2013; 11: 29-31. (In Russ., English abstract)].

7. Никитин Н.А., Коршунова Т.П., Онучин М.А. Хирургическое лечение сочетанных осложнений язвенной болезни при пилородуоденальной локализации язв. *Медицинский альманах*. 2010; 1(10): 121-125. [Nikitin N.A., Korshunova T.P., Onuchin M.A. Khirurgicheskoe lechenie sochetannykh oslozhneniy yazvennoy bolezni pri piloroduodenal'noy lokalizatsii yazv. *Meditsinskiy al'manakh*. 2010; 1(10): 121-125. (In Russ., English abstract)].

8. Жанталинова Н.А. Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и ДПК. *Хирургия*. 2005; 12: 30-32. [Zhantalina N.A. Vybora khirurgicheskoy taktiki pri gigantikh yazvakh zheludka i DPK. *Khirurgiya*. 2005; 12: 30-32. (In Russ., English abstract)].

9. Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синенченко Г.И. и др. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки и их хирургическое лечение. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168(6): 12-15. [Bagnenko S.F., Kurygin A.A., Sinenchenko G.I., Demko A.E., Peregudov S.I. Sochetannye oslozhneniya yazvy dvenadtsatiperstnoy kishki i ikh khirurgicheskoe lechenie. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2009; 168(6): 12-15. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 20.07.2017
Принята в печать / Accepted 11.10.2017

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 poimy reki Kuban str., Krasnodar, Russia, 350033.

**В. А. АВАКИМЯН, Г. К. КАРИПИДИ, С. В. АВАКИМЯН, О. А. АЛУХАНЫН, Е. Г. ПОТЯГАЙЛО,
Н. В. МАРЧЕНКО, М. Т. ДИДИГОВ, Е. С. БАБЕНКО**

ПРОГРАММИРОВАННАЯ РЕЛАПАРОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИТОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка различных методов хирургического лечения больных с разлитым гнойным перитонитом и обоснование выбора оптимального метода оперативного пособия.

Материалы и методы. Обобщен опыт хирургического лечения больных с распространенным гнойным перитонитом, которым потребовалась релапаротомия. Таких пациентов было 504 (37,4%) из 1347 больных, находящихся на лечении с разлитым перитонитом в городской клинической больнице скорой медицинской помощи г. Краснодара с 2005 по 2014 гг.

Результаты. На основании опыта лечения 504 больных с разлитым гнойным перитонитом различной этиологии обосновано применение программированных повторных санаций брюшной полости. Все больные были разделены на две группы – контрольную, в которой релапаротомия производилась «по требованиям» и основную, в которой больным применялась программированная релапаротомия. В контрольной группе из 189 больных умер 61 больной или 31,7 %, а в основной из 315 больных умерло 25 пациентов или 7,9 % ($p < 0,01$).

Заключение. Программированная релапаротомия является этапом радикального хирургического воздействия в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при разлитом гнойном перитоните.

Ключевые слова: гнойный перитонит, программированная лапаротомия

Для цитирования: Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В. и др. Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 12-16. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-12-16

For citation: Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Aluhanyan O.A., Potyagajlo E.G., Marchenko N.V., Didigov M.T., Babenko E.S. Programmed laparotomy in the treatment of general purulent peritonitis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 12-16. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-12-16

**V. A. AVAKIMYAN, G. K. KARIPIDI, S. V. AVAKIMYAN, O. A. ALUHANYAN, E. G. POTYAGAJLO,
N. V. MARCHENKO, M. T. DIDIGOV, E. S. BABENKO**

PROGRAMMED RELAPAROTOMY IN THE TREATMENT OF GENERAL PURULENT PERITONITIS

*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.*

ABSTRACT

Aim. Evaluation of different methods of surgical treatment of patients with general purulent peritonitis, and the rationale for choosing the optimal method of surgery.

Materials and methods. Experience of surgical treatment of patients with general purulent peritonitis which required relaparotomy is summarized. A number of such patients was 504 (37,4%) of 1347 patients who undergone treatment of general peritonitis in the city clinical hospital of emergency medical care of Krasnodar from 2005 to 2014.

Results. On the basis of experience in the treatment of 504 patients with general purulent peritonitis of various etiologies the use of programmed repeated sanitation of the abdominal cavity is justified. All patients were divided into two groups – the control group in which relaparotomy "on demand" was performed and the main group in which patients undergone programmed relaparotomy. In the control group which consisted of 189 patients 61 patient (31.7%) died, in the main group which included 315 patients 25 patients (7.9 %) died ($p < 0.01$).

Conclusion. Programmed relaparotomy is the stage of radical surgical treatment in the complex treatment and preventive measures in diffuse general peritonitis.

Keywords: purulent peritonitis, programmed laparotomy

Введение

Разлитой гнойный перитонит является наиболее частым и грозным осложнением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Гнойный перитонит был и остается самой частой причиной повторных вскрытий брюшной полости [1, 2, 3, 4].

Перитонит был и остается основной причиной релапаротомии, [2, 4, 5] и занимает первое место в структуре летальности после хирургических вмешательств [6, 7].

Основной причиной летальных исходов является дистрофия паренхиматозных органов и полиорганная недостаточность [3] на фоне длительного эндотоксикоза [1], вызываемого вторичными гнойно-септическими осложнениями перитонита [5, 11]. Послеоперационная летальность, несмотря на достижения фармакологии, реаниматологии, совершенствование хирургической техники и тактик, остается на протяжении последних нескольких десятилетий высокой [5, 7, 8], колеблясь при разлитом гнойном перитоните от 10 до 70% [9, 10, 11, 12].

Материалы и методы

В основу работы положены результаты хирургического лечения 504 больных с разлитым гнойным перитонитом из 1347 больных с распространенным гнойным перитонитом. Все эти больные находились на лечении в клинике госпитальной хирургии КубГМУ на базе городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара с 2005 по 2014 г. В связи с вторичными гнойно-септическими осложнениями 504 (37,4%) пациентам была выполнена релапаротомия. Мужчин было 329 (65,4%), женщин – 175 (34,5%) в возрасте от 18 до 96 лет. Среди 504 больных 341, то есть 2/3, поступил спустя 48 часов и позже от начала заболевания.

У всех больных перитонит по классификации Савчука Б.Д. (1997) расценивался как разлитой. У всех этих 504 больных характер выпота и распространенность перитонита были подтверждены во время лапаротомии. В дальнейшем течение перитонита оценивалось на основании динамики клинической симптоматики, объективных показателей синдрома эндогенной интоксикации, а также по данным УЗИ и компьютерной томографии.

С целью сравнения эффективности хирургических методов лечения перитонита, все больные разделены на две группы (контрольную и основную). В контрольную группу вошли 189 пациентов, которым применялось "традиционное" полилокальное дренирование, ушивание брюшной стенки "наглухо" и активно-выжидательная диагностика послеоперационных осложнений. Релапаротомия в этой группе больных выполнялась «по требованию», к релапаротомии прибегали в связи с появлением и нарастанием вторичных гнойно-септических осложнений. В основную груп-

пу были включены 315 больных, у которых применялось повторное хирургическое воздействие на инфекционный процесс с использованием метода повторных санаций брюшной полости до разрешения перитонита.

Целью хирургического вмешательства было устранение источника перитонита, тщательная санация брюшной полости, назоинтестинальная интубация и профилактика вторичных гнойно-септических осложнений перитонита. Принципы предоперационной подготовки, хирургического устранения источника, комплексной, а также антибактериальной терапии послеоперационного периода, были едины для обеих групп.

В основу метода была положена открытая повторная санация с ревизией брюшной полости, как этап хирургического лечения перитонита. Такая последовательность действий решает следующие задачи: 1. Адекватная санация брюшной полости с максимальным удалением микробно-токсического субстрата. 2. Интраоперационная оценка динамики перитонита, условий его прогрессирования и прогнозирование дальнейшего течения.

Сущность метода заключалась в применении первичного вмешательства и комплекса повторных санационных ревизий брюшной полости как единого этапа хирургического лечения перитонита.

Показания к повторной ревизии в основной группе больных устанавливались интраоперационно, на основании факторов риска прогрессирования перитонита и их динамики. Оптимальным сроком повторного вмешательства нужно признать 48 часов.

Результаты и обсуждение

Тяжесть местных проявлений перитонита характеризовалась типичной клинической картиной: в брюшной полости содержалось до 1,5 – 2,0 л. фибринозно-гнойного экссудата, который в 70% случаев имел зловонный "ихорозный" запах. У 22,5% больных гной был жидкий, бурого цвета и в сочетании с гнойным оментитом содержал капельки жира. Брюшинный покров был резко инфильтрирован, синюшного цвета, с очагами некрозов и петехиальных кровоизлияний.

При повторной ревизии и разрушении адгезивного процесса вскрывались множественные (6,0%) и одиночные (34,6%) ограниченные полости, содержавшие гнойный экссудат, которые у 61,1% больных располагались в области первичного источника перитонита. При этом микробная контаминация превышала $1,0 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^7$ м/т на 1,0 г. экссудата и имела характер ассоциаций 2-5 видов аэробных и анаэробных неклостридиальных бактерий с видовым и количественным преобладанием последних. В таких условиях даже тщательно выполненная первичная санация не исключала высокую вероятность гнойно-септических осложнений. У каждого 2-го больного сохранялась высокая активность ин-

Результаты лечения больных разлитым гнойным перитонитом в контрольной группе

Results of treatment of patients suffering from general purulent peritonitis in the control group

Причины перитонита	Число больных	Число повторных операций	Число умерших	% летальности
Острый аппендицит	38	20	8	21,0
Перфоративная язва	22	13	7	31,0
Острый холецистит	32	5	5	15,6
Острый панкреатит	38	26	21	55,3
Кишечная непроходимость	20	8	7	35,0
Ущемленная грыжа	8	3	2	25,0
Травма живота	15	6	5	33,3
Прочие причины	16	7	6	37,5
Итого	189	86	61	31,7

фекционного процесса, а в 8,7% имелись признаки его прогрессирования. Из 82 случаев развития абсцессов, выявленных при первичной ревизии, рецидивировали 37. Адгезивный процесс с множеством замкнутых полостей являлся постоянным признаком продолжающегося перитонита.

Раневая инфекция была обнаружена у 20% больных. После 48 часов частота поверхностных некрозов составила 16%, а при инкубации в закрытой ране более трех суток, инфекция приобретала характер неклостридиальных флегмон.

При "традиционном" хирургическом лечении с разлитым гнойным перитонитом у 189 больных контрольной группы в 86 случаях (47,1%), в связи с клиническими проявлениями инфекционно-токсических осложнений перитонита, была выполнена «вынужденная» релапаротомия.

Дальнейшее прогрессирование перитонита в сочетании с раневой инфекцией привело к летальному исходу 61 больного, что составило 31,7%.

Результаты лечения больных разлитым гнойным перитонитом в контрольной группе представлены в таблице 1.

Всего при лечении 315 больных основной группы выполнено 382 повторные санации брюшной полости. В каждом случае показания к релапаротомии, которые в количестве варьировались от 1 до 7, определялись динамикой интраоперационных проявлений перитонита.

Применением плановых санаций удалось добиться благоприятной динамики в 92,1% случаев. В результате при лечении 315 больных основной группы удалось добиться полного разрешения перитонита у 295 человек (92,1%), 23 человека умерли от продолжающегося перитонита, что составило 7,9%.

Сроки повторного вмешательства определялись у постели больного, на основании комплекс-

ной оценки динамики общих и местных проявлений перитонита. Суточный период применялся при наиболее тяжелом течении инфекционно-токсического процесса. При клинически благоприятном его течении консервативное лечение продолжалось до 48 часов. Более поздние ревизии сопровождались и большей травмой тканей (разрушение плотного адгезивного процесса, обширными участками десерозирования кишечника и сращения операционной раны) и были малоэффективными из-за формирования из ограниченных скоплений экссудата межкишечных абсцессов. При этом микробная контаминация экссудата не превышала 10^4 мт/г, что позволяло обратиться к активно-выжидательной тактике.

Результаты лечения больных разлитым гнойным перитонитом в основной группе больных представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 наглядно видно, что послеоперационная летальность при применении способа повторных плановых релапаротомий составила 7,9%.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика результатов лечения больных в контрольной и в основной группах больных с разлитым гнойным перитонитом.

Как следует из таблицы 3 летальность в основной группе больных, у которых применялся способ программированных повторных санаций брюшной полости достоверно ниже, чем в контрольной группе, в которой повторные лапаротомии выполнялись «по требованию» ($p < 0,001$).

Заключение

Метод повторных ревизий и санаций брюшной полости является этапом радикального хирургического воздействия в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при разлитом гнойном перитоните. Показанием к применению метода

Результаты лечения больных разлитым гнойным перитонитом в основной группе

Results of treatment of patients suffering from general purulent peritonitis in the main group

Причины перитонита	Число больных	Число повторных операций	Число умерших	% летальности
Острый аппендицит	65	75	2	3,1
Перфоративная язва	75	81	1	1,2
Острый холецистит	23	22	1	4,3
Острый панкреатит	87	108	14	16,1
Кишечная непроходимость	30	41	2	6,7
Ущемленная грыжа	2	7	-	-
Травма живота	16	32	3	10,8
Прочие причины	17	16	2	11,8
Итого	315	382	25	7,9

Таблица 3 / Table 3

Сравнительная характеристика результатов лечения разлитого гнойного перитонита у больных контрольной и основной групп

Comparative characteristics of results of treatment of general peritonitis in patients of the control and main groups

Группы больных	Число оперированных больных	Число повторно оперированных	Умерло	% умерших	p
Контрольная	189	86	61	31,7	<0,01
Основная	315	382	25	7,9	<0,01
Всего	504	-	-	-	-

Примечание: p – вероятность различия.

Note: p – probability of differences.

является распространенный гнойный перитонит. Показаниями же к очередной плановой ревизии брюшной полости является отсутствие интраоперационных признаков разрешения инфекционного процесса на фоне сохраняющихся пиогенных структур. Оптимальными сроками выполнения очередной плановой ревизии брюшной полости являются 24-48 часов, которые устанавливаются на основании комплексной оценки динамики синдрома эндогенной интоксикации, паралитической кишечной непроходимости и местных проявлений перитонита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрович Г.Л., Росляков А.Г., Бояринцев Н.И. *Неотложные релапаротомии*. Владивосток: «Издательство дальневосточного университета», 1989. 149 с. [Aleksandrovich G.L., Roslyakov A.G., Boyarintsev N.I. Neotlozhnye relaparotomii. Vladivostok: «Izdatel'stvo dal'nevostochnogo universiteta», 1989. 149 s. (In Russ.).]
2. Сапожников А.Ю., Никольский В.И. *Декомпрессия кишечника*. Пенза: «Типография пензенского приборостроительного завода», 1992. 137 с. [Sapozhnikov A.Yu., Nikol'skiy V.I.

Dekompressiya kishchnika. Penza: «Tipografiya penzenskogo priborostroitel'nogo zavoda», 1992. 137 s. (In Russ.).]

3. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит, актуальная проблема абдоминальной хирургии. *Военно-медицинский журнал*. 1998; 9: 25-29. [Bryusov P.G., Efimenko N.A. Posleoperatsionny peritonit, aktual'naya problema abdominal'noy khirurgii. *Voenna-meditsinskiy zhurnal*. 1998; 9: 25-29. (In Russ.).]

4. Костюченко К.В. Возможности хирургического лечения распространенного перитонита. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2004; 3: 40-43. [Kostyuchenko K.V. Vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya rasprostranennogo peritonita. *Vestnik khirurgii im. Grekova*. 2004; 3: 40-43. (In Russ., English abstract)].

5. Журавский Л.С. *Релапаротомия* Л.: «Медицина», 1974. 151 с. [Zhuravskiy L.S. Relaparotomiya L.: «Meditsina», 1974. 151 s. (In Russ.).]

6. Чернов В.Н., Белик Б.М., Пшуков Х.Ш. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните. *Хирургия*. 2004; 3: 47-50. [Chernov V.N., Belik B.M., Pshukov Kh.Sh. Prognozirovanie iskhoda i vybor khirurgicheskoy taktiki pri rasprostranennom gnoynom peritonite. *Khirurgiya*. 2004; 3: 47-50. (In Russ., English abstract)].

7. Жебровский В.В., Тимошин А.Д., Готье С.В. и др. *Ослож-*

нения в хирургии живота. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 448 с. [Zhebrovskiy V.V., Timoshin A.D., Got'e S.V. *Oslozhneniya v khirurgii zhivota*. M.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2006. 448 s. (In Russ.)].

8. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В. и др. *Распространенный перитонит*. М.: Триада-Х, 1998. 241 с. [Martov Yu.B., Podolinskiy S.G., Kirkovskiy V.V., Shchastnyy A.T. *Rasprostranennyy peritonit*. M.: Triada-Kh, 1998. 241 s. (In Russ.)].

9. Бабаджанов Б.Д., Тешаев О.Р., Бекетов Г.И. Новые подходы к лечению послеоперационных перитонитов. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2002; 4: 25-28. [Babadzhanov B.D., Teshayev O.R., Beketov G.I. *Novye podkhody k lecheniyu posleoperatsionnykh peritonitov*. *Vestnik khirurgii im. Grekova*. 2002; 4: 25-28. (In Russ.)].

10. Абишев Н.М., Жилкайдаров А.Д., Гладинец М.М. Ошибки, опасности и осложнения при лечении больных с разлитым гнойным перитонитом. *Наука и здравоохранение*. 2013; 3: 43-45. [Abishev N.M., Zhilkaydarov A.D., Gladinets M.M. *Oshibki, opasnosti i oslozhneniya pri lechenii bol'nykh s razlitym gnoynym*

peritonitom. *Nauka i zdavookhranenie*. 2013, 3: 43-45. (In Russ.)].

11. Кондратенко П.Г., Койчев Е.А. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, осложненной разлитым гнойным перитонитом. *Украинский журнал хирургии*. 2013; 1(20): 80-85. [Kondratenko P.G., Koychev E.A. *Laparostomiya i programirovannyye sanatsii bryushnoy polosti v kompleksnom lechenii perforativnoy yazvy, oslozhnennoy razlitym gnoynym peritonitom*. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii*. 2013; 1(20): 80-85. (In Russ.)].

12. Ибадилов А.С., Нокербекова Б.М., Нартайлаков М.А. Современный алгоритм диагностики и лечения острого перитонита. *Оренбургский медицинский вестник*. 2015; 3(11): 26-29. [Ibadil'din A.S., Nokerbekova B.M., Nartaylakov M.A. *Sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya ostrogo peritonita*. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2015; 3(11): 26-29. (In Russ.)].

Поступила / Received 08.08.2017

Принята в печать / Accepted 13.10.2017

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 poimy reki Kuban str., Krasnodar, Russia, 350033.*

А. А. ВЕРЕВКИН ¹, А. А. СЛАВИНСКИЙ ¹, Е. Д. КОСМАЧЕВА ^{1,2}, Т. В. СТАВЕНЧУК ²

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

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

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Охарактеризовать гистологические признаки повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца с применением компьютерной морфометрии для повышения качества биопсийной диагностики.

Материалы и методы. Для исследования использовали эндомиокардиальные биоптаты 31 пациента, перенесшего трансплантацию сердца. Гистологические срезы были окрашены по стандартной методике гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону. Методом компьютерной морфометрии в биоптате оценивали площадь фиброза, некроза, липоматоза и кровоизлияний.

Результаты. Все биоптаты разделены по степеням отторжения следующим образом: степень 0R – 16 образцов, 1R – 14 образцов, 2R – 10 образцов, 3R – 4 образца. Выраженность некроза значительно увеличивалась при повышении степени тяжести отторжения, составляя 0% при 0R, 0,03% при 1R, 4,95% при 2R и 17,4% при 3R. Наиболее массивные кровоизлияния выявлены в образцах, отнесенных к 2R – 9,89% от площади биоптата. Липоматоз отмечался на всех степенях отторжения, достигая максимума в 16,5% площади у пациентов с 3R. Площадь фиброза возрастала с повышением степени тяжести отторжения: на нулевой степени ему соответствовало 0,16% биоптата, на первой – 3,8%, на второй – уже 8,69%.

Заключение. Описанные морфологические изменения позволяют более детально оценить степень тяжести, а также характер течения реакции отторжения, что позволит улучшить качество диагностики с помощью эндомиокардиальной биопсии.

Ключевые слова: эндомиокардиальная биопсия, отторжение трансплантированного сердца, компьютерная морфометрия

Для цитирования: Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Патоморфологические признаки повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 17-21. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-17-21

For citation: Verevkin A.A., Slavinskiy A.A., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V. Morphological indicators of myocardial damages in rejection of transplanted heart. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 17-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-17-21

А. А. ВЕРЕВКИН ¹, А. А. СЛАВИНСКИЙ ¹, Е. Д. КОСМАЧЕВА ^{1,2}, Т. В. СТАВЕНЧУК ²

MORPHOLOGICAL INDICATORS OF MYOCARDIAL DAMAGES IN REJECTION OF TRANSPLANTED HEART

¹ 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.

² Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Aim. Characterization of histological indicators of myocardial damage in rejection of transplanted heart using computer morphometry to improve the quality of biopsy diagnostics.

Materials and methods. Endomyocardial biopsies of 31 patients after cardiac transplantation were used. Histological sections were stained using the standard procedure with hematoxylin and eosin, and also with picro-fuchsin by van Gieson. The area of the biopsy sample, fibrosis, necrosis, lipomatosis and hemorrhages, as well as the number of cells in the

infiltrate, was assessed using computer morphometry.

Results. All biopsies are divided according to the degrees of rejection as follows: degree 0R – 16 samples, 1R – 14 samples, 2R – 10 samples, 3R – 4 samples. The severity of necrosis significantly increased along the increase in rejection severity, reaching 0% at 0R, 0.03% at 1R, 4.95% at 2R and 17.4% at 3R. The most massive hemorrhages were detected in samples attributed to 2R – 9.89% of the biopsy area. Lipomatosis was noted at all levels of rejection, reaching a maximum of 16.5% of the area in patients with 3R. The area of fibrosis increased with an increase in the severity of rejection: at zero degree it was 0.16% of the biopsy, at the first – 3.8%, at the second – 8.69%.

Conclusion. The studied morphological indicators make possible a more detailed assessment of the degree, as well as the course of the rejection reaction, which will improve the quality of diagnosis with endomyocardial biopsy.

Keywords: endomyocardial biopsy, rejection of transplanted heart, computer morphometry

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы выступают основной причиной инвалидизации и смерти в развитых странах [1]. Закономерный исход большой доли таких заболеваний – хроническая сердечная недостаточность. Единственным эффективным способом лечения пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности в настоящее время служит трансплантация сердца (ТС) [2]. Ежегодно в мире выполняется свыше 5500 подобных операций, причем это количество год от года увеличивается [2, 3]. В Краснодарском крае операции по трансплантации сердца выполняются регулярно начиная с 2010 года.

Качество жизни пациента, перенесшего трансплантацию сердца, во многом зависит от развития различных форм отторжения трансплантированного сердца (ОТС). Своевременная диагностика реакций отторжения позволяет произвести коррекцию иммуносупрессивной терапии, предотвратить кризы отторжения и болезнь коронарных сосудов пересаженного сердца и, таким образом, увеличить продолжительность и качество жизни реципиентов [4].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ОТС служит проведение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с трансвенозным доступом в полость правого желудочка и взятием фрагментов ткани из межжелудочковой перегородки [5]. Полученный таким образом материал подлежит последующему гистологическому исследованию. Стратификация реакции отторжения осуществляется согласно рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (ISHLT, 2010) [6]. Выделяют четыре степени тяжести клеточного отторжения: 1) нулевая степень (0R): отсутствие лимфоцитарной инфильтрации и очагов повреждения кардиомиоцитов, 2) первая степень (1R): интерстициальный и периваскулярный инфильтрат с одним локусом миоцитарного поражения, 3) вторая степень (2R): несколько локусов инфильтрации и повреждения кардиомиоцитов, 4) третья степень (3R): диффузная инфильтрация миокарда лимфоцитами, макрофагами и эозинофилами, выраженный миоцитолиз. Кроме того, различают антитело-опосредованное отторжение (Antibody-mediated rejection, AMR), для которого характерно наличие В-лимфоцитов, а так-

же компонентов комплемента C3d и C4d по данным иммуногистохимического исследования.

Критерии диагностики строятся в основном на клеточной инфильтрации миокарда, в то время как таким признакам повреждения, как некроз, кровоизлияния, липоматоз и фиброз, при определении стадии отторжения уделяется недостаточно внимания. Тем не менее, указанные патологические процессы могут быть информативны при оценке выраженности воспалительной реакции, а также для дифференцирования клинических типов отторжения. Ещё одним направлением, позволяющим повысить качество эндомикардиальной биопсийной диагностики, может стать применение специального программного обеспечения для цифровой морфометрии фотографий миокарда. Таким образом, целью нашего исследования стал анализ гистологических признаков повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца с применением компьютерной морфометрии для повышения качества биопсийной диагностики.

Материалы и методы

Для исследования использовали 44 эндомикардиальных биоптата от 31 пациента (22 мужчины, 9 женщин; средний возраст 46 лет), которые перенесли ТС в Центре грудной хирургии НИИ ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского. Полученные фрагменты миокарда выдерживали в течение суток в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, после чего осуществляли проводку в парафин по стандартной методике с применением гистопроцессора STP120-2 (Thermo Scientific, США). Получение парафиновых блоков выполняли с помощью модульной установки EG1150H (Leica, Германия). В дальнейшем для изготовления срезов использовался ротационный микротом Rotary 3003 (PFM medical, Германия). Срезы толщиной 5 мкм помещали на предметное стекло, после чего подвергали депарафинизации и регидратации по общепринятой методике с применением ксилола и батареи спиртов нисходящей концентрации. Далее по одному срезу каждого биоптата окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону, после чего заключали под покровное стекло с помощью синтетической монтирующей среды.

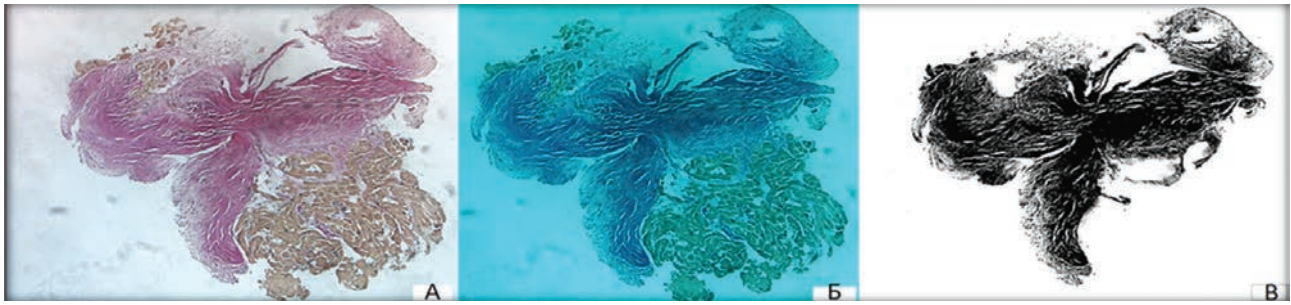


Рис. 1. Компьютерная обработка изображений с помощью приложения ImageJ. А – исходное изображение. Б – после подавления зеленого цветового канала. В – результат бинаризации изображения после изменения порога чувствительности. Черный цвет соответствует фиброзу.

Fig. 1. Image processing using ImageJ software. A – the original image. B – result of Green channel shutdown. C – result of binarization after sensitivity threshold adjusting. Black color stands for fibrosis.

Микроскопию и фотографирование полученных гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Nikon E200 (Япония). Для проведения морфометрического анализа использовали программное обеспечение с открытым исходным кодом ImageJ (US National Institutes of Health, США) и фотографии препаратов с увеличением объектива x20 и x40 и окуляра x10. Во всех случаях проводили измерение площади биоптата. Для препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, осуществляли измерение площади фиброза, некроза, кровоизлияний и липоматоза. На препаратах, окрашенных по ван Гизону, оценивали площадь фиброза.

В том случае, если окраска препарата не позволяла разложить его на несколько сегментов с узким спектральным диапазоном, определение площади искомым объектов осуществляли вручную. Для этого использовался инструмент “freehand selection”, с помощью которого с большой точностью выделяли область интереса. Затем программа вычисляла суммарную площадь заключенной в выделение области. Для срезов, окрашенных

пикрофуксином, исследование включало несколько этапов. На первом этапе цветное изображение раскладывали на три канала (красный, зеленый и голубой). Затем голубой канал подавляли, после чего изображение переводили в восьмибитный серошкальный формат. На следующем этапе устанавливали пороговую величину интенсивности цвета, при которой прореагировавшая с фуксином область сохранялась бы, а все остальные объекты изображения переставали отображаться. Наконец, программа определяла суммарную площадь окрашенной области (рис. 1). На основании полученных данных вычисляли показатель процента площади (ПП), равный отношению площади патологического изменения к площади биоптата.

Результаты и обсуждение

Все биоптаты разделили по тяжести отторжения следующим образом: к нулевой степени (0R) отнесено 16 биоптатов; к первой степени (1R) – 14; в 10 биоптатах выявлена вторая степень (2R); к третьей степени (3R) отнесено 4 биоптата (рис. 2).

Для препаратов, входящих в каждую из вышеперечисленных групп, оценивали выраженность кровоизлияний, некроза, липоматоза и фиброза. Полученные данные о каждом патологическом процессе представлены в таблице.

В препаратах с нулевой степенью отторжения некроз не выявлен. Выраженность некроза в биоптатах с первой степенью отторжения в 165 раз меньше, чем аналогичный показатель для степени отторжения 2R, и в 580 раз – чем при 3R. Площадь кровоизлияний в биоптатах с 1R в 2,3 раза превышает площадь при 1R. В свою очередь, данный показатель для 2R в 5,2 раза выше, чем в 1R. В биоптатах с отторжением третьей степени кровоизлияния отсутствуют. Процент площади фиброза имеет наименьшее значение в биоптатах с нулевой степенью отторжения и составляет 2,36%. Повышение этого показателя в 1,6 раз отмечается в биоптатах с первой степенью отторжения и в 3,7 – с 2R. Для биоптатов с 3R этот показатель составляет 4,5% (рис. 3).

Наибольшее значение процента площади липоматоза выявлено при третьей степени отторже-

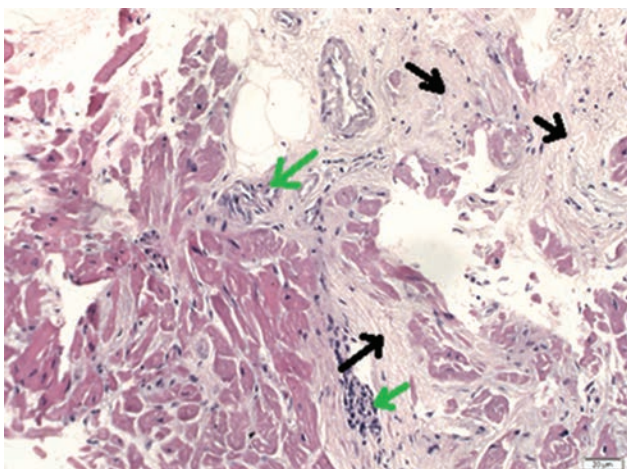


Рис. 2. Отторжение трансплантата 2R. Зелеными стрелками отмечен лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат, черными – кардиосклероз. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: ок. x10, об. x20.

Fig. 2. Transplant rejection 2R. Green arrows stand for lymphomacrophagal infiltration, black ones for cardiosclerosis. HE staining. Magnification: oc. x10, obj. lens x20.

**Процент площади патологических изменений
в миокарде по данным компьютерной морфометрии**
Square percentage of myocardial pathologic alterations according
to computer morphometry

Степень тяжести отторжения	Площадь (M±m),%			
	Некроз	Кровоизлияние	Фиброз	Липоматоз
0R (n=16)	0	0,83±0,11	2,36±0,24	0,16±0,05
1R (n=14)	0,03±0,01	1,91±0,20	3,80±0,37	5,88±0,30
2R (n=10)	4,95±0,56	9,89±0,61	8,69±0,77	14,70±0,90
3R (n=4)	17,40±0,70	0	4,50±0,17	16,50±2,23

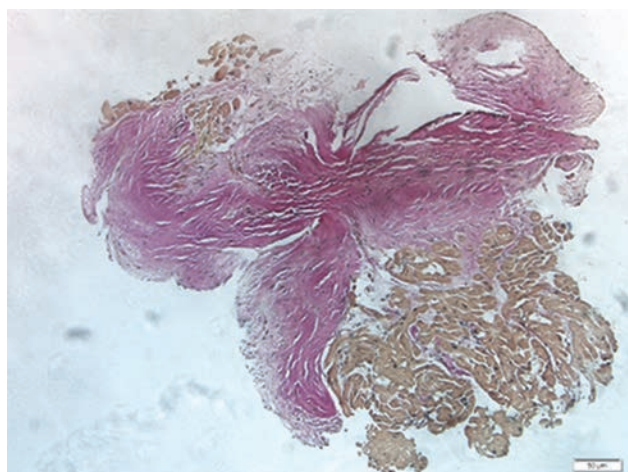


Рис. 3. Отторжение трансплантата 3R. Окрашенные фуксином розовые участки соответствуют кардиосклерозу. Окраска по ван Гизону. Увеличение: ок. x10, об. x20.

Fig. 3. Transplant rejection 3R. Fuchsin-stained pink areas stand for cardiosclerosis. Van Gieson staining. Magnification: oc. x10, obj. lens x20.

ния, для второй степени этот показатель меньше на 10%. Затем выраженность липоматоза снижается в 2,6 раз для пациентов с первой степенью

отторжения и в 92 раза для 0R. На рисунке 4 представлены сводные данные о патологических изменениях в миокарде.

Кровоизлияния свидетельствуют об остром повреждении стенок кровеносных сосудов. В биоптатах с нулевой степенью отторжения наличие незначительных кровоизлияний (менее 1% площади) связано, по-видимому, с повреждением миокарда в ходе проведения эндомикардиальной биопсии [7]. Значительная их площадь свидетельствует о выраженной острой воспалительной реакции. Отсутствие кровоизлияний у пациентов с 3R говорит о наличии хронического отторжения. В данном случае имеет место развитие периваскулярного фиброза, препятствующего выходу эритроцитов в окружающие сосуд ткани.

Некроз, также сопровождающий острую воспалительную реакцию, усиливается при выраженном её течении. Аналогичные результаты получены Frangogiannis N.G. [8]. При этом на развитие некроза в меньшей степени влияет состояние капилляров, чем и объясняется его наличие при отторжении 3R. Липоматоз служит выражением хронической гипоксии, которая при-

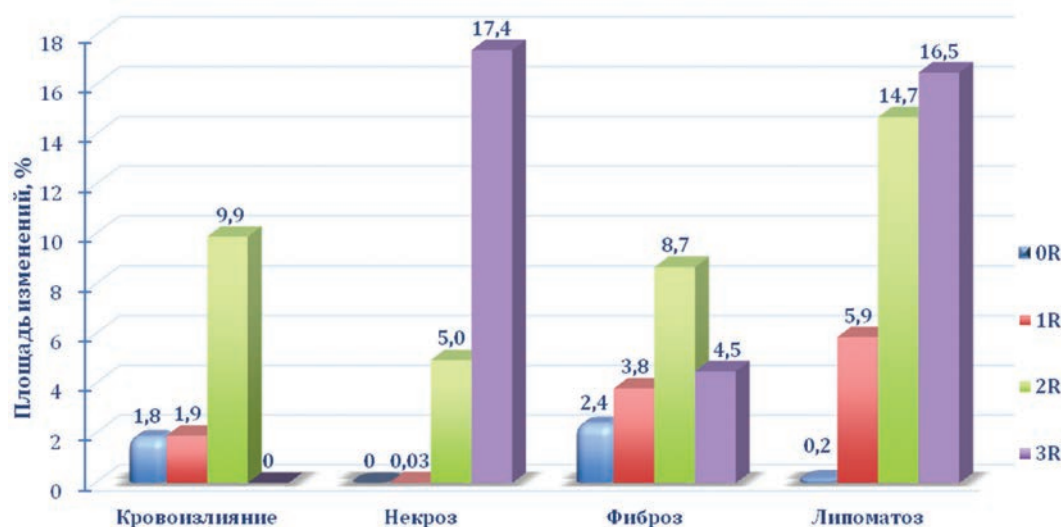


Рис. 4. Гистологические изменения в миокарде в зависимости от степени тяжести отторжения.

Fig. 4. Histological alterations in myocardium in relation to rejection severity.

водит к нарушению метаболизма нейтральных жиров. Сопоставляя данные о его выраженности с другими исследуемыми признаками, такими как фиброз, можно сделать вывод о длительности течения ОТС [9]. Поскольку фиброз выступает проявлением репаративного процесса в исходе воспаления, его развитие будет тем сильнее, чем интенсивнее протекало воспаление. Ввиду необратимости фиброза, процент его площади также нарастает с каждым последующим кризом отторжения. Таким образом, интенсивность фиброза также будет зависеть от количества времени после трансплантации [10]. Кроме того, в литературе имеются данные о том, что источником соединительной ткани в случае отторжения служат клетки экстракардиального происхождения, привлекаемые в очаг воспаления макрофагами [11].

Заключение

Таким образом, описанные гистологические признаки повреждения миокарда позволяют детально оценить степень тяжести отторжения, а также характер клинического течения воспалительной реакции в миокарде, что позволит улучшить качество патоморфологической диагностики реакции отторжения трансплантированного сердца.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барбухатти А.О., Космачева Е.Д., Кижватова Н.В. и др. Первый опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 14(3): 42-47. [Barbukhatti K.O., Kosmacheva E.D., Kizhvatoval N.V., Gordeeva E.V., Aleksandrova E.D., Kruberg L.K., Pozdnyakova O.A., Raff C.A., Yakuba I.I., Porkhanov V.A. First experience with heart transplantation in Krasnodar region. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2014; 14(3): 42-47. In Russ., English abstract].
2. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Трукшина М.А. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Сердечная недостаточность*. 2012; 13(6): 372-376. [Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Trukshina M.A. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': epidemiologiya i perspektivy planirovaniya. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2012; 13(6): 372-376. In Russ.].
3. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(2): 87-92. [Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(2): 87-92. In

Russ., English abstract].

4. Urbanowicz T., Baszyńska-Wachowiak H., Ligowski M., Straburzyńska-Migaj E., Misterski M., Jemielity M. Comparison of conventional tacrolimus versus prolong release formula as initial therapy in heart transplantation. *Ann Transplant*. 2014; 19: 295-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/jms.2016.125>
5. Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Эндомиокардиальная биопсия у взрослых и детей. *Вестник аритмологии*. 2014; 76: 37-40. [Vasichkina E.S., Mitrofanova L.B., Tatarsky R.B., Lebedev D.S. Endocardial biopsy in adults and pediatric patients. *Journal of arrhythmology*. 2014; 76: 37-40. In Russ., English abstract].
6. Berry G.J., Angelini A., Burke M.M., Bruneval P., Fishbein M.C., Hammond E., Miller D., Neil D., Revelo M.P., Rodriguez E.R., Stewart S., Tan C.D., Winters G.L., Kobashigawa J., Mehra M.R. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 601-611. doi/10.1016/j.healun.2011.02.015.
7. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzenbichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M.. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach. *Circulation*. 2008; 118: 1722-1728. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743427.
8. Frangogiannis N.G. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(3): 240-245. doi: 10.1097/HCO.0000000000000158.
9. Bonacina E., Recalcati F., Mangiavacchi M., Gronda E. Interstitial myocardial lipomatosis: a morphological study on endomyocardial biopsies and diseased hearts surgically removed for heart transplantation. *Eur Heart J*. 1989; 10: 100-102.
10. Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А. и др. Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17(4): 24-32. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-24-32. [Stavenchuk T.V., Kosmacheva E.D., Slavinsky A.A., Chuprinenko L.M., Shelestova I.A., Barbukhatti K.O., Porkhanov V.A. The role of Speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17(4): 24-32. (In Russ.) DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-24-32].
11. Pichler M, Rainer P, Schauer S et al. Cardiac fibrosis in human transplanted hearts is mainly driven by cells of intracardiac origin. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(11): 1008-1016. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.036.

Поступила / Received 26.10.2017

Принята в печать / Accepted 28.11.2017

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

Контактная информация: Веревкин Александр Александрович; +7 (964) 934-30-06; e-mail: vilehand@bk.ru.
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Академика Лукьяненко, д. 36, кв. 34.

Corresponding author: Aleksandr A. Verevkin; tel.: +7 (964) 934-30-06; e-mail: vilehand@bk.ru;
36, Akademika Lukyanenko str., 34, Krasnodar, Russia, 350012.

О. Ю. ГЕРБАЛИ¹, В. В. ПУЗАКО²

СОЧЕТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ КАК МЕТОД ИНТЕНСИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ И СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНЬЮ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Медицинской академии имени С. И. Георгиевского бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия, 295006.

²Клинический Медицинский Многопрофильный Центр Святителя Луки бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия, 295006.

АННОТАЦИЯ

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами, сочетанными со спаечной болезнью брюшины.

Материалы и методы. Исследованы 79 больных с вентральными грыжами в возрасте 30-80 лет, соотношение мужчины/женщины 24:88. По классификации Тоскина-Жебровского грыжи малых размеров были у 16 (20,3%) больных, грыжи средних размеров – у 23 (29,1%) больных, грыжи обширных размеров – у 27 (34,2%) больных и гигантские у остальных 13 (16,4%) пациентов. По SWR-classification грыжи срединной локализации наблюдались у 59 (74,7%) пациентов, боковой локализации – у 12 (15,2%), сочетанной локализации – у 8 (10,1%) больных. По ширине грыжевых ворот: W1 – у 16 (20,3%) больных, W2 – у 23 (29,1%), W3 – у 27 (34,2%), W4 – у 13 (16,4%) пациентов. Все больные прооперированы. У 57 больных с послеоперационными вентральными грыжами (ПВГ) выполнены открытые операции, включающие в себя симультанные этапы операции. Закрытая герниопластика произведена у 22 больных.

Результаты. При открытой герниопластике ранние осложнения наблюдали у 14 (24,5%) больных: у 1 (7,2%) – нагноение раны; у 10 (71,4%) – серомы; у 3 (21,4%) – ранняя послеоперационная кишечная непроходимость. Все больные перенесшие закрытые видеоассистированные операции выздоровели. Выявлено, что при наличии сопутствующей патологии оперативное вмешательство осуществляется на отягощенном фоне.

Заключение. Представляется крайне важным улучшение непосредственных результатов хирургического лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей и спаечной болезнью брюшной полости путем оптимизации оперативной тактики и ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, спаечная болезнь брюшной полости

Для цитирования: Гербали О.Ю., Пузак В.В. Сочетанные операции как метод интенсификации лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей и спаечной болезнью брюшной полости. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(6): 22-25. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-22-25

For citation: Gerbali O.Y., Puzaco V.V. Combined surgeries as a method for treatment intensification in patients with postsurgical ventral hernia and peritoneal commissures of abdominal cavity. Kubanskij nauchnyi medicinskij vestnik. 2017; 24(6): 22-25. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-22-25

О. Ю. ГЕРБАЛИ¹, В. В. ПУЗАКО²

COMBINED SURGERIES AS A METHOD FOR TREATMENT INTENSIFICATION IN PATIENTS WITH POSTSURGICAL VENTRAL HERNIA AND PERITONEAL COMMISSURES OF ABDOMINAL CAVITY

¹Federal State Independent Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky» of Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Lenin's 5/7 parkway, Simferopol, Russia, 295006.

²Clinical Medical Multidisciplinary Center St. Luke, Lenin's 5/7 parkway, Simferopol, Russia, 295006.

ABSTRACT

Aim. To improve the results of surgical treatment in patients with postsurgical ventral hernia, combined with peritoneal commissure of abdominal cavity is considered.

Materials and methods. 79 patients aged 30-80 with ventral hernias, men/women parity 24:88 were examined.

According to Toskin-Zhebrovsky classification hernias of the small sizes were observed in 16 (20,3%) patients, hernias of the average sizes – in 23 (29,1%) patients, hernias of the extensive sizes – in 27 (34,2%) patients and huge in the rest 13 (16,4%) patients. According to SWR-classification hernias of median localization were observed in 59 (74,7%) patients, lateral localization – in 12 (15,2%) patients, combined localizations – in 8 (10,1%) patients. According to the width of hernia gate: W1 – in 16 (20,3%) patients, W2 – in 23 (29,1%) patients, W3 – in 27 (34,2%) patients, W4 – in 13 (16,4%) patients. All patients undergone surgeries. The open surgeries including simultaneous stages were performed in 57 patients with postsurgical ventral hernias (PVH). Closed hernioplasty was performed in 22 patients.

Results. At opened hernioplasty early complications were observed in 14 (24,5%) patients: in 1 patient (7,2%) it was a wound suppuration; in 10 (71,4%) patients – seromas; in 3 (21,4%) patients – early postsurgical intestinal obstruction. All patients who undergone closed video assisted surgeries have recovered. It was found, that in case of comorbidities the surgery is performed on the burdened background.

Conclusion. It seems critically important to improve the immediate results of surgical treatment of patients with postsurgical ventral hernia and peritoneal commissures of the abdominal cavity by optimizing operational tactics and managing patients in the postoperative period.

Keywords: postsurgical ventral hernia, peritoneal commissures of abdominal cavity

В последние годы при оказании хирургической помощи больным, помимо сугубо медицинских аспектов, большое внимание уделяется интенсификации работы стационаров, рациональному использованию коечного фонда, снижению экономических затрат, расширению объема оперативных вмешательств. В данное время наметилась тенденция к возрастанию числа больных, имеющих 2-3 сопутствующих хирургических заболеваний [1]. Наличие у многих пациентов сочетанных хирургических заболеваний, которые, по данным ВОЗ, составляют 20-30%, ставит перед хирургами задачу одновременной коррекции такой патологии [2].

Современные принципы лечения вентральных грыж предусматривают обязательную широкую интервенцию в брюшную полость, с целью оценки ее состояния, коррекции спаечного процесса [4]. Между тем, существующие на сегодняшний день диагностические возможности хирургии позволяют избежать или значительно уменьшить задачи этого весьма травматичного этапа операции.

При ПВГ ограниченный или распространенный спаечный процесс имеет место у 50,4-90,0% больных, причем успех операции при ПВГ, когда необходимо одновременно решать вопросы тактики, связанные со спаечной болезнью брюшины (СББ), во многом зависит от правильного выбора способа грыжесечения и его технического исполнения [3]. Известно более 200 способов герниопластики при ПВГ и их модификаций. Однако, только отдельные авторы [5] способы пластики грыжевого дефекта патогенетически связывают с необходимостью коррекции и профилактики спаечной болезни брюшины.

Между тем, необходимость хирургической тактики у больных с ПВГ, сочетающейся со спаечной болезнью, не вызывает сомнения [6]. Это в равной степени касается вопросов диагностики спаечного процесса в брюшной полости, выбора метода операции с учетом необходимости ревизии брюшной полости, профилактики такого грозного послеоперационного осложнения как острая послеоперационная спаечная кишечная непроходимость, которая по нашим данным наблюдается у 14,0% больных, оперированных по поводу обширных и гигантских форм ПВГ [7].

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных с ПВГ, сочетанными со спаечной болезнью брюшины.

Материалы и методы

Работа выполнена у 79 больных с послеоперационными вентральными грыжами в возрасте от 30 до 80 лет. Мужчин было 16, женщин – 63. Тяжесть состояния больных по АРАСНЕ II колебалась от 10 до 30 баллов. Высокая прогнозируемая летальность, также высокая вероятность послеоперационных осложнений (АРАСНЕ II – 30 баллов и выше) служат противопоказаниями к плановой операции.

Согласно классификации Тоскина-Жебровского, грыжи малых размеров были у 16 (20,3%) больных, грыжи средних размеров – у 23 (29,1%) больных, грыжи обширных размеров – у 27 (34,2%) больных и гигантские у остальных 13 (16,4%) пациентов. По SWR-classification грыжи срединной локализации наблюдались у 59 (74,7%) пациентов, боковой локализации – у 12 (15,2%), сочетанной локализации – у 8 (10,1%) больных. По ширине грыжевых ворот: W1 – у 16 (20,3%) больных, W2 – у 23 (29,1%), W3 – у 27 (34,2%), W4 – у 13 (16,4%) пациентов.

В работе применен разработанный нами алгоритм клинического обследования и выбора метода лечения больных вентральными грыжами, включающий в себя: оценку величины и характера грыжи; определение степени операционного риска, в том числе и с помощью АРАСНЕ II; выявление сопутствующих хирургических заболеваний и соответственно планирование симультанных операций; уточнение клинических форм спаечной болезни брюшины, локализации и выраженности спаечного процесса; планирование объема предоперационного

ционной подготовки, а также методов профилактики прогнозируемых послеоперационных осложнений; выбор наиболее рационального метода операции.

С целью предоперационной диагностики стенозов тонкой кишки, когда их основной причиной являются висцеро-висцеральные спайки, разработан рентгенологический способ исследования, основанный на применении вместе с пассажем бариевой взвеси контрольной растворимой капсулы. Размер капсулы выбран так, чтобы он не превышал половины просвета изначально функционирующей тонкой кишки, что составляет 11-12 мм. Время пребывания ее в кишечнике 6-7 часов, после чего капсула растворяется. Рентгенологический контроль пассажа проводится через 2-4 часа и по задержке или по отставанию капсулы от бариевой массы, делается заключение о наличии стеноза тонкой кишки. Это позволяет планировать объем оперативного вмешательства, целенаправленно проводить ревизию брюшной полости и определить необходимость энтеролизиса.

Результаты и обсуждение

Факторами ранних послеоперационных осложнений считали наличие очагов «дремлющей инфекции», которые имели место у 32 больных с послеоперационными грыжами; сопутствующую хроническую патологию дыхательной и сердечно-сосудистой систем – у 49; возраст старше 60 лет – у 52; послеоперационный парез кишечника на фоне выраженного и чрезмерно выраженного спаечного процесса – у 22; значительное повышение внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде – у 20 больных. Кроме этих факторов риска учитывали и другие, такие как наличие ожирения (42 больных), сахарный диабет (8 пациентов) и цирроз печени у 1 больного.

По шкале APACHE II I класс тяжести был выявлен у 8 (10,1%) больных. Эти больные, набравшие до 10 баллов, не нуждались в интенсивной терапии, но требовали наблюдения и ухода.

II класс тяжести по шкале APACHE II (в интервале 10-16 баллов) наблюдался у 32 больных, что составило 40,5%. Здесь проводился комплекс предоперационных профилактических мероприятий, направленных на улучшение метаболизма в сердечной мышце, стабилизацию артериального давления, улучшение внешнего дыхания, профилактику гнойно-септических осложнений.

III класс тяжести (от 16 до 30 баллов) наблюдался у 39 (49,4%) больных. Здесь на всех этапах лечения проводилась массивная многокомпонентная инфузионная терапия, мониторинг сердечно-сосудистой системы и внутрибрюшного давления.

У 57 больных выполнены открытые операции с использованием методики «sublay» (48 больных) и «inlay» (9 больных). Операции включали в себя

широкое вскрытие брюшной полости; ревизию спаек и их рассечение; симультанные этапы операции: холецистэктомия – у 8 больных; аппендэктомия – у 4 больных; восстановление проходимости толстой кишки после операции Гартмана – у 1 больного; удаление миомы матки – у 4 больных; резекция желудка по поводу осложненной язвенной болезни – у 1 пациента; правосторонняя гемиколэктомия – у 1 больного.

В данной группе больных ранние осложнения наблюдали у 14 (24,5%). У 1 (7,2%) больного нагноение раны; у 10 (71,4%) больных – серомы; у 3 (21,4%) больных возникла ранняя послеоперационная кишечная непроходимость.

Закрытая герниопластика (без вскрытия брюшной полости с ушиванием грыжевых ворот) произведена у 22 больных с послеоперационными грыжами. У 1 больного произведена симультанная лапароскопическая холецистэктомия по поводу острого холецистита.

Все больные перенесшие закрытые видеоассистированные операции выздоровели. Отмечено, что минимальная интервенция в брюшную полость резко облегчает ранний послеоперационный период, уменьшает болевой синдром, интоксикацию, позволяет уже на вторые сутки после операции разрешить больным ходить, уменьшает проявления частичной кишечной непроходимости.

Заключение

Таким образом, особенностью операций при вентральных грыжах является исключительное разнообразие возможных клинических вариантов топографии самой грыжи и спаечного процесса в брюшной полости, нередко с проявлениями синдрома частичной спаечной кишечной непроходимости, с интимными сращениями органов со стенками грыжевого мешка и грыжевого дефекта; с многокамерностью грыжевого мешка и ячеистостью грыжевого дефекта. Разработка и клиническое внедрение закрытых и видеоассистированных методов операции является ярким отражением тенденций современной хирургии в лечении данной категории больных. Эти щадящие методы операций при вентральных грыжах служат альтернативой традиционным способам герниопластики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов В.В., Калиновский С.В. Способ расширения грыжевого дефекта пупочной грыжи. *Клиническая анатомия и оперативная хирургия*. 2012; 11(4): 107-110. [Vlasov V.V., Kalinovskiy S.V. Sposob rasshireniya grijevogo deffekta pupochnoy grizhi. *Klinicheskaya anatomya i operativnaya xiryrgiya*. 2012; 11(4): 107-110. (In Russ.)].
2. Сердюков М.А., Зурнаджянц В.А. Сочетанные операции как метод благотворно влияющий на качество жизни пациента. *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. 2017; 1: 176. [Serdiukov M.A., Zyrnadjants V.A. Sochetannye operatsii kak metod blagotvorno vliyayushii na kachestvo jizni patsienta. *Almanax Instityta xiryrgii im. A. V. Vishnevskogo*. 2017; 1: 176. (In Russ.)].

3. Камиллов Г.Т., Холов К.Р. Лапароскопия в коррекции ранней спаечной кишечной непроходимости. *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. 2017; 1: 162. [Kamilov G.T., Holov K.R. Laparoscopiya v korrektsii ranney spaechnoy kischechnoy neproходимости. *Almanax Instityta xiryrgii im. A. V. Vishnevskogo*. 2017; 1: 162. (In Russ.)].

4. Ильченко Ф.Н. Симультаные вмешательства у больных с послеоперационной грыжей и сопутствующим ожирением. *Клиническая хирургия*. 2012; 8: 18. [Ilchenko F.N. Simyltanniye vmeshatelstva y bolnix s posleoperatsionnoy grijei i sopytstviyushim ojireniem. *Klinicheskaya xiryrgiya*. 2012; 8: 18. (In Russ.)].

5. Nguen N.T. Use of laparoscopy in general surgical operations at academic centers. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2013; 1: 15-20.

6. Helgstrand F. et al. Low risk of trocar site hernia 12 years after primary laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2011; 11: 3678-3682. Helgstrand F. et al. Low risk of trocar site hernia 12 years after primary laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* 2011; 11: 3678-3682.

7. Жебровский В.В. *Хирургия грыж живота*. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2005. 384 с. [Jebrovskiy V.V. *Xiryrgiya grij jivota*. М.: ООО «Meditinskoe informatsionnoe agenstvo»; 2005. 384 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.10.2017

Принята в печать / Accepted 25.11.2017

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

Контактная информация: Гербали Оксана Юрьевна; тел.: +7 (978) 856-56-96; e-mail: oksana.gerbali@mail.ru; Россия, 295053, г. Симферополь, ул. Фурманова, д. 8.

Corresponding author: Oksana Y. Gerbali; tel.: +7 (978) 856-56-96; e-mail: oksana.gerbali@mail.ru; 8, Furmanova str., Simferopol, Russia, 295053.

Д. А. ДОМЕНЮК ¹, С. В. ДМИТРИЕНКО ², Э. Г. ВЕДЕШИНА ², С. И. РISOВАННЫЙ ²,
М. П. ПОРФИРИАДИС ¹, Г. М-А. БУДАЙЧИЕВ ¹

АНАЛИЗ МЕТОДОВ БИОМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ТРАНСВЕРСАЛЬНОМ НАПРАВЛЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЗОГНАТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ ЗУБНЫХ ДУГ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава 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.

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Проведение сравнительного анализа горизонтальных параметров мезогнатических зубных дуг по методике Pont и Linder-Harth.

Материалы и методы. Материалами исследований явились результаты измерений диагностических гипсовых моделей зубных рядов 117 человек в возрасте 18-25 лет с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией, мезогнатическими типами зубных дуг и различными типами зубной системы. Измерение и расчёт параметров зубных дуг в трансверсальном направлении проводили по методам Pont и Linder-Harth. Гнатические варианты (мезогнатия, долихогнатия, брахиогнатия) зубных дуг (Дмитриенко С.В., 2015) определяли с учётом денального индекса, рассчитанного как соотношение полу суммы ширины коронок 14 зубов к ширине зубной дуги между вторыми молярами. Типы зубной системы (нормодонтная, макродонтная, микродонтная) определяли по результатам суммирования ширины коронок верхних зубов.

Результаты. Биометрическая диагностика 117 пар гипсовых моделей зубных рядов позволила установить, что при исследовании мезогнатических зубных дуг в качестве оценки размеров в трансверсальном направлении применяемы методы Pont и Linder-Harth. Достоверной разницы между расчетными показателями и фактическими размерами у пациентов с мезогнатическими зубными дугами и различными типами зубной системы, как в области премоляров, так и в области моляров, отмечено не было. Размеры зубов имеют определяющее значение для оценки ширины зубных дуг мезогнатического типа.

Заключение. Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий в клинике ортодонтии и ортопедической стоматологии при ведении взрослых пациентов с зубочелюстной патологией предусматривает совершенствование антропометрических исследований, а также целесообразность пересмотра общепринятых традиционных диагностических схем при изучении формы, размеров зубных дуг для прогнозирования положительных отдалённых результатов. Полученные математическим путём зависимости денальных типов зубных дуг от их трансверсальных параметров являются информативными, диагностически значимыми величинами, которые могут использоваться с целью прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями для достижения оптимального функционально-эстетического результата. Использование метода Pont и Linder-Harth при анализе мезогнатических зубных дуг не имеет существенных погрешностей и может применяться на этапах диагностики аномалий формы и размеров в трансверсальном направлении.

Ключевые слова: биометрическая диагностика, методы измерения зубных дуг, мезогнатические зубные дуги

Для цитирования: Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Рисованный С.И., Порфириадис М.П., Будайчиев Г.М-А. Анализ методов биометрической диагностики в трансверсальном направлении у пациентов с мезогнатическими типами зубных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 26-34. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-26-34

For citation: Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Risovanny S.I., Porfyriadis M.P., Budaychiev G.M-A. Methods of biometrical diagnostics in transversal direction in patients with mesognathic type of dental arches. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 26-34. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-26-34

**METHODS OF BIOMETRICAL DIAGNOSTICS IN TRANSVERSAL DIRECTION IN PATIENTS
WITH MESOGNATHIC TYPE OF DENTAL ARCHES**

¹*Federal 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.*

²*Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – Branch 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.*

³*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. A comparative analysis of the horizontal parameters of mesognathic dental arches by the method of Pont and Linder-Harth.

Materials and methods. The materials of the research were the results of measurements of diagnostic gypsum models of dental rows of 117 people aged 18-25 with a complete set of permanent teeth, physiological occlusion, mesognathic type of dental arches and various types of dental system. Measurement and calculation of the parameters of the dental arches in the transversal direction were carried out using the methods of Pont and Linder-Harth. Gnathic variants (mesognathy, dolichognathy, brachygnathy) of dental arches (Dmitrienko S.V., 2015) were determined taking into account the dental index calculated as the ratio of the half sum of the width of the crowns of 14 teeth to the width of the dental arch between the second molars. The types of the dental system (normodontia, macrodontia, microdontia) were determined from the summation of the width of the crowns of the upper teeth.

Results. Biometric diagnostics of 117 pairs of gypsum models of dentition made it possible to establish that the methods of Pont and Linder-Harth are acceptable for the study of mesognathic dental arches as an estimate of transverse dimensions. There was no significant difference between the calculated indices and actual sizes in patients with mesognathic dental arches and various types of dental system, both in the premolar region and in the molar region. The size of the teeth is of decisive importance for the evaluation of the width of the dental arches of the mesognathic type.

Conclusion. Optimization of medical and diagnostic measures in the clinic of orthodontics and orthopedic dentistry in the management of adult patients with dental-jaw pathology provides for the improvement of anthropometric studies, as well as the advisability of reviewing the conventional diagnostic regimens when studying the shape and size of dental arches to predict positive long-term results. Mathematically derived dependences of dental types of dental arches from their transversal parameters are informative, diagnostically significant values that can be used to predict the shape and size of dental arches in the treatment of patients with dentoalveolar anomalies in order to achieve an optimal functional and aesthetic result. The use of the Pont and Linder-Harth method in the analysis of the mesognathic dental arches has no significant errors, and can be used at the stages of diagnosis of shape and size anomalies in the transverse direction.

Keywords: biometric diagnostics, dental arches measuring, mesognathic dental arches

Введение

Современная ортодонтия, относящаяся к числу наиболее динамично развивающихся стоматологических областей, выделилась в самостоятельную научную дисциплину, не утратив, при этом, тесной связи с ортопедической и детской стоматологией. За счёт многопрофильного междисциплинарного сотрудничества ортодонтия существенно обогатилась фундаментальными и прикладными знаниями, позволяющими не только углублённо изучать анатомо-топографические, функциональные особенности детского организма на различных этапах онтогенеза, но и понимать закономерности роста, формирования челюстно-лицевой области для выявления основных факторов риска развития зубочелюстных аномалий [1, 2].

Биометрические методы исследования гипсовых моделей зубных рядов, как актуальные и востребованные в морфологии и стоматологии, являются одними из ключевых этапов в комплексном обследовании зубочелюстной системы. Все методы биометрической диагностики моделей челюстей базируются на закономерностях взаимоотношений, с одной стороны – размеров зубов, с другой стороны – размеров зубных рядов и апикальных базисов. Существенная часть используемых в клинике ортодонтии биометрических методов является популяционными, так как в их основу положено сравнение полученных путём измерения показателей (зубов, зубных рядов, апикальных базисов челюстных костей) с антропометрическими нормативами [3].

При патологии зубочелюстной системы методы биометрической диагностики позволяют установить топографию и степень выраженности морфологических нарушений, обосновать диагноз и предложить оптимальный план дальнейшего лечения пациента [4, 5]. Размеры и форма зубных дуг влияют не только на эстетичность, но и на функциональность окклюзии, являясь базовыми факторами, определяющими стабильность и результат ортодонтического лечения [6].

В этой связи, прогнозирование и формирование оптимальной формы зубной дуги пациента является одной из ключевых задач в клинике ортодонтии. Специалистами доказано, что только строго определённая форма зубных дуг верхней, нижней челюсти будет обеспечивать оптимальный функционально-эстетический результат ортодонтического лечения [7].

Особенности формы, размеров зубных дуг учитываются стоматологами-ортопедами и при протезировании дефектов зубных рядов в различные возрастные периоды, в том числе и в детском возрасте [8].

Для системного анализа разнообразных аспектов ортодонтического, ортопедического лечения в стоматологии наиболее актуальны методы математически-графического и компьютерного моделирования. Трансверсальные размеры зубных дуг и ширина коронок передних зубов лежат в основе геометрической и математической репродукции зубных дуг по методу Hawley-Herber-Herbst [9].

В клинической ортодонтии при диагностике аномалий размеров зубных дуг в трансверсальном направлении широко применяются методы Pont и Linder-Harth [10].

В современной зарубежной и отечественной литературе, в научных исследованиях, прикладной деятельности врачей-ортодонтот методов измерения Pont и Linder-Harth являются неперенным атрибутом диагностики зубочелюстных аномалий [11, 12]. Установленные нормативы представляют собой среднестатистические значения исследуемых показателей, которые получены авторами методик путём математических расчётов по результатам обследования населения определённой местности без зубочелюстной патологии [13, 14]. Однако различия индексных величин у специалистов вызывают определённую настороженность в связи с тем, что исследования проводились в различных этнических группах, в разные возрастные периоды и без учёта полового диморфизма [15].

Морфологи и клиницисты также не имеют единства в оценке биометрических методов исследования зубов, зубных дуг и челюстно-лицевой области в целом [16, 17], авторами предложены способы определения размеров зубов с учетом лицевых параметров, в частности его ширины между скуловыми точками [18]. Мнения специалистов по особенностям одонтометрических параметров и их соразмерности зубочелюстным дугам и

челюстно-лицевой области, в целом, многообразны и противоречивы [19, 20].

В настоящее время важнейший принцип ортодонтического лечения направлен на сохранение индивидуальной формы зубной дуги пациента, а не на стремление к «идеальной», схожей со всеми индивидуумами, форме и размеру зубной дуги. Специалистами доказано, что наиболее частой причиной рецидивов зубочелюстных аномалий является существенное изменение (модификация) индивидуальной формы зубной дуги пациента на этапах ортодонтического лечения [21, 22].

С учетом предложенных классификаций авторами обоснованы основные параметры зубных дуг при различных гнатических, дентальных типах, а также детально представлены их основные линейные параметры [23, 24]. Отмечена вариабельность размеров зубов у людей с мезогнатическим типом зубных дуг при ортогнатическом прикусе [25, 26]. Размеры зубных дуг при мезогнатических типах зубных дуг детально представлены во всех направлениях и при различных вариантах размеров зубов [27].

Использование данных методов позволяет наиболее точно отобразить форму зубной дуги пациента, а также разработать план ортодонтического лечения и спрогнозировать отдалённые клинические результаты, минимизировав, при этом, вероятность осложнений [28, 29].

По нашему мнению, расширение фундаментальных знаний о соразмерности зубных дуг с одонтометрическими показателями у пациентов с мезогнатическим типом зубной системы при ортогнатическом прикусе позволит установить наличие соответствия между расчетными показателями и фактическими размерами в трансверсальном направлении с использованием методов Pont и Linder-Harth, получив значимые для вариантной анатомии и стоматологии результаты.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа горизонтальных параметров мезогнатических зубных дуг по методике Pont и Linder-Harth.

Материалы и методы

Для изучения информативности использования методов Pont и Linder-Harth у людей с мезогнатическими типами зубных дуг нами изучены диагностические гипсовые модели зубных рядов 117 человек первого периода зрелого возраста. Согласно возрастной периодизации постнатального онтогенеза, принятой на VII Всесоюзной научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965 г.), первым периодом зрелого возраста для мужчин является возраст 22-35 лет, для женщин – 21-35 лет. У всех обследованных был полный комплект постоянных зубов, физиологическая окклюзия и различные гнатические и дентальные типы зубных дуг. Методы Pont и Linder-Harth, основанные

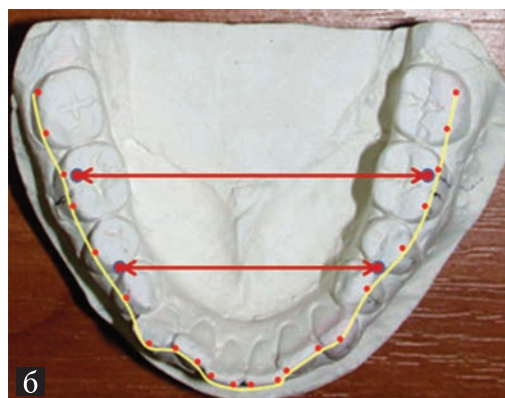
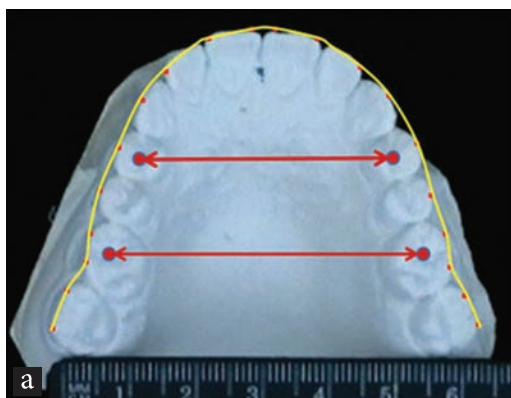


Рис. 1. Фотографии моделей верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерения трансверсальных размеров зубных дуг по Pont.

Fig. 1. Photographs of models of the upper (a) and lower (b) jaws with marked reference lines for measuring transverse dimensions of dental arches according to Pont.

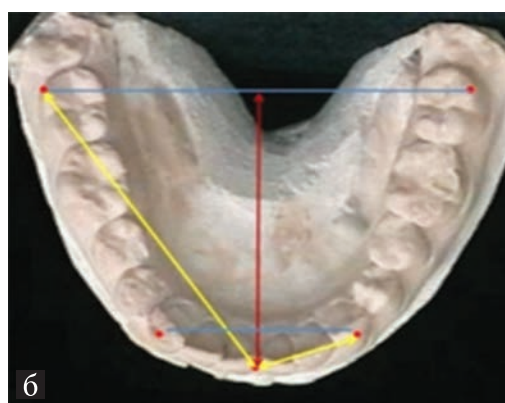
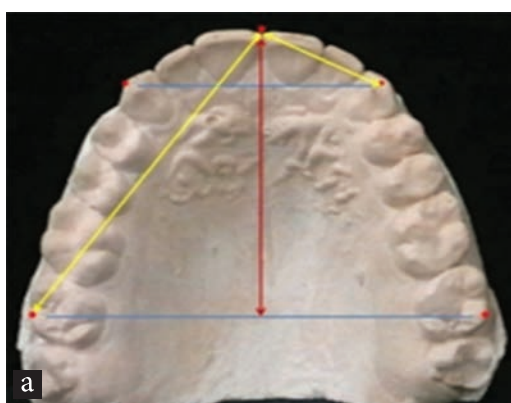


Рис. 2. Фотографии моделей верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений основных параметров зубной дуги.

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.

на процентном отношении суммы мезиально-дистальных диаметров коронок четырех верхних резцов к премолярному (80 и 85) и молярному индексу (64 и 65) соответственно, широко применяются в клинической ортодонтии при диагностике аномалий размеров зубных дуг в трансверсальном направлении [30].

Установленное с помощью математических расчетов расстояние между премолярами и молярами является нормой для данного пациента, которое, в дальнейшем, нами сравнивалось с реальной шириной на гипсовых моделях. На верхней челюсти измерительными точками являются: середина продольных фиссур первых премоляров и передняя точка пересечения продольных и поперечных фиссур первых моляров. На нижней челюсти к измерительным точкам относятся: дистальная точка первого премоляра, соприкасающаяся со вторым премоляром (точка между премолярами), и срединная точка на вестибулярной поверхности или дистально-щечный бугор первого премоляра (рис. 1).

Согласно методу Linder-Harth, величина премолярного индекса составляет 85, а молярного индекса – 65 (вместо 80 и 64 по Pont).

Основными параметрами для измерения зубных дуг считали ширину и глубину. При измерении 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 располагаются на середине дистальных поверхностей зубов и обозначали в соответствии с позицией зуба в зубной дуге от 1 до 7 ($W_d^7, W_d^6, W_d^5, W_d^4, W_d^3, W_d^2, W_d^1$).

Глубину зубных дуг измеряли от фронтальной точки до линии пересечения точек между антагонистами по проекции срединного небного шва ($D_d^{1-7}, D_d^{1-6}, D_d^{1-5}, D_d^{1-4}, D_d^{1-3}, D_d^{1-2}$).

Лонгитудинальная длина (L) зубных рядов рассчитывалась методом Nance, как сумма мезиально-дистальных диаметров образующих ее зубов. Третьи моляры не учитывали в измерениях, так как они максимально вариабельные.

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, распо-

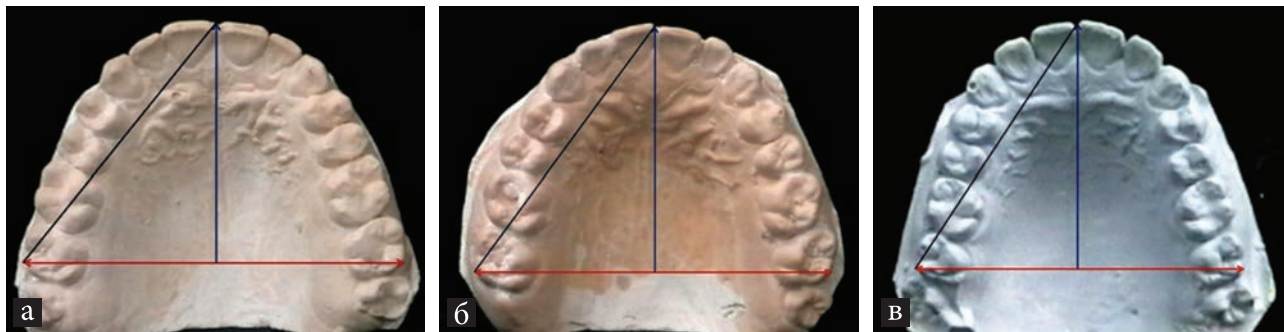


Рис. 3. Основные варианты формы зубных дуг: мезогнатическая (а), брахиогнатическая (б), долихогнатическая (в) (Дмитриенко С.В., 2015).

Fig. 3. The main variants form of the dental arches: mesognathic (a), brachygnathic (b), dolichognathic (c) (Dmitrienko S.V., 2015).

женными 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 *брахиогнатической* 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, брахиогнатическими 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.

В зависимости от одонтометрических показателей, пациенты были распределены на три группы. Первую группу составили пациенты с мезогнатическим типом зубных дуг и нормодонтизмом (рис. 4а-в), вторую – с макродонтизмом (рис. 5а-в), третью – с микродонтизмом (рис. 6а-в).

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 выборки, характер распределения, непараметрические критерии, достоверность разли-

чий 95% и др.), проведена оценка достоверности различий выборок по критерию Стьюдента (t) и соответствующему ему показателю достоверности.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования пациентов первой группы показали, что при нормодонтизме ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Pont, составила $38,75 \pm 0,54$ мм, а между молярами – $48,44 \pm 1,07$ мм. Фактическая величина на верхней зубной дуге в области премоляров составила $37,14 \pm 1,48$ мм, на нижней челюсти – $36,97 \pm 1,58$ мм. Статистически достоверной разницы в исследуемых показателях нами не отмечено. Расчётная величина между первыми молярами также соответствует истинным размерам: на верхней челюсти она составила $48,51 \pm 1,86$ мм, а на нижней челюсти – $48,31 \pm 1,58$ мм.

Ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Linder-Harth, составила $36,47 \pm 0,97$ мм, а между молярами $47,69 \pm 1,09$ мм. Разница между расчетными и фактическими величинами являлась статистически не достоверной.

Результаты исследования пациентов второй группы свидетельствуют, что при макродонтизме ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Pont, составила $42,62 \pm 0,69$ мм, а между молярами – $53,03 \pm 1,14$ мм. Фактические величины на верхней зубной дуге в области премоляров составили $40,89 \pm 1,77$ мм, на нижней челюсти – $41,11 \pm 1,56$ мм. Статистически значимая разница в исследуемых показателях нами не выявлена. Расчётная величина между первыми молярами также соответствует истинным размерам: на верхней челюсти она составила $52,62 \pm 2,03$ мм, а на нижней челюсти – $53,16 \pm 1,58$ мм.

Ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Linder-Harth, составила $39,98 \pm 0,82$ мм, а между молярами $52,23 \pm 1,13$ мм. Разница между расчетными и фактическими величинами являлась статистически не значимой.



Рис. 4. Состояние окклюзионных взаимоотношений в правой (а), в прямой (б), и левой (в) проекциях у пациента с мезогнатическим типом зубных дуг и нормодонтизмом.

Fig. 4. The state of occlusive relationship in the right (a), straight (b), and left (c) projections in a patient with mesognathic type of dental arches and normodontism.



Рис. 5. Состояние окклюзионных взаимоотношений в правой (а), в прямой (б), и левой (в) проекциях у пациента с мезогнатическим типом зубных дуг и макродонтизмом.

Fig. 5. The state of occlusive relationship in the right (a), straight (b), and left (c) projections in a patient with mesognathic type of dental arches and macrodontism.



Рис. 6. Состояние окклюзионных взаимоотношений в правой (а), в прямой (б), и левой (в) проекциях у пациента с мезогнатическим типом зубных дуг и микродонтизмом.

Fig. 6. The state of occlusive relationship in the right (a), straight (b), and left (c) projections in a patient with mesognathic type of dental arches and microdontism.

Результаты исследования пациентов третьей группы указывают, что при микродонтизме ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Pont, составила $36,15 \pm 0,78$ мм, а между молярами – $45,04 \pm 0,96$ мм. Фактическая величина на верхней зубной дуге в области премоляров составила $35,31 \pm 1,73$ мм, на нижней челюсти – $35,79 \pm 1,64$ мм. Статистически достоверной разницы в исследуемых показателях нами не отмечено. Расчётная величина между первыми молярами также соответствует истинным размерам: на верхней челюсти она со-

ставляла $45,69 \pm 1,44$ мм, а на нижней челюсти – $45,61 \pm 1,72$ мм.

Ширина зубных дуг в области премоляров на обеих челюстях, рассчитанная по методу Linder-Harth, составила $34,16 \pm 0,73$ мм, а между молярами – $44,32 \pm 1,15$ мм. Разница между расчетными и фактическими величинами являлась статистически не достоверной.

Таким образом, проведённое антропометрическое исследование гипсовых моделей челюстей позволило установить, что у людей с макродонтизмом постоянных зубов фактические размеры ши-

рины зубных дуг достоверно больше, чем у людей с нормодонтизмом, и, тем более, с микродонтными типами зубных систем.

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг, независимо от размеров постоянных зубов, для анализа и интерпретации результатов, полученных при измерении расстояний между реперными точками, может использоваться как метод Pont, так и метод Linder-Harth.

Заключение

Наиболее значимым недостатком методики Pont является то, что определённой сумме мезиодистальных размеров четырёх верхних резцов соответствует единственное среднестатистическое значение ширины зубного ряда в области первых премоляров и первых постоянных моляров. В связи с этим, при небольшой вариабельности индивидуальных значений от среднестатистических, установить, является ли данная величина уменьшенной, либо увеличенной, крайне сложно. При этом канонические показатели зубных дуг являются неточными, так как получены по результатам исследования не генеральной, а выборочной совокупности признаков, что игнорируется в имеющихся расчетных таблицах. Данные условия существенно снижают диагностическую значимость данного метода и делают невыполнимым альтернативный анализ результатов ортодонтического лечения.

Системный анализ горизонтальных параметров мезогнатических зубных дуг, полученный по методике Pont и Linder-Harth, показал, что значения антропометрических нормативов ширины зубных рядов, в зависимости от суммы мезиодистальных размеров четырех верхних резцов, актуальны для использования с целью оценки размеров в трансверсальном направлении.

Статистически значимой разницы между расчетными показателями и фактическими размерами по методике Pont и Linder-Harth, как в области премоляров, так и в области моляров, на верхней и нижней челюсти у людей с мезогнатическими формами зубных дуг, полным комплектом постоянных зубов и физиологической окклюзией не выявлено.

Использование метода Pont и Linder-Harth при анализе мезогнатических зубных дуг не имеет существенных погрешностей, и может применяться на этапах диагностики аномалий формы и размеров в трансверсальной плоскости.

Полученные нами расчётным путём зависимости дентальных типов зубной дуги от их широтных параметров являются информативными, диагностически значимыми величинами, которые могут использоваться с целью прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями для достижения оптимального функционально-эстетического результата.

Оптимизация методов диагностики и лечения взрослых пациентов с патологией зубочелюстной системы предъявляет к проводимым антропометрическим исследованиям дополнительные требования, а также диктует целесообразность пересмотра общепринятых традиционных диагностических схем определения формы, размеров зубных дуг с целью повышения эффективности диагностики и ортодонтического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. *Современный подход к ведению истории болезни в клинике ортодонтии*. Ставрополь: СтГМУ, 2015. 135 с. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. *Sovremennyy podkhod k vedeniyu istorii bolezni v klinike ortodontii*. Stavropol: Stavropolskii Gos. Univ., 2015. 135 p. (In Russ.)].
3. Хорошилкина Ф.Я. *Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, дисфункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение*. М.: Мединформ. 2006; 544 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Defekty zubov, zubnykh ryadov, anomalii prikusa, disfunktsional'nye narusheniya v chelyustno-litsevoy oblasti i ikh kompleksnoe lechenie*. Moscow: Medinform. 2006; 544 p. (In Russ.)].
4. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Зависимость формы и размеров зубочелюстных дуг от их стабильных параметров. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (3): 33-38. DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-33-38. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Correlation between shapes and sizes of dentofacial arches and their stable parameters. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (3): 33-38. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-33-38].
5. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Особенности долихогнатических зубных дуг у людей с различными вариантами размеров зубов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (1): 39-46. DOI:10.25207/1608-6228-2016-1-39-46. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Special features of dolichognathic dental arches in people with teeth size variations. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (1): 39-46. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-1-39-46].
6. 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:10.25207/1608-6228-2015-3-31-37. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Anatomic and topographic rationale for dental arch constructing and measuring methods. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015; (3): 31-37. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-3-31-37].
7. 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 zubochehyustnykh anomalii: uchebnoye posobiye*. Yekaterinburg: UGMU, 2014. 62 p. (In Russ.)].
8. 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 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.)].
9. Хорошилкина Ф.Я. *Ортодонтия*. М.: Мединформ. 2008; 541 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Ortodontiya*. Moscow: Medinform. 2008; 541 p. (In Russ.)].
10. Токарев 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.)].
11. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Морфометрические показатели зубных дуг брахиогнатической 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. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015; (6): 47-53. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-47-53].
12. Ракош Т., Грабер Т.М. *Зубоальвеолярное и челюстно-лицевое ортодонтическое лечение*. Львов: ГалДент, 2012. 423 с. [Rakosh T., Graber T.M. *Zuboalveolyarnoe i chelyustno-litsevoe ortodonticheskoye lechenie*. Lviv, GalDent, 2012. 423 p. (In Russ.)].
13. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Определение торка и ангуляции постоянных зубов у людей с брахиогнатическими 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. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015; (6): 23-30. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-6-23-30].
14. Персин Л.С. *Современные методы диагностики зубочелюстных аномалий*. М.: Информкнига. 2007; 248 с. [Persin L.S. *Sovremennyye metody diagnostiki zubochehyustnykh anomalii*. Moscow: Informkniga. 2007; 248 p. (In Russ.)].
15. 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.)].
16. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Комплексная оценка физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными гнатическими, дентальными типами лица и зубных дуг. *Медицинский алфавит*. 2017; 24(3): 51-55. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Domenyuk D.A. Complex assessment of physiological occlusion of permanent teeth in people with different gnathic, dental types of face and dental arches. *Medical alphabet*. 2017; 24(3): 51-55. (In Russ.)].
17. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Анатомические особенности инклинации и ангуляции постоянных зубов у людей с различными типами мезогнатических зубочелюстных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (1): 16-23. DOI:10.25207/1608-6228-2016-1-16-23. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Anatomic features of inclination and angulation of permanent teeth in case of different mesognathic dental arches. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (1): 16-23. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-1-16-23].
18. 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.
19. 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.)].
20. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Применение краниометрических и морфологических исследований в оценке структурных элементов височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(1): 33-40. DOI:10.25207/1608-6228-2017-1-33-40. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. The use of craniometric and morphological studies in the assessment of structural elements of the temporomandibular joint. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1(1): 33-40. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2017-1-33-40].
21. 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.
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. 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.
26. 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.)].

27. 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.

28. Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Основные формы индивидуальной микроденитии в сформированном прикусе постоянных зубов. *Медицинский вестник Северо-го 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. *Meditsinskiy 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 Euro Medica*. 2016; 6(2): 18-22.

30. 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.)].

Поступила / Received 28.07.2017

Принята в печать / Accepted 15.10.2017

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: domeniyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

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

И. В. ДУБАТОВА¹, С. А. СОЛОВЬЕВА², И. Н. КУЧЕРЕНКО², Н. В. НИКОНОВА², И. В. СТОЯКИН²,
К. А. КАРНАУХ², О. А. ТРЕПКО², А. В. САФРОНЕНКО¹

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ С СОВРЕМЕННЫМ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

²Аксайский филиал государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Психоневрологический диспансер», ул. Центральная, 3, пос. Ковалевка, Аксайский район, Ростовская обл., Россия, 346709.

АННОТАЦИЯ

Цель. Клинический анализ эффективности применения электросудорожной терапии (ЭСТ) в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ) на базе психоневрологического диспансера.

Материалы и методы. В Аксайском филиале ГБУ РО «Психоневрологический диспансер» методом ЭСТ за два года функционирования ПИТ было пролечено 150 пациентов (73 мужчин и 77 женщин) в возрасте от 17 до 66 лет. На курс терапии число сеансов ЭСТ составляло от 2 до 24. Сеансы проводились как ежедневно, так и с частотой 1-3 раза в неделю в зависимости от нозологии. Для оценки эффективности ЭСТ использовалась шкала общего клинического впечатления (CGI-I).

Результаты. Значительное улучшение состояния (1-2 по шкале CGI-I) после сеансов ЭСТ наблюдалось у 108 (72%), незначительное улучшение у 30 (20%), отсутствие изменений у 9 (6%) и ухудшение состояния у 3 (2%) пациентов. Высокая клиническая эффективность ЭСТ у больных клинической группы преобладала в спектре изменений состояния пациентов. Независимо от ведущего синдрома заметное улучшение состояния после применения ЭСТ преобладало по частоте. С учетом диагностической категории и синдрома наилучший эффект наблюдался при кататонно-онейроидном синдроме в рамках приступообразной (рекуррентной) шизофрении, ЗНС-синдроме, аффективно-бредовом синдроме при шизоаффективном расстройстве, кататонно-параноидном и параноидном синдромах в рамках параноидной шизофрении с эпизодическим (приступообразно-прогредиентный) типом течения с нарастающим дефектом, а также при параноидной шизофрении с давностью наблюдения до 1 года. ЭСТ оказалась эффективной при преодолении психофармакотерапевтической резистентности.

Заключение. Применение ЭСТ в «модифицированном» варианте является высокоэффективным методом биологической терапии, обеспечивающим терапевтические результаты при кататонической приступообразной (рекуррентной) шизофрении, шизоаффективном расстройстве, параноидной приступообразной шизофрении, параноидной шизофрении с давностью наблюдения до 1 года, а также при лечении ЗНС и резистентных к психофармакотерапии состояний.

Ключевые слова: электросудорожная терапия, анестезиологическое обеспечение, эффективность, шкала общего клинического впечатления

Для цитирования: Дубатова И.В., Соловьева С.А., Кучеренко И.Н., Никонова Н.В., Стоякин И.В., Карнаух К.А., Трепко О.А., Сафроненко А.В. Клинический анализ эффективности электросудорожной терапии с современным анестезиологическим обеспечением в психиатрической практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 35-41. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-35-41

For citation: Dubatova I.V., Solov'eva S.A., Kucherenko I.N., Nikonova N.V., Stojakin I.V., Karnauh K.A., Trepko O.A., Safronenko A.V. Clinical analysis of efficacy of electroconvulsive therapy with modern anesthetic support in psychiatric practice. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 35-41. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-35-41

I. V. DUBATOVA¹, S. A. SOLOV'eva², I. N. KUCHERENKO², N. V. NIKONOVA², I. V. STOJAKIN²,
K. A. KARNAUH², O. A. TREPKO², A. V. SAFRONENKO¹

CLINICAL ANALYSIS OF EFFICACY OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY WITH MODERN ANESTHETIC SUPPORT IN PSYCHIATRIC PRACTICE

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State

ABSTRACT

Aim. Clinical analysis of the efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) in conditions of intensive care units (ICU) in psychiatric dispensary.

Materials and methods. Within the two years of ICU functioning 150 patients (73 men and 77 women) aged 17 to 66 were treated with ECT in the Aksai branch of the "Psychoneurological Dispensary". For the course of therapy, the number of ECT sessions was from 2 to 24. The sessions were conducted both daily and at a frequency of 1-3 times a week, depending on the nosology. To assess the efficacy of ECT, a clinical global impression scale (CGI-I) was used.

Results. A significant improvement in the state (1-2 on the CGI-I scale) after ECT sessions was observed in 108 patients (72%), slight improvement in 30 patients (20%), absence of changes in 9 patients (6%) and deterioration in 3 patients (2 %). High clinical efficacy of ECT prevailed in the spectrum of patient changes in the clinical group. Regardless the leading syndrome, a significant improvement in the state after the use of ECT prevailed in frequency. Taking into account the diagnostic category and the syndrome, the best effect was observed in the catatonic-oneiroid syndrome in paroxysmal (recurrent) schizophrenia, malignant neuroleptic syndrome, affective-delusional syndrome in schizoaffective disorder, catatonic paranoid and paranoid syndromes within the paranoid schizophrenia with episodic-progressive type of course with an increasing defect, as well as in paranoid schizophrenia with a follow-up period of up to 1 year. ECT was effective in overcoming psychopharmacotherapeutic resistance.

Conclusion. Use of ECT in the "modified" version is a highly effective method of biological therapy, providing therapeutic results in catatonic paroxysmal (recurrent) schizophrenia, schizoaffective disorder, paranoid paroxysmal schizophrenia, paranoid schizophrenia with a follow-up period of up to 1 year, as well as in the treatment of malignant neuroleptic syndrome and psychopharmacotherapy resistant conditions.

Keywords: electroconvulsive therapy, anesthesia, efficacy, clinical global impression scale

Введение

За свою долгую историю применения электросудорожная терапия (ЭСТ) пережила периоды широкого применения и забвения, «ренессанса» и спада, связанного с финансовыми, юридическими и политическими барьерами [1]. В середине прошлого столетия в период расцвета психофармакотерапии (ПФТ) ЭСТ была подвергнута стигматизации. Одной из причин явилось значительное количество осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, дыхательной и сердечно-сосудистой систем [2, 3]. Стойко пережив периоды нападков и обвинений в brutality метода, ЭСТ возродилась в новом, модифицированном варианте. Применение ЭСТ с анестезиологическим обеспечением, мониторингом жизненно важных функций вернули к ней интерес психиатров. В нашей стране возрождению интереса к методу ЭСТ и его широкому применению способствовало развитие психореаниматологии с организацией палат интенсивной терапии и отделений реанимации в структуре психиатрических больниц [1]. Это позволило применять «модифицированную» ЭСТ, тем более, что аппаратура, методика проведения, круг показаний и противопоказаний к ЭСТ был уже давно решен в мировой психиатрической практике [4]. Метод ЭСТ оказался, по сути, незаменимым при купировании таких urgentных психических расстройств как фебрильная шизофрения, психотические депрессии с высоким суицидальным риском, бредовые расстройства с отказом от еды [5-8]. Высокая эффективность

ЭСТ была отмечена при купировании различных осложнений психофармакотерапии, а также злокачественного нейролептического синдрома [10]. ЭСТ успешно справляется с фармакологической резистентностью, проявляет высокую эффективность при стойких, малокурабельных состояниях [11]. ЭСТ имеет перспективы применения в наркологии (купирование психотических расстройств у потребителей психически активных веществ), пограничной психиатрии (обсессивно-компульсивное расстройство) и в неврологии (лечение злокачественного нейролептического синдрома, осложнений ПФТ) [12]. Все это позволяет ЭСТ до настоящего времени оставаться в арсенале терапевтических средств и широко использоваться в качестве безопасного и высокоэффективного метода лечения психических расстройств.

Цель исследования: явился клинический анализ эффективности применения электросудорожной терапии в условиях палаты интенсивной терапии на базе психоневрологического диспансера.

Материалы и методы

В Аксайском филиале ГБУ РО «Психоневрологический диспансер» в октябре 2014 года была организована палата интенсивной терапии, где с января 2015 года в течение двух лет проводилась ЭСТ в «модифицированном» варианте с анестезиологическим обеспечением. Показания и противопоказания, а также порядок проведения сеансов ЭСТ регламентированы положением ПИТ, утвержденным начальником филиала. Экстренные

показания объединяли следующие состояния: фебрильная кататония, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), депрессивные состояния со стойким стремлением к самоубийству и/или самоповреждению, различные психотические состояния с упорными отказами от пищи и воды, с нарастающими водно-электролитными и метаболическими расстройствами. Плановые показания включали: острые психические заболевания и обострения хронических психических заболеваний с актуальными, аффективно насыщенными галлюцинаторно-параноидными, кататоническими, гебефреническими и/или опасными поведенческими расстройствами, расстройствами влечений, тяжелые депрессии, резистентные к психотропным средствам, острые депрессии с резким беспокойством, страхами, затяжные депрессии с монотонностью аффективных проявлений, бредовыми идеями греховности, ипохондрическим бредом, бредом нигилистического содержания, вербальными галлюцинациями, кататонией, затяжные, резистентные к психофармакотерапии психические расстройства, невозможность проведения ПФТ из-за выраженных побочных действий, проведение поддерживающей терапии.

В отношении противопоказаний к методу ЭСТ, мы руководствовались предпосылкой А.И. Нельсона (2005): «абсолютные противопоказания отсутствуют, есть лишь ситуации повышенного, главным образом анестезиологического, риска» [1]. Проведение сеансов ЭСТ осуществляли после получения добровольного информированного согласия в письменном виде по установленной форме, за исключением случаев проведения сеансов ЭСТ по жизненным показаниям. Добровольное информированное согласие на проведение сеансов ЭСТ могло быть отозвано пациентом на любом

этапе, после чего проведение сеансов ЭСТ прекращалось, отказ оформлялся соответствующей записью в медицинской карте. Решения о проведении сеансов ЭСТ по жизненным показаниям при невозможности получения от пациента добровольного информированного согласия принимались врачебной комиссией филиала.

ЭСТ в Аксайском филиале ГБУ РО «Психоневрологический диспансер» проводилась совместно врачом-психиатром и врачом-реаниматологом. Премедикация (профилактика брадикардии, гиперсаливации) осуществлялась 0,1% раствором атропина с расчетной дозой по частоте сердечных сокращений. Анестезиологическое пособие включало кратковременный наркоз тиопенталом натрия или пропофолом. Тиопентал натрия вводили методом титрования от 50 мг препарата каждые 10 секунд до появления клинического эффекта (в среднем 1,5-5 мг на килограмм массы тела больного). Дозу и скорость введения пропофола определяли в зависимости от ответной реакции пациента. Миоплегию проводили миорелаксантом короткого действия – листеноном 2% в дозе 0,5-0,7 мг/кг массы тела (максимально 150 мг). Респираторная поддержка с момента введения в наркоз и до восстановления самостоятельного дыхания осуществлялась аппаратом РО-6 в режиме принудительной нормовентиляции при насыщении дыхательной смеси кислородом на уровне 30-40%.

Электровоздействие осуществлялось аппаратом «ЭСТЕР». Наложения электродов – билатеральное, а также бифронтальное ассиметричное лобно-височное. Параметры электрического воздействия (сила тока, частота и частотная модуляция импульсов) подбирались индивидуально. Контроль эффективности электровоздействия проводился путем определения длительности

Таблица 1 / Table 1

Структура психических расстройств клинической группы

Structure of mental disorders of the clinical group

Показание к проведению ЭСТ	Шифр МКБ-10	Общее число больных, абс.(%)	Пол, абс.(%)	
			Муж.	Жен.
Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения	F 20.00	10 (6,7%)	3 (2,0%)	7 (4,7%)
Параноидная шизофрения, эпизодический (приступообразно-прогредиентный) тип течения с нарастающим дефектом	F20.01	83 (55,3%)	39 (26%)	44 (29,3%)
Кататоническая шизофрения с приступообразным (рекуррентным) течением	F20.23	1 (0,7%)	-	1 (0,7%)
Параноидная шизофрения период наблюдения менее 1 года	F 20.09	12 (8%)	3 (2%)	9 (6%)
Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	F 25.3	40 (26,7%)	27 (18%)	13 (8,7%)
Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство	F 06.2	4 (2,7%)	1 (0,7%)	3 (2%)
Всего		150 (100%)	73 (49%)	77 (51%)

Оценка эффективности ЭСТ в зависимости от ведущего синдрома**Estimation of ECT efficacy depending on the leading syndrome**

Синдром	Всего, абс.(%)	Значительное улучшение, абс. (%)	Незначительное улучшение, абс. (%)	Изменений нет, абс.(%)	Ухудшение, абс.(%)
Параноидный	47 (100%)	30 (63,8%)	12 (25,5%)	4 (8,6%)	1 (2,1%)
Аффективно-бредовый	83 (100%)	63 (75,9%)	15 (18,1%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)
Галлюцинаторно-параноидный	10 (100%)	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	—
Кататоно-параноидный	7 (100%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	—
Кататоно-онейроидный	2 (100%)	2 (100%)	—	—	—
ЗНС	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
Всего	150 (100%)	108 (72%)	30 (20%)	9 (6%)	3 (2%)

моторного компонента припадка методом Гамильтона («манжеточная методика») и путем оценки пиковой частоты сокращений сердца. Контроль показателей гемодинамики и газообмена проводился с использованием кардиомонитора, пульсоксиметра.

Методом ЭСТ за два года функционирования ПИТ было пролечено 150 пациентов (73 мужчин и 77 женщин) в возрасте от 17 до 66 лет. Структура психических расстройств в клинической группе отражена в таблице 1.

Количество сеансов определялось клиническими критериями, на курс терапии их число составляло от 2 до 24. Сеансы проводились как ежедневно (ЗНС синдром, кататоно-онейроидный синдром), так и с частотой 1-3 раза в неделю.

В большинстве случаев, за исключением ЗНС синдрома, ЭСТ сочеталась с применением антипсихотиков первой и второй генерации согласно современным рекомендациям [8].

Для оценки эффективности ЭСТ использовалась шкала общего клинического впечатления (CGI-I).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). При оценке сопряжения между клиническими эффектами ЭСТ и различными признаками использовался критерий с X² Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие (M-L Chi-square), определяли доверительную вероятность p и анализировали статистическую значимость сопряжения.

Результаты и обсуждение

Распределение больных клинической группы в зависимости от эффекта ЭСТ было следующим: значительное улучшение (1-2 по шкале CGI-I) наблюдалось у 108 (72%), незначительное улучшение у 30 (20%), отсутствие изменений у 9 (6%) и ухудшение состояния у 3 (2%) пациентов. Высокая клиническая эффективность ЭСТ у больных клинической группы преобладала в спектре

изменений состояния пациентов.

На первом этапе изучали зависимость клинической эффективности ЭСТ от ведущего психопатологического синдрома (табл. 2).

Сопряжения эффекта ЭСТ у больных клинической группы с ведущим синдромом без учета нозологии было статистически незначимым (M-L Chi-square 5,53 $p=0,99$). Следовательно, вне зависимости от ведущего синдрома заметное улучшение состояния после применения ЭСТ преобладало по частоте.

Далее внутри каждого синдрома учитывали еще второй признак - диагностическую категорию (табл. 3).

Исходно распределение больных по ведущему психопатологическому синдрому было следующим: параноидный синдром наблюдался у 47 пациентов (F 06.2 – 3 чел., F20.00 – 10 чел., F20.01 – 29 чел., F20.09 – 5 чел.); аффективно-бредовый синдром – 83 пациента (F20.01 – 38 чел., F20.09 – 6 чел., F25 – 39 чел.); кататоно-параноидный синдром – 7 пациентов (F20.01 – 6 чел., F20.09 – 1 чел.); кататоно-онейроидный синдром – 2 пациента (F25 – 1 чел., F20.23 – 1 чел.); галлюцинаторно-параноидный синдром – 10 пациентов (F20.01); ЗНС – синдром – 1 пациент (F06.2).

В зависимости от диагностической категории и синдрома наилучший эффект наблюдался при кататоно-онейроидном синдроме в рамках приступообразной (рекуррентной шизофрении), ЗНС-синдроме, аффективно-бредовом синдроме при шизоаффективном расстройстве, кататоно-параноидном и параноидном синдроме в рамках параноидной шизофрении с эпизодическим (приступообразно-прогредиентный) типом течения с нарастающим дефектом, а также при параноидной шизофрении с давностью наблюдения до одного года. Данное обстоятельство обосновывает необходимость назначения ЭСТ как можно раньше, не дожидаясь отрицательных результатов ПФТ. ЭСТ является высокоэффективным методом терапии ЗНС, что согласуется с литературными данными

Оценка эффективности ЭСТ у больных с учетом синдрома и диагностической категории

Estimation of ECT efficacy in patients considering the syndrome and diagnostic category

Синдром	Всего, абс.(%)	Значительное улучшение, абс.(%)	Незначительное улучшение, абс.(%)	Изменений нет, абс.(%)	Ухудшение, абс.(%)
Параноидный: из них	47 (100%)	30 (63,8%)	12 (25,5%)	4 (8,6%)	1 (2,1%)
F 20.00	10 (100%)	1 (10%)	7 (70%)	2 (20%)	—
F 20.01	29 (100%)	23 (79,3%)	4 (13,8%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
F 20.09	5 (100%)	5 (100%)	—	—	—
F 06.2	3 (100%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	—
<i>Сопряжение эффекта ЭСТ в диагностической категории у больных с параноидным синдромом</i> <i>Chi-square 23,91 p=0,005</i>					
Аффективно-бредовый: из них	83 (100%)	63 (75,9%)	15 (18,1%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)
F 20.01	38 (100%)	28 (73,7%)	8 (21,1%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
F 20.09	6 (100%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	—
F 25.3	39 (100%)	31 (79,5%)	6 (15,4%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
<i>Сопряжение эффекта ЭСТ в диагностической категории у больных с аффективно-бредовым синдромом</i> <i>Chi-square 3,7 p=0,21</i>					
Галлюцинаторно-параноидный: из них	10 (100%)	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	—
F20.01	10 (100%)	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	—
Кататоно-параноидный: из них	7 (100%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	—
F 20.01	6 (100%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	—
F 20.09	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
<i>Сопряжение эффекта ЭСТ в диагностической категории у больных с кататоно-параноидным синдромом</i> <i>Chi-square 0,47 p=0,25</i>					
Кататоно-онейроидный: из них	2 (100%)	2 (100%)	—	—	—
F 25.3	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
F 20.23	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
<i>Сопряжение эффекта ЭСТ в диагностической категории у больных с кататоно-онейроидным синдромом</i> <i>Chi-square 1,0 p=0,45</i>					
ЗНС: из них	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
F06.2	1 (100%)	1 (100%)	—	—	—
Всего	150 (100%)	108 (72%)	30 (20%)	9 (6%)	3 (2%)

[9,12]. При остальных изучаемых синдромах, вне зависимости от диагностической категории, эффект ЭСТ был в большинстве случаев высоким.

Проведен анализ эффективности ЭСТ при резистентных состояниях (n=29). Отмечено, что в этой группе отмечалось наибольшее количество сеансов ЭСТ. Динамика состояния проявлялась только после 6-10 процедуры, а для получения максимального результата необходимо было проведение 20-24 сеансов ЭСТ (табл. 4).

При резистентных состояниях кратность проведения ЭСТ составляла 3 раза в неделю.

Значительное улучшение (1 и 2 по шкале CGI – I) было получено у 19 пациентов, что составило 65,5% выборки (n=29). Эту группу составили пациенты с параноидным синдромом – 6 человек (F20.00 -1 чел., F20.01 – 2 чел., F20.09 – 1 чел., F06.2 - 2 чел.); аффективно-бредовым синдромом – 10 пациентов (F20.01 – 9 чел., F25 – 1 чел.); галлюцинаторно-параноидным синдромом – 1

пациент (F20.01); кататоно-параноидным синдромом – 2 пациента (F20.01), кататоно-онейроидным синдромом – 1 пациент (F25) (табл. 5).

Незначительное улучшение (3 по шкале CGI – I) отмечалось у 8 человек, что составило 27,6% выборки. Среди них параноидный синдром отмечался у 5 пациентов (F20.00 – 3 чел., F20.01 – 2 чел.); аффективно-бредовым синдромом у 10 пациентов (F20.01 – 9 чел., F25 – 1 чел.); галлюцинаторно-параноидным синдромом у 1 пациента (F20.01); кататоно-параноидным синдромом у 1 пациента (F20.01); кататоно-онейроидным синдромом 1 пациента (F25). Отсутствовала эффективность (4 по шкале CGI – I) у 2 пациентов, что составило 6,9 % выборки. У обоих пациентов отмечался параноидный синдром в рамках параноидной непрерывной шизофрении (F20.00).

Таким образом, при резистентных состояниях наиболее эффективной была ЭСТ при кататоно-онейроидном и аффективно-бредовым синдромах

Таблица 4 / Table 4

Эффективность терапии резистентных состояний в зависимости от количества сеансов ЭСТ терапии

The efficacy of resistant conditions treatment depending on the number of ECT sessions

Количество сеансов ЭСТ	Всего, абс.(%)	Значительное улучшение, абс.(%)	Незначительное улучшение, абс.(%)	Изменений нет, абс. (%)
От 2 до 5	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
От 6 до 10	13	10 (76,9%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)
От 11 до 15	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)	—
От 16 до 20	3	—	3 (100%)	—
Более 20	1	1 (100%)	—	—
Всего	29	19 (65,5%)	8 (27,6%)	2 (6,9%)

Таблица 5 / Table 5

Зависимость эффективности ЭСТ резистентных состояний от ведущего синдрома

Dependence of ECT efficacy in resistant states treatment from the leading syndrome

Синдром	Всего, абс.	Значительное улучшение		Незначительное улучшение		Изменений нет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Параноидный	13	6	46,2	5	38,5	2	15,4
F20.00	6	1	16,7	3	50,0	2	33,3
F20.01	4	2	50,0	2	50,0	—	—
F20.09	1	1	100,0	—	—	—	—
F06.2	2	2	100,0	—	—	—	—
Аффективно-бредовый	11	10	90,9	1	9,1	—	—
F20.01	10	9	90,0	1	10,0	—	—
F25.3	1	1	100,0	—	—	—	—
Галлюцинаторно-параноидный	2	1	50,0	1	50,0	—	—
F20.01	2	1	50,0	1	50,0	—	—
Кататоно-параноидный	2	1	50,0	1	50,0	—	—
F20.01	2	1	50,0	1	50,0	—	—
Кататоно-онейроидный	1	1	100,0	—	—	—	—
F25.3	1	1	100,0	—	—	—	—
Всего	29	19	65,5	8	27,6	2	6,90

в рамках шизоаффективного расстройства, приступообразной шизофрении, а также при параноидной шизофрении с давностью наблюдения до 1 года. Для получения клинических результатов в резистентных случаях необходимо повышение кратности и длительности применения (до 20-24 сеансов). Перефразируя известную фразу Г.Я. Аверуцкого, можно с уверенностью сказать, что ЭСТ позволяет получать «определенный терапевтический результат тогда, когда психофармакотерапия оказывается малоэффективной» [13].

Итак, применение ЭСТ в «модифицированном» варианте является приоритетным среди других методов биологической терапии, в виду его высокой эффективности и безопасности. Высокая эффективность ЭСТ проявляется при кататоно-онейроидном, кататоно-параноидном, аффективно-бредовом и параноидном синдромах. Метод «модифицированной» ЭСТ дает возможность получения

терапевтических результатов при кататонической приступообразной (рекуррентной) шизофрении, шизоаффективном расстройстве, параноидной приступообразной шизофрении, параноидной шизофрении с давностью наблюдения до 1 года, а также при лечении ЗНС и резистентных к психофармакотерапии состояний.

Заключение

1. Проведение в психиатрическом стационаре «модифицированной» ЭСТ существенно расширяет клинические и научно-практические возможности учреждения, позволяет повышать качество медицинской помощи в целом, тем самым способствуя улучшению качества жизни пациентов.

2. С учетом ведущего синдрома и диагностической категории наибольшая эффективность ЭСТ отмечается при кататоно-онейроидном синдроме при кататонической приступообразной (рекуррентной) шизофрении, аффективно-бредовом синдроме при шизоаффективном расстройстве,

кататонно-параноидном и параноидном синдромах при параноидной шизофрении с эпизодическим (приступообразно-прогредиентный) типом течения с нарастающим дефектом, а также параноидной шизофрении с давностью наблюдения до 1 года, что позволяет рекомендовать применение ЭСТ на ранних этапах развития психического расстройства.

3. ЭСТ способствует купированию побочных эффектов и осложнений психофармакотерапии, в частности ЗНС-синдрома.

4. «Модифицированная» ЭСТ более не является «терапией отчаяния», ее высокая эффективность обеспечивает терапевтические результаты при самых стойких, малокурабельных и резистентных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

5. Нельсон А.И. *Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. 368 с. [Nelson A.I. *Jelektrosudorozhnaja terapija v psihiatrii, narkologii i nevrologii*. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2005. 368 p. (In Russ.).]

6. Иванов М.В., Zubov Д.С. Патогенетические аспекты электросудорожной терапии: гипотезы и доказательства. *Российский психиатрический журнал*. 2014; 1: 57-61. [Ivanov M.V., Zubov D.S. Pathogenetic aspects of electroconvulsive therapy: hypotheses and evidence. *Russian Psychiatric Journal*. 2014; 1: 57-61. (In Russ., English abstract)].

7. Иванов М.В., Петрова Н.Н., Королева А.Е., Чомская В.М., Калева М.А. Электросудорожная терапия: история и современная практика. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 3(15): 18-23. [Ivanov M.V., Petrova N.N., Koroleva A.E., Chomskaya V.M., Kaleva M.A. Electrosus-road therapy: history and modern practice. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2013; 3(15): 18-23. (In Russ., English abstract)].

8. Youn T., Kang U.G., Kim Y.S., Chung I.W. Recent Trends for Optimization of Electroconvulsive Therapy. *J. Korean Neuropsychiatr. Assoc.* 2016 Feb; 55(1): 12-24.

9. Григорян А.З. Эффективность терапии аффективных нарушений у пациентов, страдающих аддиктивной патологией, методом электросудорожной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2015; 4(22): 143-151. [Grigoryan A.Z. Efficiency of therapy of affective disorders in patients suffering from addictive pathology, using electroconvulsive therapy. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2015; 4(22): 143-151. (In Russ., English abstract)].

10. Сизов С.В. Подходы к терапии шизофрении с применением электросудорожной терапии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(6): 1119. [Sizov S.V. Approaches to the therapy of schizophrenia with the use of electroconvulsive therapy. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2016; 6(6): 1119. (In Russ., English abstract)].

11. Сизов С.В., Барыльник Ю.Б., Воронцов О.В., Деева М.А. Электросудорожная терапия в Саратовской области: современная практика. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015; 2(5): 111. [Sizov S.V., Barylnik Yu.B., Vorontsov O.V., Deeva M.A. Electroconvulsive therapy in the Saratov region: modern practice. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2015; 2(5): 111. (In Russ., English abstract)].

12. Perrin J.S., Merz, S., Bennett, D.M. Electroconvulsive therapy reduces frontal connectivity in severe depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109: 5464-5468.

13. Малин Д.И., Равилов Р.С. Распространенность, клиника, диагностика и терапия тяжелых осложнений нейролептической терапии. *Социальная и клиническая медицина*. 2014; 4(24): 90-96. [Malin D.I., Ravilov R.S. Prevalence, clinic, diagnosis and therapy of severe complications of neuroleptic therapy. *Social and clinical medicine*. 2014; 4(24): 90-96. (In Russ., English abstract)].

14. Петрова Н.Н., Иванов М.В., Калева М.А., Чомская В.М. Эффективность сочетанной электросудорожной и нейролептической терапии в преодолении терапевтической резистентности у больных шизофренией. *Фарматека*. 2013; 3: 59-63. [Petrova N.N., Ivanov M.V., Kaleva M.A., Chomskaya V.M. Efficiency of combined electroconvulsive and neuroleptic therapy in overcoming therapeutic resistance in patients with schizophrenia. *Pharmateka*. 2013; 3: 59-63. (In Russ., English abstract)].

15. Петрова Н.Н., Иванов М.В., Zubov Д.С., Калева М.А., Чомская В.М. Показатели переносимости и безопасности сочетанного применения электросудорожной терапии и антипсихотиков (второй генерации) при стационарном лечении обострений шизофрении. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2014; 2: 44-53. [Petrova N.N., Ivanov M.V., Zubov D.S., Kaleva M.A., Chomskaya V.M. Indices of the transferability and safety of the combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (second generation) in the hospital treatment of exacerbations of schizophrenia. *Bulletin of the St. Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2014; 2: 44-53. (In Russ., English abstract)].

16. Малин Д.И., Костицын Н.В. *Клиника и терапия эндогенных психозов, осложненных злокачественным нейролептическим синдромом*. М.: Спутник, 1996. 166 с. [Malin D.I., Kostitsyn N.V. *Klinika i terapija jendogenynyh psihozov, oslozhnennyh zlokachestvennym nejrolepticheskim sindromom*. Moscow: Sputnik, 1996. 166 p. (In Russ.).]

17. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. *Лечение психически больных*. М.: Медицина, 1988. 528 с. [Avrutsky G.Y., Neduva A.A. *Lechenie psihicheski bol'nyh*. M.: Medicine, 1988. 528 p. (In Russ.).]

Поступила / Received 06.06.2017
Принята в печать / Accepted 10.09.2017

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

Контактная информация: Дубатова Ирина Владимировна; тел.: +7 (938) 102-33-39; e-mail: tory15@mail.ru; Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Corresponding author: Irina V. Dubatova; tel.: +7 (938) 102-33-39; e-mail: tory15@mail.ru; 29, Nakhichevan str., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

И. А. ЕГОРОВА, Е. Ф. ФИЛИППОВ, А. П. СТОРОЖУК

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

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 особенности функционирования антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с сочетанным течением хронического эндометрита с двусторонним сальпингоофоритом.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 85 женщин. Первую группу составили 30 практически здоровых женщин. Во вторую группу были включены 29 больных хроническим эндометритом в стадии обострения, третья группа была представлена больными с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита в стадии обострения (n=26). В эритроцитарной взвеси и ротовой жидкости определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, кроме того, в эритроцитах определяли концентрацию восстановленного глутатиона.

Результаты. Полученные данные отражают развитие дисбаланса антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости, развивающегося у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Изменения в крови и ротовой жидкости совпадали не полностью, что выражалось относительной недостаточностью супероксиддисмутазной активности в крови (значение соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы 1,3-1,8) и каталазной в ротовой жидкости (значение соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы 0,5-0,8). Интересно также отметить, что исследуемые показатели после проведения терапевтических мероприятий, характеризовали еще более значительное истощение антиоксидантной системы, и по большей части это было характерно для ротовой жидкости (значение соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы 0,05-0,1). Вероятно, это может быть связано с интенсивным вовлечением антиоксидантов в восстановление организма.

Заключение. Результаты исследования говорят о перспективности дополнительной метаболической коррекции антиоксидантной направленности к используемой стандартной схеме терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Выраженные изменения биохимических показателей ротовой жидкости позволяют судить о возможности использования ее для неинвазивной лабораторной оценки метаболических нарушений у женщин с хроническим эндометритом и сальпингоофоритом.

Ключевые слова: хронический эндометрит, сальпингоофорит, антиоксидантная система, окислительный стресс

Для цитирования: Егорова И.А., Филиппов Е.Ф., Сторожук А.П. Показатели функционирования антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 42-47. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-42-47

For citation: Egorova I.A., Filippov E.F., Storozhuk A.P. Indicators of the functioning of the antioxidant system of blood and oral fluid in women suffering from pelvic inflammatory diseases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 42-47. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-42-47

I. A. EGOROVA, E. F. FILIPPOV, A. P. STOROZHUK

INDICATORS OF THE FUNCTIONING OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD AND ORAL FLUID IN WOMEN SUFFERING FROM PELVIC INFLAMMATORY 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. Evaluation of the features of functioning of the antioxidant system of blood and oral fluid in women suffering from chronic endometritis complicated by the bilateral salpingo-oophoritis.

Materials and methods. 85 women participated in the study. The first group consisted of 30 practically healthy women. The second group included 29 patients with chronic endometritis in the exacerbation phase, the third group was represented by patients with a combined course of chronic endometritis and bilateral salpingo-oophoritis in the exacerbation phase ($n=26$). In the erythrocyte suspension and oral fluid, the activity of catalase and superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase was assessed; in addition, the concentration of reduced glutathione was assessed in erythrocytes.

Results. The obtained data reflect the development of an imbalance in the antioxidant system of blood and oral fluid that develops in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. Changes in the blood and oral fluid did not coincide completely, which was expressed by the relative insufficiency of superoxide dismutase activity in the blood (the ratio of activity of catalase and superoxide dismutase 1.3-1.8) and catalase in the oral fluid (the ratio of the activity of catalase and superoxide dismutase 0.5-0.8). It is also interesting to note that the studied indicators after the therapeutic measures characterized still more significant depletion of the antioxidant system, and for the most part it was characteristic of the oral fluid (the ratio of the activity of catalase and superoxide dismutase 0.05-0.1). This may be due to the intensive involvement of antioxidants in the recovery of the body.

Conclusion. The results of the study suggest the prospect of additional metabolic correction of the antioxidant orientation to the standard therapy used for the treatment of pelvic inflammatory diseases. The pronounced changes in the biochemical parameters of the oral fluid make it possible to judge the possibility of using it for noninvasive laboratory evaluation of metabolic disorders in women with chronic endometritis and salpingo-oophoritis.

Keywords: chronic endometritis, salpingo-oophoritis, antioxidant defense, oxidative stress

Введение

В структуре гинекологических заболеваний воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают первое место по распространенности, составляя более 60% амбулаторных и до 30% стационарных больных. Хронический эндометрит и сальпингоофорит занимают лидирующие позиции в структуре ВЗОМТ. Рассматриваемые заболевания склонны к развитию осложнений, требующих оперативных вмешательств, часто сопровождаются бесплодием, внематочной беременностью, снижением фертильности [1, 2]. Основной проблемой ВЗОМТ является поздняя диагностика и начало лечения со склонностью к хронизации патологического процесса. В современной клинической биохимии актуальным направлением является поиск неинвазивных лабораторных способов диагностики, в том числе с использованием ротовой жидкости [3-7]. Исследование ротовой жидкости, конечно, не способно решить все вопросы диагностики хронического эндометрита и сальпингоофорита, однако может быть информативным при проведении мониторинга течения и проведения лечения указанных нозологических форм.

В последнее время в литературе широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы, влияния свободных радикалов и реактивных молекул на развитие и прогрессирование хронических воспалительных процессов эндометрия [8, 9, 10]. Большое количество наблюдений указывают на то, что данные функционального состояния этого звена системы неспецифической резистентности организма могут дать полезную диагностическую информацию и способствовать обоснованию целесообразности проведения метаболической коррекции с использованием антиоксидантных средств [11, 12,

13]. Наибольший интерес представляет изучение активности антиоксидантной системы и свободно-радикальных процессов у больных с сочетанными формами заболеваний ввиду существенных их отличий от течения изолированных нозологических форм.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей функционирования антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с сочетанным течением хронического эндометрита с двусторонним сальпингоофоритом.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 85 женщин, разделенных на 3 группы. Все обследованные люди давали "Добровольное информированное согласие", где излагалась суть проводимого исследования, его цели и возможные риски. Первую группу составили 30 практически здоровых женщин. Во вторую группу были включены 29 больных хроническим эндометритом в стадии обострения, находящихся на стационарном лечении в БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Третья группа была представлена больными с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита в стадии обострения ($n=26$), также находившиеся на стационарном лечении в БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Все женщины, включенные в исследуемые группы, были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. У всех испытуемых на момент поступления на стационарное лечение производился сбор крови и не стимулированной ротовой жидкости. Биологический материал также забирался спустя 10 дней проведения традиционной терапии, включающей антибиотикотерапию, противовоспалительную и витаминотерапию. Показатели,

полученные у женщин до проведения терапии, объединены в подгруппы с индексом «а» (2а и 3а), а после лечения – в подгруппы с индексом «б» (2б и 3б).

В эритроцитарной взвеси после гемолиза и в ротовой жидкости определяли параметры, характеризующие состояние антиоксидантной системы: активность ферментов антирадикальной защиты – каталазы (КАТ) [14], супероксиддисмутазы (СОД) [15], глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) [14]. Проводили расчет интегрального показателя отношения изменений активности КАТ и СОД. В эритроцитах определяли также концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) [14].

Статистическую обработку результатов лабораторных исследований проводили с помощью программного обеспечения, находящегося в свободном доступе (Stat plus LE). Оценку значимости отличий между показателями независимых групп испытуемых лиц проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку различий между показателями зависимых групп, представленными одними и теми же больными до и после лечения, осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование функционального состояния антиоксидантной защиты показало развитие небольшого дисбаланса антиоксидантной системы крови, сопровождающегося преимущественно увеличенными значениями активности ферментов.

Прежде всего, регистрировались увеличенные значения активности КАТ и ГПО. Так активность КАТ эритроцитов была выше показателя контроля во 2-й группе – на 30,5% и еще выше в 3-й группе – на 54% до проведения лечения. Для активности ГПО в эритроцитарной взвеси были характерны аналогичные тенденции – увеличенное значение в подгруппах 2а и 3а в 1,5 и 3,3 раза соответственно. Активность СОД в свою очередь не отличалась у больных рассматриваемых подгрупп от контрольных значений, а активность ГР была существенно снижена в эритроцитах больных с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита на момент обострения заболевания в 5,3 раза. Содержание восстановленного глутатиона эритроцитарной взвеси снижалось только в подгруппе 2а на 11,6% по сравнению с контролем.

После проведения лечения и стихания воспалительных процессов в области малого таза наблюдались существенные изменения ферментного статуса антиоксидантной системы крови. Активность КАТ оставалась такой же высокой, так в подгруппе 2б она превышала значения контрольной группы на 38%, а в подгруппе 3б – на 60%, при этом статистически значимых изменений по сравнению со значениями аналогичного показателя подгрупп 2а и 3а не было зафиксировано. Регистрировались сниженные значения активности СОД в группе 2б – на 24% ниже значений контроля и этой же группы больных до проведения терапии. Активность ГР в крови больных подгруппы 2б не претерпевала изменений, а у больных группы 3б отмечалось увеличение ее значения в 3,7 раза по сравнению с подгруппой 3а, но ак-

Таблица 1 / Table 1

Активность ферментов антиоксидантной защиты и содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

The activity of antioxidant defense enzymes and the content of reduced glutathione in erythrocytes of patients with pelvic inflammatory diseases (Me (p0.25 / p0.75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		а) до лечения	б) после лечения	а) до лечения	б) после лечения
СОД, %ing	45,30 (43,20/50,11)	45,44 (41,09/47,90)	34,27*^ (33,42/40,25)	42,11 (41,01/46,33)	44,80 (39,10/49,75)
КАТ, ммоль/ (мин*л)	27194 (26095/29230)	35481* (31033/41653)	37592* (31319/38862)	41868* (40218/43558)	43384* (37308/45186)
ГПО, мкмоль/ (мин*л)	340,2 (335,7/455,1)	500,7* (475,7/615,0)	613,5* (544,2/1104,3)	1120,2* (945,3/1473,6)	461,7# (348,8/652,8)
ГР, мкмоль/ (мин*л)	1036,9 (849,2/1116,6)	800,00 (618,75/856,25)	775,8 (671,9/910,6)	197,0* (172,2/321,8)	725,1*# (504,8/843,7)
GSH, мкмоль/мл	2,42 (2,37/2,59)	2,14* (1,99/2,33)	2,32^ (2,12/2,58)	2,69 (2,46/2,79)	2,66 (2,51/2,80)

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.

Активность ферментов антиоксидантной защиты ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

The activity of antioxidant defense enzymes of oral fluid in patients with pelvic inflammatory diseases (Me (p0.25 / p0.75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		а) до лечения	б) после лечения	а) до лечения	б) после лечения
СОД, %ing	11,40 (9,60/14,32)	17,83* (14,74/18,94)	30,52*^ (26,84/32,93)	15,41 (13,78/19,00)	66,73*# (44,58/84,41)
КАТ, ммоль/ (мин×л)	65,60 (55,81/75,80)	56,92 (36,85/63,15)	16,42*^ (13,55/34,53)	69,30 (47,74/71,08)	19,89*# (8,96/27,08)
ГПО, мкмоль/ (мин×л)	1,32 (1,06/1,69)	0,29* (0,15/0,69)	0,90*^ (0,30/1,35)	1,89 (0,86/3,20)	1,12 (0,85/2,24)
ГР, мкмоль/ (мин×л)	15,13 (13,40/17,95)	4,11* (3,33/6,23)	9,55^ (8,82/14,80)	8,30* (5,75/10,11)	29,85*# (21,96/32,6)

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.

тивность ГР все же оставалась ниже контроля на 30%. Активность ГПО в крови больных подгруппы 2б существенно не изменялась по сравнению со значением показателей испытуемых этой же группы до лечения и оставалась повышенной. Активность ГПО эритроцитарной взвеси у больных подгруппы 3б снижалась до контрольных значений.

Расчет соотношения активности КАТ/СОД показал превалирование каталазной активности по сравнению с супероксиддисмутазой, это, возможно, является следствием возросшей потребности в утилизации пероксида водорода, в то время как СОД справляется со своей задачей дисмутации супероксидного анион-радикала достаточно успешно. Так в подгруппе 2а рассматриваемый коэффициент составил 1,3 ед., в подгруппе 2б был отмечен дальнейший его рост до значений 1,8 ед. В подгруппах 3а и 3б соотношение КАТ/СОД статистически значимо не отличалось друг от друга и составляло 1,6-1,7 ед.

В ротовой жидкости наблюдались более значительные изменения. До проведения лечения определялись увеличенные значения активности СОД – на 56% и 35% в подгруппах 2а и 3а. Активность КАТ статистически значимо не отличалась от контроля. Активность ГР ротовой жидкости снижалась в подгруппе 2а в 3,7 раза, а в подгруппе 3а – в 1,8 раза. При этом активность ГПО снижалась только в ротовой жидкости у больных хроническим эндометритом в 4,5 раза. Проведение лечения способствовало увеличению активности СОД и ГР. Причем активность СОД, которая была выше контрольных значений еще до лечения, возрастала еще больше – в 1,7 и 4,3 раза по сравнению с ротовой жидкостью больных 2а и 3а подгрупп. Активность КАТ на фоне терапии рез-

ко снижалась в обеих подгруппах 2б и 3б – в 3,5 раза. Активность ГР и ГПО на фоне сниженных значений показателей ротовой жидкости увеличивались до и выше контроля. Так у испытуемых женщин подгруппы 3б активность ГПО возросла в 3,1 раза, а активность ГР – в 2,3 раза по сравнению со значениями этих же показателей до проведения терапии. Расчет интегрального коэффициента КАТ/СОД в ротовой жидкости показал отличные от крови результаты. Здесь наблюдалась существенная недостаточность активности КАТ, что выражалось в значении коэффициента в подгруппе 2а равном 0,56 ед. и в подгруппе 3а – 0,79 ед. Интересно, что после проведения лечебных мероприятий значения соотношения КАТ/СОД еще в большей степени смещались в сторону превалирования супероксиддисмутазной активности, над каталазной. В подгруппах 2б и 3б значения рассматриваемого коэффициента составили 0,05-0,09 ед.

Закключение

Полученные данные отражают развитие дисбаланса антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости, развивающегося у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Изменения в крови и ротовой жидкости были в основном разнонаправленными, что выражалось недостаточностью супероксиддисмутазной активности в крови и каталазной в ротовой жидкости. Интересно также отметить, что исследуемые показатели после проведения терапевтических мероприятий, характеризовали еще более значительное истощение антиоксидантной системы, и по большей части это было характерно для ротовой жидкости. Вероятно, это может быть связано с интенсивным вовлече-

нием антиоксидантов в восстановление организма в данный период. Причем в большей степени истощается защитный потенциал на местном уровне. Такие результаты исследования говорят о перспективности дополнительной метаболической коррекции антиоксидантной направленности к используемой стандартной схеме терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Выраженные изменения биохимических показателей ротовой жидкости позволяют судить о возможности использования ее для неинвазивной лабораторной оценки метаболических нарушений у женщин с хроническим эндометритом и сальпингоофоритом и мониторинга их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цаллагова Л.В., Кабулова И.В., Золоева И.А. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 146(4): 131-136. [Tsallagova L.V., Kabulova I.V., Zoloeva I.A. Role in the genesis of chronic endometritis infertility. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014; 146(4): 131-136. (In Russ., English abstract)].
2. Авраменко Н.В., Гридина И.Б., Ломейко Е.А. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин. *Запорожский медицинский журнал*. 2015; 93(6): 93-97. [Avramenko N.V., Gridina I.B., Lomeyko H.A. Chronic endometritis, as a factor in the violations of women's reproductive health. *Zaporozhye Medical Journal*. 2015; 93(6): 93-97. (In Russ., English abstract)].
3. 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)].
4. 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].
5. Быков И.М., Мелконян К.И., Алексеенко Е.А., Попов К.А. Перспективы неинвазивной диагностики нарушений свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2 типа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 3-4: 531-534. [Bykov I.M., Melkonyan K.I., Alekseenko E.A., Popov K.A. Prospects non-invasive diagnosis of free radical oxidation defects and antioxidant protection in type 2 diabetes. *International journal of applied and fundamental research*. 2015; 3-4: 531-534. (In Russ., English abstract)].
6. 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)].
7. 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)].
8. Басов А.А., Быков И.М., Джимаков С.С., Шашков Д.И. и др. Влияние льняного масла и питьевого рациона с пониженным содержанием дейтерия на изотопный D/H состав и функциональное состояние антиоксидантной защиты гепатобилиарной системы у кроликов при интоксикации четыреххлористым углеродом. *Вопросы питания*. 2016; 85(6): 30-38. [Basov A.A., Bykov I.M., Dzhimak S.S., Shashkov D.I., Malysheko V.V., Moiseev A.V., Popov K.A., Baryshev M.G. Influence of linseed oil and deuterium depleted water on isotopic D/H composition and functional antioxidant defense of the hepatobiliary system in rabbits with carbon tetrachloride intoxication. *Voprosy Pitaniia*. 2016; 85(6): 30-38. (In Russ., English abstract)].
9. Цымбалюк И.Ю., Попов К.А., Есауленко Е.Е., Мелконян К.И. и др. Динамика метаболических показателей при частичной сосудистой изоляции печени у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3: 137-144. [Tsymbalyuk I.Y., Popov K.A., Esaulenko E.E., Melkonyan K.I., Malysheko V.V., Tsyplenkov L.V. Dynamics of metabolic parameters partial vascular isolation of liver in rats. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 3: 137-144. (In Russ., English abstract)].
10. Bykova N., Basov A., Melkonyan K. et al. 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. [Bykova N., Basov A., Melkonyan K., Alekseenko 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].
11. Цымбалюк И.Ю., Попов К.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Изменения в системе глутатиона при интраоперационной ишемии печени у крыс. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 81. URL: <http://www.science-education.ru/128-21775> [Tsymbalyuk I.Yu., Popov K.A., Melkonyan K.I., Storozhuk A.P. Glutathione system changes in rat with intraoperative hepatic ischemia. Modern problems of science and education. 2015; 5: 81. (In Russ., English abstract)].
12. Быков И.М., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Джимаков С.С. и др. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности. *Вопросы питания*. 2017; 86(3): 68-76. [Bykov I.M., Popov K.A., Tsymbalyuk I.Yu., Dzhimak S.S., Shashkov D.I., Malysheko V.V., Baryshev M.G. The metabolic correction of the experimental alloxan diabetes by means of the antioxidant remedies. *Voprosy Pitaniia*. 2017; 86(3): 68-76. (In Russ., English abstract)].

13. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И. 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)].

14. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии*. Справочник. СПб.: Интермедика; 2002. 600 с. [Karpish-

chenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik*. SPb.: Intermedika; 2002. 600 с. (In Russ.)].

15. 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)].

Поступила / Received 21.10.2017

Принята в печать / Accepted 30.11.2017

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

Контактная информация: Егорова Инна Анатольевна; тел.: +7 (961) 581-75-11; e-mail: inna5200@yandex.ru; г.Краснодар, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;

Corresponding author: Inna A. Egorova; tel.: 7 (961) 581-75-11; e-mail: inna5200@yandex.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia.

В. К. ЗАФИРАКИ ¹, Е. Д. КОСМАЧЕВА ²

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить сравнительную частоту различных проявлений ишемии миокарда в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), степени ее тяжести и легочной гиперинфляции (ЛГИ) у больных стабильной стенокардией напряжения, имеющих показания к плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. У последовательно отобранных 605 больных стабильной стенокардией напряжения с анамнезом длительного курения, среди которых с помощью спирографии было выявлено 142 больных ХОБЛ, регистрировали частоту различных проявлений ишемии миокарда, оцениваемых по классификации Diamond A.G. (1983). Результаты. Атипичная стенокардия встречалась у больных ХОБЛ в 1,6 раз чаще ($p=0,021$), а одышка без других проявлений ишемии миокарда – в 1,8 раз чаще ($p=0,025$), чем в контрольной группе. Отмечалось увеличение частоты атипичной стенокардии и одышки у больных ХОБЛ, начиная с III степени, а также при наличии ЛГИ.

Заключение. ХОБЛ приводит к изменению проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией, что сопровождается увеличением частоты атипичной стенокардии и одышки у больных с тяжелой ХОБЛ и с наличием ЛГИ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гиперинфляция, клинические проявления

Для цитирования: Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 48-53. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-48-53

For citation: Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Clinical features of manifestations of myocardial ischemia in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 48-53. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-48-53

V. K. ZAFIRAKI ¹, E. D. KOSMACHEVA ²

CLINICAL FEATURES OF MANIFESTATIONS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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.

²Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Aim. To evaluate the comparative frequency of various manifestations of myocardial ischemia depending on chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its severity and pulmonary hyperinflation (PHI) in patients with stable effort angina having indications for planned endovascular myocardial revascularization.

Materials and methods. Systematically selected 605 patients with stable effort angina with a history of long-term smoking, among which spirography identified 142 patients with COPD, were checked for the incidence of various manifestations of myocardial ischemia, as estimated by the classification of Diamond A.G. (1983).

Results. Atypical angina occurred in patients with COPD 1.6 times more often ($p=0.021$), and dyspnea without other

manifestations of myocardial ischemia – 1.8 times more often ($p=0.025$) than in the control group. There was an increase in the incidence of atypical angina and dyspnea in COPD patients from grade III, and also in case of PHI.

Conclusion. COPD leads to a change in the manifestations of myocardial ischemia in patients with stable angina, which is accompanied by an increase in the incidence of atypical angina and dyspnea in patients with severe COPD and in case of PHI.

Keywords: stable effort angina, chronic obstructive pulmonary disease, lung hyperinflation, clinical manifestations

Введение

Коморбидность как клинический феномен подразумевает сосуществование у одного больного двух и более нозологий, сочетание которых скорее закономерно, нежели случайно, и развивается на основе общих причин и/или единых механизмов патогенеза [1]. Известно, что диапазон клинических проявлений заболеваний достаточно широк и может испытывать модифицирующее влияние других болезней, имеющих у индивидуума. Среди коморбидных заболеваний у больных ХОБЛ часто рассматривается сердечно-сосудистая патология, и прежде всего, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. В то же время, несмотря на констатацию частого сочетания ХОБЛ и ИБС, вопрос об особенностях клинических проявлений ИБС у таких больных изучен далеко не полностью, а методические подходы к верификации ИБС и ХОБЛ в большинстве выполненных с этой целью исследований не всегда соответствуют современным требованиям. В связи с этим целью нашего исследования была оценка особенностей клинических проявлений хронической ИБС (или в англоязычной терминологии – коронарной болезни сердца) у больных с сопутствующей ХОБЛ в условиях, когда диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями GOLD [3], а диагноз ИБС подтвержден не только нагрузочными тестами, но и с помощью коронароангиографии.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения и исключения последовательно были отобраны 605 больных, госпитализированных в ГБУЗ "НИИ Краевая клиническая больница №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края" (ГБУЗ "НИИ ККБ №1") в 2012-2014 гг. с диагнозом "стабильная стенокардия напряжения", которые имели показания для выполнения плановой реваскуляризации миокарда посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Дизайн: одномоментное (поперечное) исследование.

Во время госпитализации до выполнения ЧКВ всем больным проводили спирографию с регистрацией петли поток-объем. При выявлении бронхиальной обструкции проводили бронходилатационный тест с ингаляцией 400 мкг сальбутамола.

Спирографию выполняли при помощи спирографа «SpirovitSP-1» фирмы «Schiller» (Швейцария), бодиплетизмографию – с помощью бодиплетизмографов V6200 Autobox (SensorMedics, США)

и MasterScreenBody (ErichJaeger, Германия). По результатам спирографии диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD 2011 был установлен/подтвержден у 142 человек. Остальные больные, не имевшие ХОБЛ, сформировали группу сравнения для оценки клинических проявлений коронарной болезни сердца. Для выявления легочной гиперинфляции больным ХОБЛ выполняли бодиплетизмографию. Легочную гиперинфляцию определяли как значение функциональной остаточной емкости легких, превышающее 120% от должных величин.

Нагрузочный тест под контролем ЭКГ на тредмиле «Lode Valiant» (Нидерланды) или велоэргометре ERG – 900S («Schiller», Швейцария) выполняли с помощью кардиологической компьютеризированной стресс-системы «Поли-спектр» (Нейрософт, Россия). В некоторых случаях, если больной был неспособен выполнить нагрузочный тест на тредмиле или велоэргометре до достижения критериев прекращения нагрузки, проводили чреспищеводную стимуляцию левого предсердия с помощью электрокардиостимулятора «Элкарт-ЧПЭС» («Электропульс», Томск). Если на ЭКГ регистрировались изменения, которые препятствовали выявлению ишемии миокарда (например, блокада левой ножки пучка Гиса, выраженное снижение сегмента ST и др.), то в этих случаях выполняли стресс-тест с визуализацией – однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с изотопом технеций-99m при помощи гамма-камеры Philips Sky Light («PHILIPS Medical System», Нидерланды).

В зависимости от клинических проявлений боли/дискомфорта в грудной клетке, как они были описаны в классификации Diamond G.A. (1983) [4] и продолжают использоваться в современных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии напряжения [5], все больные были распределены на следующие подгруппы: типичная стенокардия напряжения, атипичная стенокардия, некоронарная боль/дискомфорт, изолированная одышка.

Критерии включения: возраст ≥ 40 лет; статус активного курения на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 12 месяцев до момента госпитализации; анамнез курения ≥ 10 пачка-лет; диагноз "стабильная стенокардия напряжения", подтвержденный результатами нагрузочного теста; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом.

Критерии исключения: клапанные пороки серд-

ца в случае наличия показаний к их хирургической коррекции; любая реваскуляризация миокарда в анамнезе; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ менее 30 мл/мин/м²; бронхиальная астма и другие заболевания легких; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; торакотомия с резекцией легкого в анамнезе. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 10.0 (Stat SoftInc., США). Переменные представлены в виде среднего арифметического $\bar{M}$ и стандартного отклонения SD. Для сравнения переменных в двух независимых группах использовали критерий Стьюдента, для сравнения долей – критерий Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 1. Больные с сочетанием ИБС и ХОБЛ были в среднем на 1,7 года старше, чем в контрольной группе ($60,2 \pm 7,6$ против $58,5 \pm 8,3$, $p = 0,03$). Эти различия были статистически значимыми, однако не имели клинической значимости (т.е., в клинической практике такие различия не приводят к изменению ни категории риска, к которой относится больной, ни характера проводимых ему лечебных вмешательств). По частоте сопутствующих заболеваний статистически значимых различий не было выявлено. По степени тяжести больные ХОБЛ распределялись следующим образом: 63 человека (44,4%) имели I степень, 39 (27,5%) – II, 27 (19,0%) – III и 13 (9,2%) – IV. В нашей выборке преобладали больные ХОБЛ 1 и 2 степеней тяжести. По функциональным классам стенокардии напряжения в основной группе

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

Clinical characteristics of patients with IHD in combination with COPD

Показатель	ИБС+ХОБЛ (n=142)	ИБС (n=463)	p
Мужской пол, n (%)	135 (95,1)	435 (94,0)	0,77
ИМ в анамнезе, n (%)	79 (55,6)	228 (49,2)	0,22
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (71,1)	344 (74,3)	0,52
Сахарный диабет, n (%)	24 (16,9)	79 (17,1)	0,93
СКФ СКД-ЕРІ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	33 (23,2)	83 (18,6)	0,20
Общий холестерин, ммоль/л	$5,1 \pm 1,6$	$5,3 \pm 1,6$	0,19

Таблица 2 / Table 2

Характеристика проявлений коронарной болезни сердца в зависимости от наличия ХОБЛ

Characteristics of manifestations of coronary heart disease depending on COPD

Симптом ишемии	ИБС+ХОБЛ (n=142)	ИБС (n=463)	p
Типичная стенокардия, n (%)	79 (55,6)	324 (70,0)	0,002
Атипичная стенокардия, n (%)	33 (23,3)	68 (14,7)	0,021
Неангинозная боль, n (%)	8 (5,6)	31 (6,7)	0,84
Одышка, n (%)	22 (15,5)	40 (8,6)	0,025

Таблица 3 / Table 3

Характеристика проявлений коронарной болезни сердца в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Characteristics of manifestations of coronary heart disease in relation to the degree of COPD severity

Клиническая картина ИБС / Степень тяжести ХОБЛ	Типичная стенокардия (n=79)	Атипичная стенокардия (n=33)	Неангинозная боль (n=8)	Одышка (n=22)	p
ХОБЛ I ст. (n=63)	45 (71,4%)	9 (14,3%)	3 (4,8%)	6 (9,5%)	0,07
ХОБЛ II ст. (n=39)	20 (51,3%)	12 (30,8%)	2 (5,1%)	5 (12,8%)	
ХОБЛ III ст. (n=27)	10 (37,0%)	8 (29,6%)	2 (7,4%)	7 (25,9%)	
ХОБЛ IV ст. (n=13)	4 (30,8%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	4 (30,8%)	

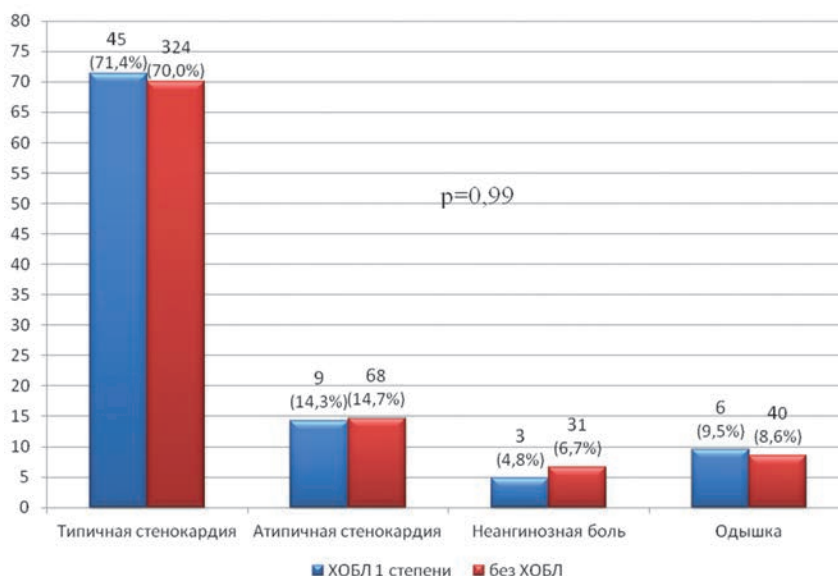


Рис. 1. Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ I степени тяжести в сравнении с больными без ХОБЛ.

Fig. 1. Characteristics of manifestations of coronary heart disease in patients with COPD I degree of severity in comparison with patients without COPD.

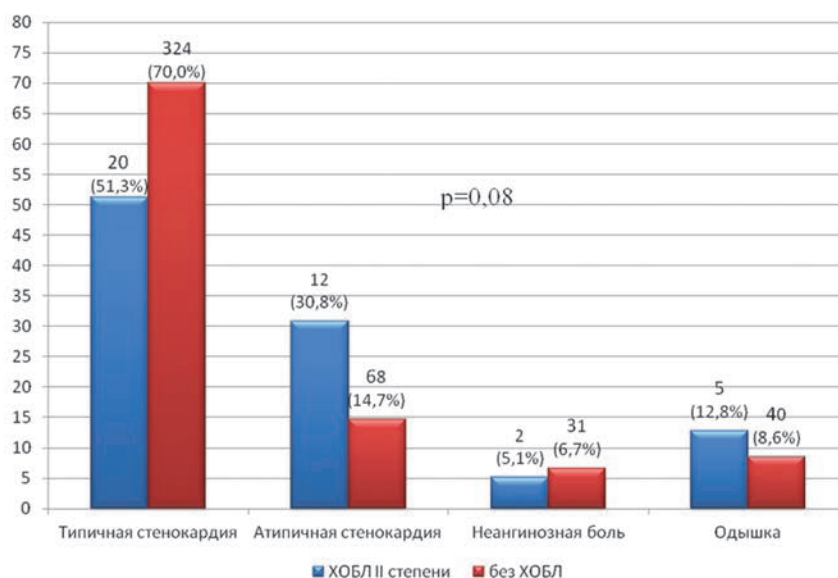


Рис. 2. Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ II степени тяжести в сравнении с больными без ХОБЛ.

Fig. 2. Characteristics of manifestations of coronary heart disease in patients with COPD II degree of severity in comparison with patients without COPD.

распределение больных было сопоставимым: IФК – 4 (2,8%), II – 65 (45,8%), III – 68 (47,9%), IV – 5 (3,5%), в контрольной – соответственно 27 (5,8%), 249 (53,8%), 174 (37,6%) и 13 (2,8%).

На первом этапе было проведено сравнение частоты различных проявлений боли/дискомфорта в грудной клетке по классификации Diamond G.A. в зависимости от наличия ХОБЛ. Результаты представлены в таблице 2. Выяснилось, что ХОБЛ сопровождается увеличением частоты атипичной стенокардии и одышки, рассматриваемой как проявление транзиторной ишемии миокарда: атипичная стенокардия встречалась у больных ХОБЛ в 1,6 раз чаще, а одышка без других проявлений ишемии миокарда – в 1,8 раз чаще.

При внутригрупповом анализе клинических проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ в зависимости от степени ее тяжести (табл. 3) в целом по группе выявлена статистическая тенденция, говорящая о неравномерном распределении форм стенокардии между степенями тяжести ХОБЛ ($p=0,07$).

Спектр проявлений коронарной болезни сердца не отличался между больными ХОБЛ I степени тяжести и больными без ХОБЛ. Однако уже при ХОБЛ II степени отмечались различия на уровне статистической тенденции, и особенно заметно – в 2,1 раза была увеличена частота атипичной стенокардии. III и IV степени тяжести ХОБЛ сопровождались особенно значительным увеличением ча-

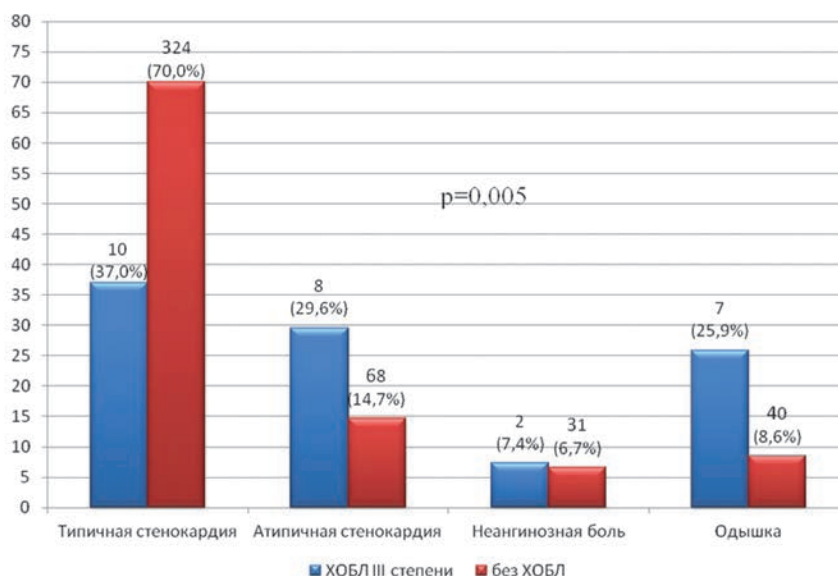


Рис. 3. Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ III степени тяжести в сравнении с больными без ХОБЛ.

Fig. 3. Characteristics of manifestations of coronary heart disease in patients with COPD III degree of severity in comparison with patients without COPD.

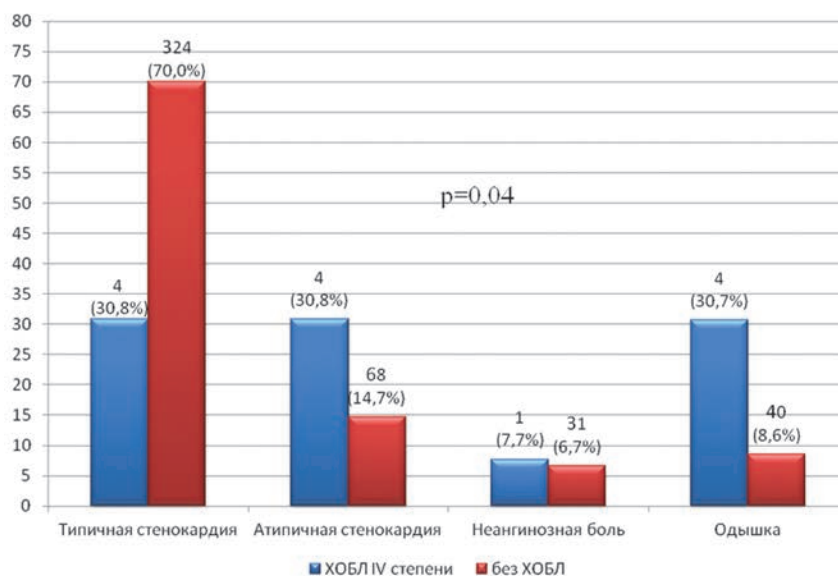


Рис. 4. Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ IV степени тяжести в сравнении с больными без ХОБЛ.

Fig. 4. Characteristics of manifestations of coronary heart disease in patients with COPD IV degree of severity in comparison with patients without COPD.

стоты одышки, трактуемой как проявление коронарной болезни сердца – до 3,6 раз чаще. Частота атипичной стенокардии у этих больных тоже была увеличена по сравнению с контрольной группой, однако различия не были столь выраженными. Эти данные отражены на рис. 1-4.

Легочная гиперинфляция сопровождалась, прежде всего, увеличением частоты одышки, рассматриваемой как проявление коронарной болезни сердца: этот симптом отмечался у 20,6% больных ХОБЛ с легочной гиперинфляцией против 11,4% – без нее (табл. 4). Наиболее значительными были различия при сравнении распределения проявлений коронарной болезни сердца между больными ХОБЛ с ЛГИ и больными без ХОБЛ ($p < 0,001$), причем характер распределения напо-

минал таковой у больных ХОБЛ III и IV степеней тяжести.

Обнаруженные у больных ХОБЛ особенности клинической картины коронарной болезни сердца – увеличенная частота атипичной стенокардии и одышки оказались, в основном, связанными не с диагнозом ХОБЛ вообще, а с ее тяжестью и наличием ЛГИ. Признается, что одышка может быть эквивалентом стенокардии напряжения [6]. В то же время, одышка – основное проявление ХОБЛ. Исходя из полученных данных, можно полагать, что именно ЛГИ вносит значительный вклад в развитие нетипичной клинической картины стенокардии напряжения – ведь больные с ЛГИ составляли более половины всех случаев атипичной стенокардии и одышки как проявлений коронарной болезни сердца среди вы-

Таблица 4 / Table 4

Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ЛГИ

Characteristics of manifestations
of coronary heart disease in patients
with COPD, depending on PHI

Клиническая картина ИБС	ЛГИ (n=63)	Без ЛГИ (n=79)	p
Типичная стенокардия	26 (41,3%)	53 (67,1%)	0,02
Атипичная стенокардия	20 (31,7%)	13 (16,4%)	
Неангинозная боль	4 (6,4%)	4 (5,1%)	
Одышка	13 (20,6%)	9 (11,4%)	

Таблица 5 / Table 5

Характеристика проявлений коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ЛГИ в сравнении с больными без ХОБЛ

Characteristics of manifestations
of coronary heart disease in COPD
patients depending on PHI in comparison
with patients without COPD

Клиническая картина ИБС	ЛГИ (n=63)	ИБС (n=463)	p
Типичная стенокардия	26 (41,3%)	324 (70,0%)	<0,001
Атипичная стенокардия	20 (31,7%)	68 (14,7%)	
Неангинозная боль	4 (6,4%)	31 (6,7%)	
Одышка	13 (20,6%)	40 (8,6%)	

борки больных ХОБЛ. Поскольку, с одной стороны, одышка входит в число основных проявлений ХОБЛ, а с другой – ХОБЛ в сочетании с хронической ИБС часто сопровождается безболевым ишемией миокарда [7], есть основания полагать, что одышка, рассматривавшаяся в нашей выборке как проявление коронарной болезни сердца, в ряде случаев могла быть связана не с ишемией миокарда, а с бронхиальной обструкцией и легочной гиперинфляцией в сочетании с безболевым ишемией миокарда.

Заключение

ХОБЛ приводит к изменению проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией, что сопровождается увеличением частоты атипичной стенокардии и одышки у больных с тяжелой ХОБЛ и с наличием ЛГИ. Можно полагать, что выявленные особенности проявлений ишемии миокарда при хронической ИБС могут приводить к гиподиагностике ИБС, особенно в случаях ранее установленного диагноза ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feinstein A.R. The Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *J. Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 455-468.
2. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L., Vestbo J., Jensen J.S. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5-10. doi: 10.3109/15412550903499506.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD [Электронный ресурс] – URL: <http://goldcopd.org/> (дата обращения: 16.11.2017).
4. Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1: 574-575.
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 38: 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296
6. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Езов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (клинические рекомендации). *Кардиологический вестник*. 2015; 3: 3-33. [Karpov YU.A., Kuharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., Ezhov M.V., Shiryayev A.A., Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca (klinicheskie rekomendacii). *Kardiologicheskij vestnik*. 2015; 3: 3-33. (In Russ.)].
7. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2012; 52(2): 36-40. [Pavlenko V.I., Naryshkina S. V. Osobennosti proyavleniya bezbolevoj ishemii miokarda u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni yu legkih. *Kardiologiya*. 2012; 52(2): 36-40. (In Russ.)].

Поступила / Received 22.10.2017

Принята в печать / Accepted 30.11.2017

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

Контактная информация: Зафираки Виталий Константинович; тел.: (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru; Россия, 350007, г. Краснодар, ул. Станкостроительная, д. 5, кв. 46.

Corresponding author: Vitaliy K. Zafiraki; tel.: 8(861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru; Stankostroitel'naya str., 5-46, Krasnodar, Russia, 350007.

В. К. ЗАФИРАКИ ¹, Е. Д. КОСМАЧЕВА ²

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить частоту госпитальных осложнений и отдаленных (длительность наблюдения до 3 лет) результатов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), выполненных по поводу стабильной стенокардии напряжения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Регистрировали госпитальные осложнения после ЧКВ у последовательно отобранных 605 больных стабильной стенокардией напряжения с анамнезом длительного курения, среди которых с помощью спирографии было выявлено 142 больных ХОБЛ. Для проспективной части исследования были отобраны 135 больных ХОБЛ и 216 больных в контрольную группу. В ходе длительного наблюдения регистрировали частоту больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ).

Результаты. Не обнаружено влияния ХОБЛ на частоту госпитальных осложнений после ЧКВ. Относительный риск (ОР) больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде составил 1,36 (95% доверительный интервал 0,97-1,90). ОР повторной реваскуляризации – 1,77 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,82).

Заключение. ХОБЛ не влияет на частоту госпитальных осложнений после ЧКВ, но увеличивает риск больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде, в основном за счет повторной реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, хроническая обструктивная болезнь легких, чрескожные коронарные вмешательства, госпитальные осложнения, отдаленный прогноз

Для цитирования: Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Периперационные осложнения и отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств при стабильной стенокардии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 54-58. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-54-58

For citation: Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Perioperative complications and remote results of percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 54-58. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-54-58

V. K. ZAFIRAKI ¹, E. D. KOSMACHEVA ²

PERIOPERATIVE COMPLICATIONS AND REMOTE RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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.

²Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Aim. To estimate the frequency of hospital complications and the long-term (duration of observation to 3 years) results of percutaneous coronary interventions (PCI) performed for stable effort angina in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. Hospital complications were recorded after PCI in a series of 605 patients with stable effort angina with a history of long-term smoking, among which 142 patients with COPD were identified by spirometry. For the

prospective part of the study, 135 COPD patients and 216 patients in the control group were selected. During long-term follow-up (up to 3 years), the incidence of major cardiovascular events (MACCE) was recorded.

Results. No effect of COPD on the incidence of hospital complications after PCI was found. The relative risk (RR) of major cardiovascular events in the long-term period was 1.36 (95% confidence interval 0.97-1.90). RR of revascularization was 1.77 (95% confidence interval 1.11-2.82).

Conclusion. COPD does not affect the incidence of hospital complications after PCI, but increases the risk of MACCE in the long-term, mainly due to repeated myocardial revascularization.

Keywords: stable effort angina, chronic obstructive pulmonary disease, percutaneous coronary intervention, hospital complications, long-term prognosis

Введение

Известно, что результаты реваскуляризации миокарда – как непосредственные, так и отдаленные, зависят не только от технологических аспектов выполняемого вмешательства, но и от наличия сопутствующих соматических заболеваний и их клинических особенностей. Многочисленные исследования были выполнены с целью оценить влияние сахарного диабета и хронической болезни почек на результаты реваскуляризации миокарда. Их результаты нашли отражение в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов [1]. Однако для больных с сопутствующей ХОБЛ степень неопределенности в отношении принципов выбора оптимального метода реваскуляризации миокарда, а также ее результатов гораздо выше – прежде всего в силу значительно меньшего количества посвященных этим вопросам клинических исследований и их не столь однозначным результатам. В особенности это относится к ЧКВ: исходы коронарной ангиопластики у больных ХОБЛ известны преимущественно на основании ретроспективных исследований и данных регистров с идентификацией диагноза ХОБЛ преимущественно по анамнестическим данным. Исследования результатов ЧКВ, в которых диагноз ХОБЛ был бы строго верифицирован, практически отсутствуют.

Цель исследования: оценка частоты госпитальных осложнений и отдаленных (длительность наблюдения до 3 лет) результатов ЧКВ, выполненных по поводу хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Из числа госпитализированных в 2012-2014 гг. в ГБУЗ "НИИ Краевая клиническая больница №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края" (ГБУЗ "НИИ ККБ №1") больных последовательно были отобраны 605 человек с диагнозом "стабильная стенокардия напряжения", соответствовавших критериям включения и исключения, в отношении которых консилиум специалистов ГБУЗ "НИИ ККБ №1" принял решение о выполнении планового ЧКВ с имплантацией коронарного стента. Дизайн исследования: проспективное когортное наблюдательное исследование с параллельными группами.

До проведения ЧКВ всем участникам исследования выполняли спирографическое исследование

с регистрацией петли поток-объем. В случае выявления бронхиальной обструкции проводили бронходилатационный тест с ингаляцией 400 мкг сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор. По результатам спирографии диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD 2011 был установлен/подтвержден у 142 человек. Остальные больные, не имевшие ХОБЛ, сформировали группу сравнения для оценки сравнительной частоты госпитальных осложнений. Регистрировали следующие госпитальные осложнения: периоперационный инфаркт миокарда; внутригоспитальный тромбоз стента; перфорация коронарной артерии; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); большие кровотечения в месте пункции артерии, потребовавшие хирургического вмешательства, а также пульсирующая гематома или забрюшинная гематома.

Во фрагмент исследования, посвященный оценке отдаленного прогноза, не включали больных (n=31), у которых были зарегистрированы периоперационные осложнения ЧКВ. Кроме того, для уменьшения дисбаланса в численности групп, с учетом значительно большего количества больных без ХОБЛ, из числа 463 пациентов, не имевших ХОБЛ, методом случайной выборки с помощью генератора случайных чисел была сформирована контрольная группа для фрагмента исследования по оценке отдаленного прогноза численностью 216 человек.

Среднее количество стентов, имплантированных одному пациенту, составляло 1,3. Стенты с лекарственным покрытием были установлены у 26,9% больных. Всем больным при выписке были назначены статины, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также при наличии показаний – бета-адреноблокаторы.

В период после выписки из стационара в процессе наблюдения за больными (максимальная длительность наблюдения 36 мес., медиана 21 мес.) регистрировали следующие клинические исходы: инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, инсульт, повторная плановая реваскуляризация миокарда. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения: возраст ≥ 40 лет; статус активного курения на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 12 меся-

Клиническая характеристика больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

Clinical characteristics of patients with IHD in combination with COPD

Показатель	ИБС+ХОБЛ (n=142)	ИБС (n=463)	p
Пол, м:ж	135:7	435:28	0,77
Возраст, годы	60,2±7,6	58,5±8,3	0,03
ИМ в анамнезе, n (%)	79 (55,6)	228 (49,2)	0,22
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (71,1)	344 (74,3)	0,52
Сахарный диабет, n (%)	24 (16,9)	79 (17,1)	0,93
СКФ СКD-EPI<60мл/мин/1,73м2	33 (23,2)	83 (18,6)	0,20
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±1,6	5,3±1,6	0,19
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	легкая	NA	
	средняя		
	тяжелая		
	крайне тяжелая		

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 1. Больные с сочетанием ИБС и ХОБЛ были в среднем на 1,7 года старше, чем в контрольной группе. Эти различия были статистически значимыми, однако не имели клинической значимости (т.е., в клинической практике такие различия не приводят к изменению ни категории риска, к которой относится больной, ни характера проводимых ему лечебных вмешательств). По частоте сопутствующих заболеваний статистически значимых различий не было выявлено. В нашей выборке преобладали больные ХОБЛ 1 и 2 степеней тяжести.

Оценивали результаты плановых ЧКВ непосредственно после интервенции, а также в течение госпитализации. Относительная частота осложнений в обеих группах была сравнительно невысокой, а статистически значимых различий между группами даже суммарно по всем осложнениям обнаружено не было. Сравнительная частота госпитальных осложнений представлена в таблице 2.

При изучении отдаленного прогноза, чтобы надежно исключить возможное влияние периоперационных осложнений на отдаленные результаты ЧКВ, мы не включали таких больных (n=31) в этот проспективный фрагмент исследования.

Поскольку характер проводимой медикаментозной терапии по поводу ИБС мог вносить определенный вклад в отдаленный прогноз, приводим данные по приверженности лечению через 12 мес. от момента выписки из клиники. В обеих группах отмечалась высокая приверженность назначенному лечению по сравнению с рутинной клинической практикой. Существенную роль в этом, надо полагать, сыграли периодические телефонные контакты с пациентами, при которых по заранее намеченному стандартному плану проводился опрос с целью выяснить характер проводимой терапии и предварительно оценить возможное наступление сердечно-сосудистого события (в таких случаях пациент приглашался на визит в клинику для уточнения характера сердечно-сосудистого события). Через 12

цев до момента госпитализации; анамнез курения ≥10 пачка-лет; диагноз "стабильная стенокардия напряжения", подтвержденный результатами нагрузочного теста; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом.

Критерии исключения: клапанные пороки сердца в случае наличия показаний к их хирургической коррекции; любая реваскуляризация миокарда в анамнезе; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI менее 30 мл/мин/м²; бронхиальная астма и другие заболевания легких; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; торакотомия с резекцией легкого в анамнезе. Для фрагмента исследования, посвященного оценке отдаленного прогноза, критерием исключения были также развившиеся госпитальные осложнения.

Перед проведением ЧКВ не менее чем за 2 часа до процедуры все больные получили нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг перорально, что соответствовало на момент включения больных рекомендациям по реваскуляризации Европейского общества кардиологов (2010). После интракоронарного введения нитроглицерина и контрольной ангиографии целевой коронарной артерии выполняли ангиопластику и имплантацию стента. Во время проведения процедуры применяли стандартную дозу нефракционированного гепарина 70-100 ед/кг внутривенно болюсно. Имплантацию коронарных стентов проводили в сосуды, диаметр которых составлял не менее 2,5 мм.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде среднего арифметического M и стандартного отклонения SD. Для сравнения переменных в двух независимых группах использовали критерий Стьюдента, для сравнения долей – критерий хи-квадрат. Для относительных рисков рассчитывали доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

**Относительная частота госпитальных осложнений плановых ЧКВ
в зависимости от наличия ХОБЛ**

Relative frequency of hospital complications of planned PCI depending on COPD

Осложнения ЧКВ, n (%)		ИБС+ХОБЛ (n=142)	ИБС (n=463)	p
Периоперационный инфаркт миокарда	Диссекция артерии, n	1	4	
	Дистальная эмболия, n	0	2	
	Окклюзия боковой ветви, n	2	5	
Перфорация коронарной артерии, n		0	2	
Острое нарушение мозгового кровообращения, n		1	3	
Геморрагические осложнения в месте пункции, n		2	5	
Тромбоз стента внутригоспитальный, n		1	3	
Смерть, n		0	0	
Всего, n (%)		7 (4,9%)	24 (5,2%)	0,92

месяцев от начала наблюдения в основной группе статины принимали 66%, двойную антиагрегантную терапию среди больных с имплантированным стентом с лекарственным покрытием – 88%, иАПФ или БРА – 68%, β-адреноблокаторы – 51%; в контрольной группе – 65%, 87%, 65% и 57% соответственно (различия статистически незначимы).

Сердечно-сосудистые события (ССС), которые произошли за время наблюдения после выписки из клиники, представлены в таблице 3.

По частоте наступления комбинированной конечной точки различия между группами были на уровне статистической тенденции (33,3% против 24,5%, $p=0,096$). Относительный риск больших сердечно-сосудистых событий составлял 1,36 при 95%-ном доверительном интервале 0,97-1,90. Из числа неблагоприятных событий – слагаемых комбинированной точки только инсульт встречался чаще в контрольной группе. Все остальные сердечно-сосудистые события преобладали по частоте в группе больных ХОБЛ, однако статистически значимый уровень различий был достигнут только для повторной реваскуляризации (относительный риск 1,77 (95% ДИ 1,11-2,82)).

Невысокая частота осложнений, которая была зарегистрирована в нашем исследовании, в целом соответствует частоте периоперационных осложнений в других центрах, имеющих большой опыт

выполнения коронарных ангиопластик [2, 3]. Кроме того, плановые инвазивные вмешательства на коронарных артериях, в отличие от экстренных, обычно сопровождаются меньшей частотой осложнений. В основном, это связано с меньшим риском кровотечений, обусловленных дополнительной антиагрегантной терапией, а также с отсутствием в просвете сосуда тромба, способного фрагментироваться и вызывать дистальные эмболии, феномен «no reflow» и реперфузионные повреждения.

Можно полагать, что периоперационные повреждения миокарда, которые не приводили к снижению фракции выброса левого желудочка, появлению зон гипокинеза миокарда, не вызывали ишемических изменений на ЭКГ и протекали бессимптомно, с определенной частотой, вероятно, происходили в обеих группах. Такие повреждения миокарда обнаруживаются при рутинном определении маркеров некроза миокарда до и после выполнения ЧКВ, однако в нашей клинике это не является стандартной практикой ведения плановых коронарных больных. Поэтому в нашем исследовании такие повреждения миокарда не могли быть зарегистрированы, а данные о прогностической значимости таких субклинических повреждений противоречивы.

Полученный результат укладывается в сложившиеся представления о более тяжелом поражении

Таблица 3 / Table 3

**Частота больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде
после выполнения ЧКВ**

The incidence of MACCE in the long-term after PCI

ССС	ИБС+ХОБЛ (n=135)	ИБС (n=216)	p
Кардиальная смерть	8 (5,9%)	9 (4,2%)	0,62
Инфаркт миокарда	10 (7,4%)	13 (6,0%)	0,77
Инсульт	3 (2,2%)	8 (3,7%)	0,65
АКШ	9 (6,7%)	10 (4,6%)	0,56
Повторное ЧКВ	24 (17,8%)	22 (10,2%)	0,059
Повторная реваскуляризация (ЧКВ + АКШ)	31 (23,0%)	28 (13,0%)	0,022
Все СССР	45 (33,3%)	53 (24,5%)	0,096

коронарных артерий у больных ХОБЛ [4, 5, 6], поскольку причиной рецидива стенокардии напряжения в подавляющем большинстве случаев служит увеличение и рост в просвет сосуда атеросклеротической бляшки, или же развитие рестеноза в участке ранее имплантированного коронарного стента.

С прогрессированием атеросклеротического процесса связана не только повторная реваскуляризация, но и такие сердечно-сосудистые катастрофы, как инфаркт миокарда и инсульт. Длительный, не менее 2 лет, прием статинов в высокой дозе может существенно замедлить прогрессирование роста атеросклеротических бляшек, но полностью остановить этот процесс у большинства больных в настоящее время невозможно [7]. В нашем исследовании относительные доли больных, принимавших статины в основной и контрольной группах существенно не отличались. Другими хорошо изученными факторами, которые связаны с прогрессированием атеросклероза, являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и хроническая болезнь почек. Частота сахарного диабета, артериальной гипертензии и хронической болезни почек были сопоставимы. Курильщиками были все больные, в соответствии с критериями включения. Небольшие различия в среднем возрасте больных не являются клинически значимыми. Поэтому выявленное увеличение частоты сердечно-сосудистых событий и особенно частоты повторных реваскуляризаций миокарда можно относить именно на счет влияния ХОБЛ. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований [3, 8], которые тоже рассматривают ХОБЛ как дополнительный фактор риска повторного инфаркта и реваскуляризации миокарда у больных ХОБЛ.

Заключение

1. Не обнаружено влияния ХОБЛ на частоту госпитальных осложнений после выполнения плановых ЧКВ.

2. У больных ХОБЛ с диагнозом "стабильная стенокардия напряжения" увеличен риск больших сердечно-сосудистых событий (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда) в отдаленном (до 3 лет) периоде после выполнения плановых ЧКВ – на уровне статистической тенденции ($p=0,096$): ОР 1,36 (95% доверительный интервал 0,97-1,90). Основной вклад в увеличение риска вносит более высокая частота повторных реваскуляризаций: ОР 1,77 (95% доверительный интервал 1,11-2,82).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Windecker S., Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schaefer P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46(4): 517-92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
2. Алекан Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Никитина Т.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Зимин В.Н., Фозиллов Х.Г. Большие кардиальные осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах – предикторы, причины развития, методы профилактики и алгоритмы лечебных мероприятий. *Креативная кардиология.* 2011; 1: 28-40. [Alekan B.G., Buziashvili YU.I., Goluhova E.Z., Nikitina T.G., Staferov A.V., Zakaryan N.V., Zimin V.N., Fozilov H.G. Bol'shie kardial'nye oslozhneniya pri chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stvah – prediktory, prichiny razvitiya, metody profilaktiki i algoritmy lechebnykh meropriyatij. *Kreativnaya kardiologiya.* 2011; 1: 28-40. (In Russ.).]
3. Enriquez J.R., Parikh S.V., Selzer F., Jacobs A.K., Marroquin O., Mulukutla S., Srinivas V., Holper E.M. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung and Blood Institute dynamic registry. *Chest.* 2011; 140(3): 604-10. doi: 10.1378/chest.10-2644.
4. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yıldız A.İ., Uludag B., Alaçam Z.N., Sarıçopur A. A. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.* 2017; 11(6): 751-756. doi: 10.1111/crj.12412.
5. Liang B.M., Xu Z.B., Yi Q., Ou X.M., Feng Y.L. Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease. *Chin. Med. J. (Engl).* 2013; 126(17): 3205-3208.
6. Topsakal R., Kalay N., Ozdogru I., Cetinkaya Y., Oymak S., Kaya M.G., Dogan A., Inanc M.T., Ergin A. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels.* 2009; 24(3): 164-8. doi: 10.1007/s00380-008-1103-4.
7. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Sipahi I., Crowe T., Kapadia S., Nissen S.E. Effect of atorvastatin (80 mg/day) versus pravastatin (40 mg/day) on arterial remodeling at coronary branch points (from the REVERSAL study). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(12): 1636-9.
8. Zhang X.L., Chi Y.H., Wang L.F., Wang H.S., Lin X.M. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Respirology.* 2014; 19(5): 723-9. doi: 10.1111/resp.12295

Поступила / Received 02.10.2017

Принята в печать / Accepted 10.11.2017

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

Контактная информация: Зафираки Виталий Константинович; тел.: (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru; Россия, 350007, г. Краснодар, ул. Станкостроительная, д. 5, кв. 46.

Corresponding author: Vitaliy K. Zafiraki; tel.: (861) 222-00-13, +7 (918) 133-85-50; e-mail: vzaphir@mail.ru; Stankostroitel'naya str., 5-46, Krasnodar, Russia, 350007.

Я. А. КОВАЛЕНКО, В. А. КРУТОВА, Н. В. НАУМОВА, Л. М. ЧУПРИНЕНКО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
ул. Зиповская, 4/1, Краснодар, Россия, 350072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить распространённость хронического эндометрита среди пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ), а также оценить влияние своевременной диагностики и комплексного лечения хронического эндометрита на успешность имплантации.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка медицинских карт 55 женщин с двумя и более неэффективными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе. Верификацию диагноза хронического неспецифического эндометрита проводили с помощью гистологических, иммуногистохимических, микробиологических методов исследования биоптатов эндометрия, УЗИ органов репродуктивной системы с 3D-моделированием полости матки. Всем пациенткам проведено комплексное лечение эндометрита с последующим применением методов ВРТ. Эффективность проводимого лечения оценивалась по частоте наступления клинической беременности.

Результаты. Количество пациенток с подтвержденным иммуногистохимическим методом исследования эндометритом составило 96,4%. Из них у 16,9% хронический эндометрит сочетался с наличием гиперпластического полипа эндометрия, что послужило поводом для проведения гистероскопии и удаления полипа. Выраженную степень хронического эндометрита выявили в 54,0%.

После лечения хронического эндометрита всем пациенткам проведена программа ЭКО и ПЭ. Клиническая беременность наступила у 41,2% пациенток.

Заключение. Настоящее исследование подтверждает высокую распространенность хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами в программах ЭКО и ПЭ. Проведение комплексного обследования состояния эндометрия и, при выявлении нарушений, коррекция его патологических изменений повышают эффективность последующих программ ЭКО и ПЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В., Чуприненко Л.М. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 59-64. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-59-64

For citation: Kovalenko Y.A., Krutova V.A., Naumova N.V., Tchuprinenko L.M. The effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer in women suffering from non-specific chronic endometritis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 59-64. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-59-64

Y. A. KOVALENKO, V. A. KRUTOVA, N. V. NAUMOVA, L. M. TCHUPRINENKO

THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER IN WOMEN
SUFFERING FROM NON-SPECIFIC CHRONIC ENDOMETRITIS

Basic obstetric-gynecological clinic, KSMU of the Ministry of Healthcare of Russia,
Zipovskaya str. 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.

ABSTRACT

Aim. To estimate prevalence of chronic endometritis among women with repeated implantation failures in vitro fertilization and embryo transfer (IVF and ET), as well as to assess the impact of timely diagnosis and comprehensive treatment of chronic endometritis on the success of implantation.

Materials and methods. 55 women with two or more failed IVF and ET cycles comprised the study group. All patients underwent hysteroscopy and endometrial sampling for histology, immunohistochemistry and microbiological investigations. 3D ultrasound measurements of uterine cavity were applied. All women diagnosed with chronic endometritis underwent complex treatment and the effect of treatment was confirmed by hysteroscopy with biopsy. After

treatment, all women had a further IVF attempt. The effectiveness of treatment was estimated using clinical pregnancy rate.

Results. The diagnosis of chronic endometritis was confirmed by immunohistochemistry in 96,4% of women. In 16,9% of these cases hyperplastic endometrial polyps were also revealed. Those patients underwent another hysteroscopy and polypectomy. In 54,0% of cases intensity of chronic endometritis was estimated as high. Clinical pregnancy had been confirmed in 41,2% of women after complex treatment.

Conclusion. Results of this research demonstrate that chronic endometritis is a state frequently associated with repeated implantation failures. The normalization of the hysteroscopic endometrial pattern was associated with a significant improvement of the reproductive outcome of the IVF and ET cycle performed after treatment.

Keywords: chronic endometritis, in-vitro fertilization (IVF), immunohistochemistry

Введение

Бесплодие одна из актуальных проблем современного общества, в связи с этим вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) привлекают к себе повышенный интерес специалистов. Частота бесплодия в разных регионах России колеблется от 8,0% до 19,0% [1]. Внутриматочная патология является одной из причин женского бесплодия. В 54,0% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41,0% женщин. По этой причине при обследовании пациенток с бесплодием особую значимость приобретает изучение структурно-функционального состояния полости матки и эндометрия [1, 2, 3].

Согласно общепризнанному определению хронический эндометрит – это патологический процесс воспалительного генеза с нарушением структуры и функции эндометрия, характеризующийся преимущественно репродуктивными нарушениями: бесплодием, невынашиванием беременности, неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) [4, 5, 6].

Сегодня вопросы физиологии и патологии, в частности связанные с подготовкой эндометрия к имплантации плодного яйца, продолжают широко обсуждаться [7]. В литературе рассматривается вторичная роль эндометрия при ановуляции. В то же время справедливо, что стимуляция овуляции далеко не всегда приводит к наступлению беременности, причем главной причиной нарушения инидации бластоцисты и репродуктивной потери в такой ситуации является дисфункциональное состояние эндометрия [8,9,10]. Особенностью нормального эндометрия является то, что имплантация происходит только тогда, когда он может обеспечить оптимальные условия для развития плодного яйца [10, 11, 12]. В связи с выше изложенным вопросы подготовки эндометрия имеют решающее значение в успешности проведения процедуры ЭКО и ПЭ.

Цель исследования: определить распространенность хронического эндометрита среди пациенток с повторными неэффективными попытками ЭКО и ПЭ, а также оценить влияние своевремен-

ной диагностики и комплексного лечения хронического эндометрита на успешность имплантации.

Материалы и методы

Обследованы 54 женщины в возрасте до 40 лет с двумя и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Критерии включения:

- 1) репродуктивный возраст женщин 20-40 лет;
- 2) наличие маточного фактора бесплодия;
- 3) регулярная половая жизнь без применения контрацепции в течение одного года и более;
- 4) фертильность супруга.

Критерии исключения:

- 1) эндокринная, трубно-перитонеальная и/или сочетанная форма бесплодия;
- 2) обострение хронической соматической патологии в стадии обострения, субкомпенсации и декомпенсации в течение года.

Всем пациенткам выполнено комплексное обследование, включающее сбор анамнестических данных, клинико-лабораторные и функциональные методы исследования. Для УЗИ органов малого таза использовали цифровую ультразвуковую систему VolusonE6, позволяющую выполнить 3D-реконструкцию полости матки, проводить фолликулометрию с подсчетом количества антральных фолликулов. Состояние микробиоценоза урогенитального тракта оценивалось методом ПЦР в режиме реального времени набором для исследования Фемофлор-16, ООО «НПО ДНК-Технология».

Биоптаты эндометрия получали на 7-11 день менструального цикла методом аспирационной пайпель-биопсии или штрих-соскобом слизистой оболочки тела матки во время проведения гистероскопии. Фиксацию, проводку, заливку парафином, изготовление срезов ткани с окрашиванием гематоксилином и эозином осуществляли по общепринятой методике. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов в РТ-модуле (РТ Module ThermoScientific) 0,01М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 10 минут при 97°C. Использовали разведенные и готовые к применению моноклональные антитела к рецепторам

натуральных киллерных клеток CD 56 (клон 123C3.D), макрофагам CD 68 (клон Кр-1) производство CellMarque (США) и антитела к рецепторам плазматических клеток CD 138 (polyclon) и мультимерную безбиотинную систему детекции для визуализации антигена REVEAL производство SpringBioScience (США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 5 мин. Для постановки диагноза хронического эндометрита учитывали наличие в эндометрии очаговых или диффузных периваскулярных и перигландулярных лимфо-макрофагальных инфильтратов, фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий [3, 10]. При ИГХ-исследовании определяли состав воспалительной клеточной инфильтрации в эндометрии, оценивали степень активности воспалительного процесса.

Терапию пациенток с установленным маточным фактором бесплодия осуществляли комбинацией антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов в сочетании с физиотерапевтическими процедурами. Эффективность проводимого лечения оценивалась по частоте наступления клинической беременности.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток составил $35,4 \pm 1,5$ года. Нарушения менструальной функции отмечали 66,7% пациенток. Во время диагностической гистероскопии у 70,4% обследованных пациенток были найдены признаки хронического эндометрита. Первичное бесплодие встречалось реже, чем вторичное и отмечено у 31,5 % женщин. Длительность бесплодия в среднем составила $7,6 \pm 2,8$ года.

Проведенное УЗИ с 3D-реконструкцией полости матки позволило обнаружить у 11 (20,4%) пациенток – полип эндометрия (рис.1). У 18 пациенток (33,3%) верифицированы внутриматочные синехии (рис.2). В 15 случаях (27,8%) диагностирован хронический метроэндометрит по следующим признакам [13]: несоответствие структуры и эхогенности эндометрия фазе менструального цикла, нечеткий наружный контур М-эха, гиперэхогенный наружный контур М-эха, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, нечеткая или неопределяемая линия смыкания листков слизистой, чрезмерно выраженная линия смыкания листков слизистой, пузырьки газа в эндометрии или субэндометриальном слое, расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, атрофия эндометрия, расширение аркуатного сплетения (рис. 3).

По данным ПЦР исследования с помощью набора Фемофлор-16 нарушения микробиоценоза установлено у 81,5 % пациенток.

Биопсия эндометрия в 35,2% случаев была произведена во время диагностической гистероскопии, а в 64,8% случаев получена путем

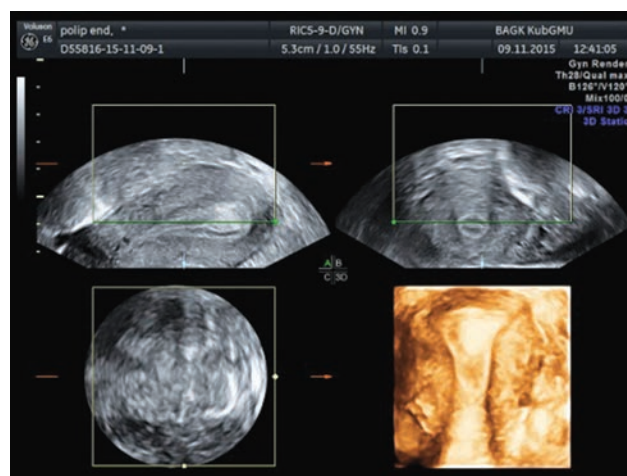


Рис. 1. Полип эндометрия.
Fig. 1. Endometrial polyp.

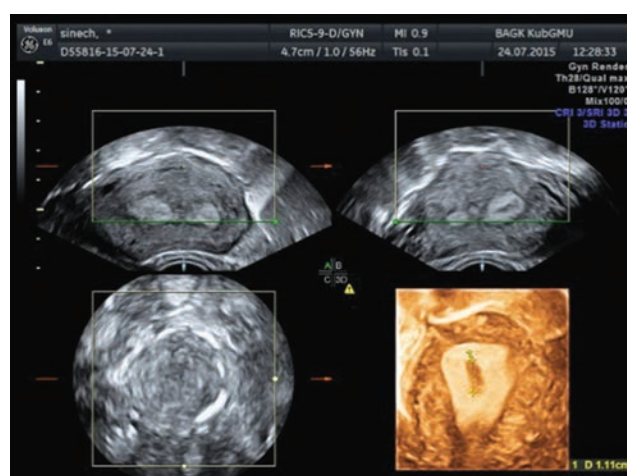


Рис. 2. Внутриматочные синехии.
Fig. 2. Intrauterine adhesions.

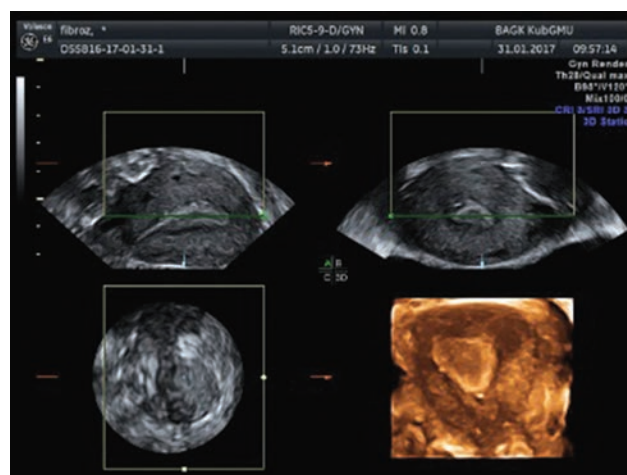


Рис. 3. УЗ-признаки хронического метроэндометрита.
Fig. 3. US-sings of chronic metroendometritis.

пайпель-биопсии. При рутинной окраске срезов гематоксилином и эозином полный комплекс диагностических и морфологических критериев хронического эндометрита обнаружен у 28 пациенток (51,8%). В 22 случаях (40,7%) морфологическая картина заболевания была неполной. У 9 (16,7%)

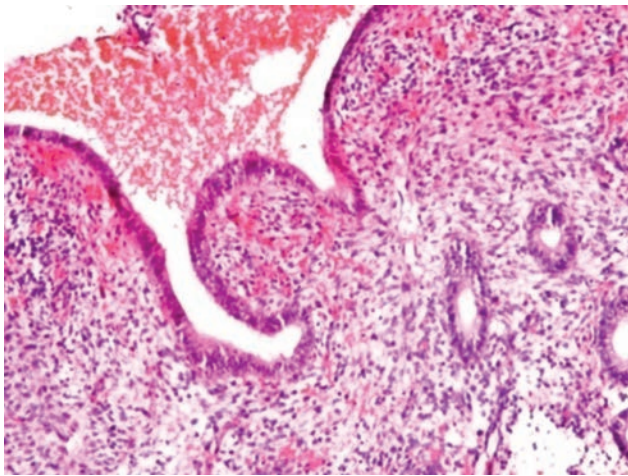


Рис. 4. Микрополипоз эндометрия при хроническом эндометрите. ГЭ, ув. x100.

Fig. 4. Endometrial micropolyposis as a sign of chronic endometritis. H&E stain, magn. x100.

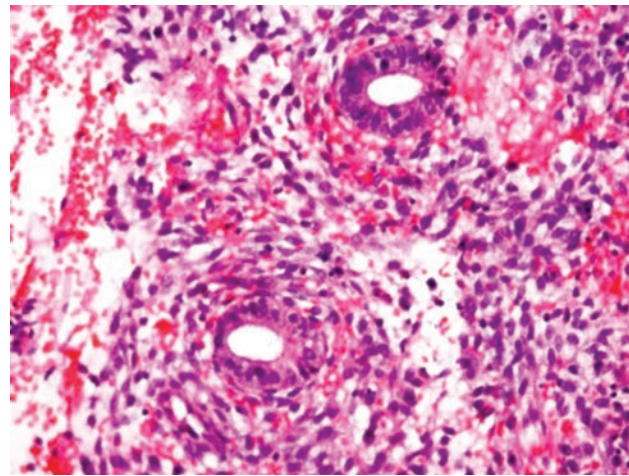


Рис. 5. Перигландулярный фиброз при хроническом эндометрите. ГЭ, ув. x200.

Fig. 5. Periglandular fibrosis as a sign of chronic endometritis. H&E stain, magn. x200.

обследованных пациенток хронический эндометрит сочетался с наличием гиперпластического (железистого или железисто-фиброзного) полипа эндометрия. Микрополипоз слизистой оболочки на фоне хронического воспаления встречался в 2,6 раза чаще (рис. 4). Фиброз стромы со структурной перестройкой сосудистого русла, верифицированной так же при 3D-моделировании, отмечен более чем у половины обследованных – в 59,3% случаев (рис.5).

Проведенное ИГХ-исследование биоптатов эндометрия позволило определить наличие хронического неспецифического эндометрита у 53 пациенток из группы обследованных. У этих больных количество CD138+плазматических клеток составляло от 2 до 10 в поле зрения, ув. x40 (рис. 6).

Выраженную степень активности воспалительного процесса с наличием большого коли-

чества (более 30 клеток в поле зрения при ув. x400) диффузно распределенных в строме эндометрия CD56+ клеток имели 54,0% пациенток (рис. 7).

Лечение хронического эндометрита высокой и умеренной степени активности, в зависимости от обнаруженного методом ПЦР-диагностики этиологического фактора, проводилось комбинациями лекарственных средств: антимикотических, противопаразитарных, фторхинолоны, антибактериальных широкого спектра действия. При верификации слабой степени интенсивности воспалительного процесса на фоне выраженного фиброза с нарушением ангиоархитектоники эндометрия активно использовали физиотерапевтические процедуры.

После лечения у 12 пациенток (22,2%) сохранились нарушения микробиоценоза влагалища. При контрольной пайпель-биопсии степень активности хронического воспалительного процесса

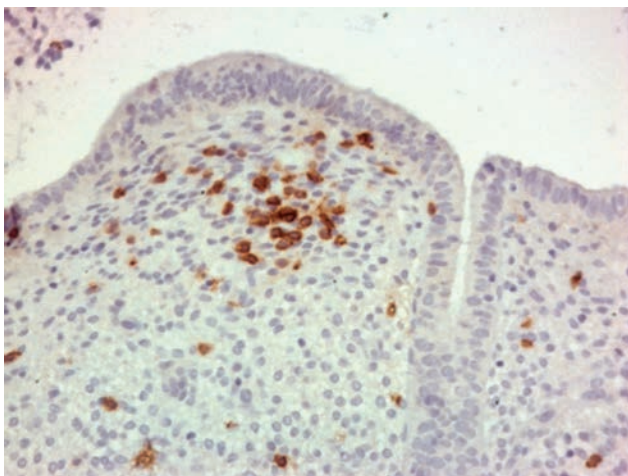


Рис. 6. Экспрессия маркера CD138+ в функциональном слое эндометрия. Безбиотинный метод детекции, ув x400.

Fig. 6. CD138+ expression in functional endometrial layer. Biotin-Free DAB, magn. x400.

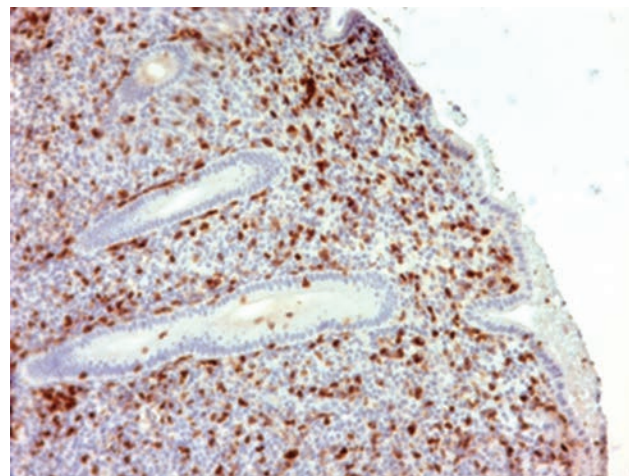


Рис. 7. Экспрессия маркера CD56+ в функциональном слое эндометрия. Безбиотинный метод детекции, ув x200

Fig. 7. CD56+ expression in functional endometrial layer. Biotin-Free DAB, magn. x200.

уменьшилась до умеренной – у 18,0 %, до слабой – у 82,0 % пациенток.

В дальнейшем всем женщинам проводилось лечение бесплодия методом ВРТ с применением программы ЭКО и ПЭ в стандартном протоколе с антагонистами ГнРГ. Пункция яичников выполнялась на 12-14-й день цикла, перенос эмбрионов на 17-19-й день менструального цикла соответственно. Для поддержки лютеиновой фазы цикла использовался 17β-эстрадиол в виде геля от 1 до 2 мг в сутки и микронизированный прогестерон 400-600 мг в сутки. Введение препаратов продолжалось до дня определения хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови.

В результате терапии клиническая беременность наступила у 42,6% пациенток, 5,5% – забеременели самостоятельно, у 7,4% был отменен перенос эмбрионов в полость матки в виду высокого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, 44,4% – направлены на курс реабилитации в связи с отсутствием беременности.

Проведенное исследование демонстрирует высокую распространённость хронического эндометрита в популяции женщин, имеющих в анамнезе повторные неэффективные попытки ЭКО и ПЭ. Полученные результаты сопоставимы с данными проводимых ранее исследований, что подтверждает важность оценки состояния эндометрия перед проведением программы ЭКО и ПЭ [12, 14, 15]. Среди этой категории пациенток проведение дополнительного ИГХ-исследования позволяет уточнить степень активности хронического эндометрита, что является методом углубленной оценки состояния эндометрия и уточнения причин повторных неудачных попыток ЭКО и ПЭ. Своевременное проведение комплексной терапии при подтвержденном диагнозе хронического эндометрита с определением степени его активности статистически значимо повышает эффективность программ ЭКО и ПЭ.

Для достижения беременности необходимо наличие не только эмбриона с высоким потенциалом имплантации, но также функционально полноценного эндометрия. В настоящее время неэффективную имплантацию все чаще ассоциируют с патологией эндометрия, нарушением местного иммунного статуса и, как следствие, – нарушением рецептивности слизистой оболочки полости матки. Хронический эндометрит сопровождается специфическим изменением состава субпопуляций эндометриальных лейкоцитов с нарушением процессов пролиферации и секреторной трансформации, что лежит в основе бесплодия и имплантационных потерь.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1) проведение комплексного обследования со-

стояния эндометрия и, при выявлении нарушений, коррекция патологических изменений являются необходимыми этапами предгравидарной подготовки в программе ЭКО и ПЭ для женщин, страдающих бесплодием.

2) лечение внутриматочной патологии не снижает эффективность последующих программ ЭКО и ПЭ, а является высокоэффективной процедурой в терапии женского бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Издание: *Лечащий врач*. 2013; 11(5): 10-14. [Rudakova E.B., Davydov P.V., Davydov V.V. *Lechashchiy vrach*. 2013; 11(5): 10-14. (In Russ.).]
2. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2014 год. [RAHR. Registr VRT. Otchet za 2014 god. (In Russ.).]
3. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. *Consilium Medicum* (женское здоровье). 2011; 6(13): 36-39. [Shurshalina A.V. Khronicheskiy endometrit: sovremennye vzglyady na problemu. *Consilium Medicum* 2011; 6(13): 36-39. (In Russ.).]
4. Коган Е.А., Демур Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2012; 3: 15-7. [Kogan E.A., Demura T.A., Vodiano V.Ia., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis. *Arkhiv patologii*. 2012; 3: 15-7. (In Russ.).]
5. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент*. 2012; 10(5): 38-43. [Lebedev V.A., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Current approaches to the treatment of chronic endometritis. *Difficult Patient*. 2012; 10(5): 38-43. (In Russ.).]
6. Рудакова Е.Б. Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Лечащий врач*. 2012; 11: 22-24. [Rudakova E.B. Loboda O.A. Khronicheskiy endometrit v aspekte rezul'tativnosti programm ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. *Lechashchiy vrach*. 2012; 11: 22-24. (In Russ.).]
7. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Демур Т.А., Галлямова Е.М. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 14-20. [Mityurina E.V., Perminova S.G., Demura T.A., Gallyamova E.M. Retseptivnost' endometriya v programe ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 2: 14-20. (In Russ.).]
8. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г., Алиева К.У., Бурдули А.Г., Аксененко А.А., Замятнина В.А., Веюкова М.А., Ушакова И.В. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 75-8. [Shneyderman M.G., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Abubakirov A.N., Mishieva N.G., Alieva K.U., Burduli A.G., Akseenenko A.A., Zamyatnina V.A., Veyukova M.A., Ushakova I.V. Novoe ob implantatsii embriona v endometriy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 11: 75-8. (In Russ.).]
9. Гайдуков С.Н., Боярский Ю.К., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 51-60. [Boiarskiy K.Iu., Gaydukov S.N., Pal'chenko N.A. Modern look on endometrial receptivity and thin

endometrium in art cycles (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013; 4: 51-60. (In Russ.)).

10. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Khronicheskiy endometrit. Rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2010. 64 s. (In Russ.)].

11. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 530-8.

12. Edgell T.A., Rombauts L.J., Salamonsen L.A. Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 486-96.

13. *Эхография в гинекологии*. Под. ред. И.А. Озерская. М.: Издательский дом Видар-М; 2013. 64 с. [Ekhografiya v ginekologii. Pod.red.: I.A.Ozerskaya. M.: Izdatel'skiydom Vidar-M;

2013. 564 s. (In Russ.)].

14. Simon A., Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012; 29(11): 1227-39.

15. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; LXIV(4): 69-77. [Tolibova G.Kh., Tral'T.G., Kleshchov M.A., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; LXIV(4): 69-77. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.09.2017

Принята в печать / Accepted 02.10.2017

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

Контактная информация: Коваленко Яна Александровна; тел.: (861) 275-57-67, +7 (988) 283-03-03; e-mail: klinika@bagk-med.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1.

Corresponding author: Yana A. Kovalenko; tel.: (861) 275-57-67, +7 (988) 283-03-03; e-mail: klinika@bagk-med.ru; Zipovskaya str. 4/1, Krasnodar, Russia, 350072

Н. В. КОЛЕСНИКОВА, Г. А. ЧУДИЛОВА, Л. В. ЛОМТАТИДЗЕ, Е. Ф. ФИЛИППОВ,
С. В. КОВАЛЕВА, В. А. КРУТОВА, А. П. СТОРОЖУК

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Комплексная оценка различных звеньев иммунитета женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами.

Материалы и методы. В исследовании использована периферическая кровь 30 пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), 30 пациенток с вирусной инфекцией уrogenитального тракта (ВИУГТ), а также периферическая кровь 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста (Контроль). О клеточном иммунитете судили по содержанию CD3(+)-, CD4(+)-, CD8(+)-, CD19(+)-, CD56(+)CD16(+)-лимфоцитов, о гуморальном звене – по концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG), а о функциях нейтрофильных гранулоцитов – по показателям их фагоцитарной и кислородзависимой микробицидной функции.

Результаты. Исследование популяционного состава лимфоцитов периферической крови показало, что у женщин с ВЗОМТ и ВИУГТ относительно возрастной нормы увеличено абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови, CD3(+)-, CD8(+)-лимфоцитов, а также относительное содержание CD4(+)- и CD19(+)-лимфоцитов. Наряду с этим при инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта выявлена выраженная тенденция к снижению сывороточной концентрации иммуноглобулинов класса А и М и преимущественные депрессивные изменения в системе нейтрофильных гранулоцитов.

Заключение. Выявленные нарушения иммунитета у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ и ВИУГТ являются патогенетически значимыми, и для сохранения репродуктивного потенциала целесообразна комплексная прегравидарная иммунокоррекция дефектов фагоцитарной и микробицидной функции фагоцитирующих клеток, а также некоторых параметров клеточного (количественная недостаточность NK- и В-лимфоцитов) и гуморального (неадекватный уровень сывороточных IgA, IgM, IgG) иммунитета.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, репродуктивная система женщин, иммунитет

Для цитирования: Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. и соавт. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 65-70. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-65-70

For citation: Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Filippov E.F., Kovaleva S.V., Krutova V.A., Storozhuk A.P. Features of the immune status of women of reproductive age suffering from genital infectious-inflammatory processes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 65-70. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-65-70

N. V. KOLESNIKOVA, G. A. CHUDILOVA, L. V. LOMTATIDZE, E. F. FILIPPOV, S. V. KOVALEVA,
V. A. KRUTOVA, A. P. STOROZHUK

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE SUFFERING
FROM GENITAL INFECTIOUS-INFLAMMATORY PROCESSES

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

ABSTRACT

Aim. A comprehensive assessment of the various links of immunity in women of reproductive age with genital infectious-inflammatory processes.

Materials and methods. The study used peripheral blood of 30 patients with inflammatory diseases of the pelvic

organs (IDPO), 30 patients with a viral infection of the urogenital tract (IUT), and peripheral blood of 20 apparently healthy women of reproductive age (Control). The cell immunity was evaluated by the contents of CD3 (+), CD4(+)-, CD8(+)-, CD19(+)-, CD56(+)/CD16 (+) lymphocytes, the humoral level – by the concentration of serum immunoglobulins of major classes (IgA, IgM, IgG), the functions of neutrophils – in terms of their phagocytic and oxygen-dependent microbicidal functions.

Results. The study of population composition of peripheral blood lymphocytes showed that the absolute and relative levels of lymphocytes in peripheral blood, CD3 (+)-, CD8 (+) lymphocytes, as well as the relative level of CD4 (+) and CD19 (+) lymphocytes, is increased in women with IDPO and IUT relatively to the age reference. Along with this, a strong tendency to decrease in the serum concentration of immunoglobulins A and M and predominant depressive changes in the neutrophilic granulocyte system were revealed in patients suffering from infectious and inflammatory diseases of the genital tract.

Conclusion. The revealed immunity disorders in women of reproductive age suffering from IDPO and IUT are pathogenetically significant, and a complex pregravid immunocorrection of defects of phagocytic and microbicidal function of phagocytic cells, as well as certain parameters of cellular (quantitative deficiency of NK- and B-lymphocytes) and humoral (inadequate level of serum IgA, IgM, IgG) immunity are important for maintenance of reproductive potential.

Keywords: infectious-inflammatory diseases of the reproductive system in women, immunity

Введение

Среди причин нарушений репродуктивного здоровья могут быть анатомические, инфекционные, эндокринные, генетические и другие факторы. Однако особое внимание привлекают иммунологические нарушения, что обусловлено некоторым переосмыслением значения иммунной системы в процессах репродукции. Генитальные инфекционно-воспалительные процессы являются одной из причин нарушения иммунитета и репродуктивной функции женщин, в связи с чем, особую значимость приобретают достижения стремительно развивающейся в последние годы иммунологии репродукции и их клиническая реализация. 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 [1]. Являясь физиологическим барьером, эпителиальные клетки репродуктивного тракта экспрессируют рецепторы, распознающие патогены – PAMP (TLR, NOD, RIG и др.), секретируют хемокины и цитокины, регулирующие врожденный и адаптивный иммунитет, бактерицидные дифензины (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеаз, лизоцим) [2]. 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, так как многие методы профилактики и лечения инфекций включают этиотропные антибактериальные препараты, как средства устранения патогенного возбудителя. Сегодня получены данные об изменениях системного и локального иммунитета при гнойно-воспалительных заболеваниях женских половых органов [3, 4], о дефектах функциональной активности фагоцитирующих клеток, обуславливающих персистирующее течение и хронизацию генитального хламидиоза и резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам [5]. Наряду с этим

известно, что 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 [6, 7]. У больных с папилломовирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки имеют место нарушения гуморального звена локального иммунитета, что клинически проявляется в виде хронического генитального кандидоза и бактериального вагиноза [5]. Поскольку хронические воспалительные процессы в органах малого таза являются одной из основных причин ухудшения репродуктивного потенциала женщин, оказывают отрицательное влияние на течение беременности и сопровождаются изменениями иммунитета на локальном и системном уровнях [8, 9], 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. Таким образом, данные современной литературы отражают лишь отдельные звенья (показатели) иммунного статуса при различных патологиях уrogenитального тракта.

Цель исследования: комплексная оценка различных звеньев иммунитета женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проведена диагностика состояния клеточного и гуморального звена адаптивного иммунитета пациенток с генитальными инфекционно-воспалительными заболеваниями: воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и вирусными инфекциями уrogenитального тракта (ВИУГТ). В исследовании использована периферическая кровь 30 пациен-

ток с хроническим сальпингоофоритом, метроэндометритом, аднекситом (ВЗОМТ, 1 группа), 30 пациенток с герпетической, цитомегаловирусной и папилломовирусной инфекцией урогенитального тракта (ВИУГТ, 2 группа), а также периферическая кровь 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки ВМС (Контроль, 3 группа).

Для установления инфекционного статуса беременных использовались метод полимеразной цепной реакции (для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, вирусов герпеса-1/2, вируса цитомегалии, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы), а также иммуноферментный анализ (для выявления специфических антител к возбудителям). Видовую идентификацию, выделенных возбудителей проводили с помощью компьютерной программы и идентификационных наборов фирмы Becton Dickinson BBL Crystal Systems.

Оценка клеточного звена адаптивного иммунитета проводилась по результатам изучения относительного и абсолютного содержания лимфоцитов и доли среди них CD3(+)-, CD4(+)-, CD8(+)-, CD19(+)-, CD56(+)/CD16(+)-лимфоцитов методом проточной цитометрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели моноклональных антител соответствующей специфичности (фирма Beckman Coulter, США). О гуморальном звене адаптивного иммунитета судили по концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG), которые определяли методом иммуноферментного анализа с использованием отечественных тест-систем (Вектор-Бест ЮГ, г. Ростов-на-Дону). Тестирование показателей фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (относительное содержание активных фагоцитов – %ФАН), показателей поглотительной способности – ФЧ, ФИ, переваривающей активности (%П, ИП) и их оксидазной биоцидности в спонтанном и стимулированном NBT-тесте проводили в соответствии с методическими рекомендациями [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009. Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрические критерии: U–критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Результаты представляли как медиана с верхним и нижним квартилем (Me(Q1–Q3)). Различия определяли значимыми при $p < 0,05$; незначимыми – при $p > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

Результаты и обсуждение

Полученные нами ранее данные о том, что при генитальных патологиях инфекционного генеза у женщин репродуктивного возраста в перифе-

рической крови обнаруживается патологическая субпопуляция нейтрофильных гранулоцитов (НГ) с фенотипом CD16+CD32+CD11b-, а также сдвиг баланса цитокинов с преобладанием провоспалительного (IL1 β , IL6) и угнетением противовоспалительного (IL10) звена [11,12], послужили основанием для комплексного сравнительного исследования основных звеньев иммунитета при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) и вирусных инфекциях урогенитального тракта (ВИУГТ),

Исследование популяционного состава лимфоцитов периферической крови показало наличие достоверных его изменений у женщин с ВЗОМТ и ВИУГТ относительно возрастной нормы в виде увеличения абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в периферической крови, CD3(+)-, CD8(+)-лимфоцитов, а также относительного содержания CD4(+)- и CD19(+)-лимфоцитов. По некоторым показателям лимфоцитарного иммунитета выявлены достоверные различия внутри клинических групп: так при ВЗОМТ относительное содержание лимфоцитов и CD4(+)-лимфоцитов в периферической крови было достоверно ниже, чем при ВИУГТ, а содержание CD8(+)- лимфоцитов – достоверно выше, чем во 2-й клинической группе (таблица, рис.1).

Исследованиями также выявлена выраженная тенденция к снижению сывороточной концентрации иммуноглобулинов класса А и М, что может свидетельствовать о риске развития недостаточности гуморальной защиты слизистых при инфекционных заболеваниях урогенитального тракта, не зависящее от этиологии инфекционного процесса (таблица, рис. 1).

При изучении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при инфекционных генитальных патологиях выявлены преимущественные депрессивные изменения данной функции (таблица, рис. 2). В частности, в обеих клинических группах обнаружено достоверное снижение процентного содержания активно фагоцитирующих клеток, их поглотительной (ФЧ) и переваривающей (%П, ИП) способности.

Следует отметить, что интенсивность депрессивных изменений была в равной мере выражена как при ВЗОМТ, так и при ВИУГТ, а угнетение переваривающей способности отдельного активного фагоцита (ИП) было максимальным и составило около 40% от уровня возрастной нормы.

Оценка кислород-зависимой микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов, состояние которой во много определяет переваривающую способность фагоцитирующих клеток, показала существенное снижение числа формazan-позитивных клеток в спонтанном и, особенно, в стимулированном NBT-тесте. Изменения были наиболее выраженными при ВЗОМТ (в 4 и в 4,5 раза, соответственно), тогда как при ВИУГТ имело место снижение %ФПК в 2 раза (%ФПК спонт.)

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациенток
репродуктивного возраста с ВЗОМТ и ВИУГТ (Ме [Q1;Q3])**

Indicators of cell and humoral immunity in patients of reproductive age with IDPO
and IUT (Me [Q1; Q3])

Показатель/группа	Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) 1 группа, n=30	Вирусные инфекции урогенитального тракта (ВИУГТ) 2 группа, n=30	Контроль (здоровые женщины репродуктивного возраста) 3 группа, n=20
Лейкоциты, 109/л	5,30[4,50;8,50]	5,37[4,88;6,00]	5,46[5,22;5,75]
Лимфоциты, %	38,0[34,00;48,00]*^	45,00[42,00;55,25]*	32,50[28,15;36,85]
Лимфоциты, 109/л	2,01[1,92;2,17]*	2,36[2,14;3,01]*	1,75[0,52;2,00]
CD3, %	70,8[65,4;74,9]*	73,50[71,60;78,80]*	50,20[46,08;54,31]
CD3, 109/л	2,01[1,92;2,17]*	1,77[1,49;2,30]*	0,88[0,81;0,95]
CD4, %	39,6[35,2;40,0]*^	46,00[34,43;50,43]*	29,10[28,15;30,00]
CD4, 109/л	0,77[0,72;0,80]	1,25[0,97;1,46]*	0,51[0,47;0,55]
CD8, %	37,50[32,40;37,90]*^	28,30[25,92;34,53]*	21,10[20,71;21,50]
CD8, 109/л	0,72[0,65;0,95]*	0,64[0,55;0,88]*	0,37[0,34;0,41]
CD4/CD8, у.е.	1,07[0,93;1,22]*	1,60[1,09;1,91]	1,67[1,63;1,65]
CD19, %	11,30[10,06;13,60]*	10,85[8,95;12,18]*	15,80[15,36;16,23]
CD19, 109/л	0,27[0,20;0,33]	0,29[0,25;0,33]	0,28[0,24;0,32]
CD16CD56, %	15,30[14,70;21,30]	14,65[11,53;21,68]	17,10[16,82;17,37]
CD16,CD56, 109/л	0,30[0,26;0,46]	0,41[0,29;0,53]	0,30[0,24;0,35]
IgA, г/л	1,53[1,39;1,76]	1,53[1,28;1,68]	2,15[1,30;3,11]
IgM, г/л	1,25[1,19;1,48]	1,34[1,31;1,53]	1,63[1,09;2,08]
IgG, г/л	13,56[12,60;14,55]	13,01[11,69-14,05]	12,30[9,35;15,22]
%ФАН, %	51,00[39,50;54,50]*	51,50[48,00;52,00]*	62,00[58,94;65,05]
ФЧ, у.е.	4,80[4,10;5,65]*	4,55[4,35;4,95]	6,35[5,93;6,75]
ФИ, у.е.	2,60[1,66;2,99]	2,37[2,13;2,56]	2,04[1,70;2,40]
%П, %	53[46,50;58,00]*	52,00[49,75;56,25]*	67,20[58,20;70,00]
ИП, у.е.	1,11[0,88;1,36]*	1,12[1,05;1,14]	2,36[2,15;2,55]
%ФПКсп, %	3,00[1,50;6,50]*	5,50[5,00;6,50]	11,60[11,02;12,00]
%ФПК ст, %	4,00[2,00;10,00]*	6,00[4,75;7,75]	17,50[17,00;18,01]
КМ, у.е.	1,60[1,00;2,00]^	1,05[0,95;1,35]*	1,51[0,48;1,54]
СЦИсп, у.е.	0,10[0,06;0,32]	0,22[0,21;0,24]	0,25[0,23;0,27]
СЦИ ст, у.е.	0,15[0,10;0,33]	0,23[0,20;0,32]	0,32[0,23;0,41]

Примечание: * – достоверность отличий от контроля ($p < 0,05$),

^ – достоверность отличий между клиническими группами ($p < 0,05$)

и в 3 раза (%ФПК ст.). Исходя из этого расчет коэффициента мобилизации (КМ) в клинических группах, как отношение «%ФПКст/%ФПКсп», позволил констатировать его достоверное снижение только у пациенток с вирусной инфекцией уrogenитального тракта (таблица, рис. 1). Тот факт, что в обеих клинических группах процент формазан-позитивных клеток в стимулированном NBT-тесте был более снижен относительно возрастной нормы, чем в спонтанном тесте, свидетельствует о значительном нарушении адекватного реагирования кислород-зависимой микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов на дополнительную антигенную нагрузку в системе in vitro.

Заключение

Проведенные исследования дополняют и подтверждают существующее представление о роли

иммунных механизмов в возникновении и развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза и вирусной инфекции уrogenитального тракта. Обнаруженное более значительное возрастание параметров Т-клеточного иммунитета у женщин 2-й клинической группы свидетельствует об адекватной активации данного звена адаптивного иммунитета при вирусной инфекции уrogenитального тракта. Между тем отсутствие достоверного возрастания содержания цитотоксических клеток врожденного иммунитета (CD16+CD56+), снижение содержания в периферической крови В-лимфоцитов (CD19+), а также выраженная тенденция к снижению иммуноглобулинов класса А и М свидетельствуют о супрессивных нарушениях в системе иммунной защиты не только у пациенток с ВИУГТ, но и с ВЗОМТ.

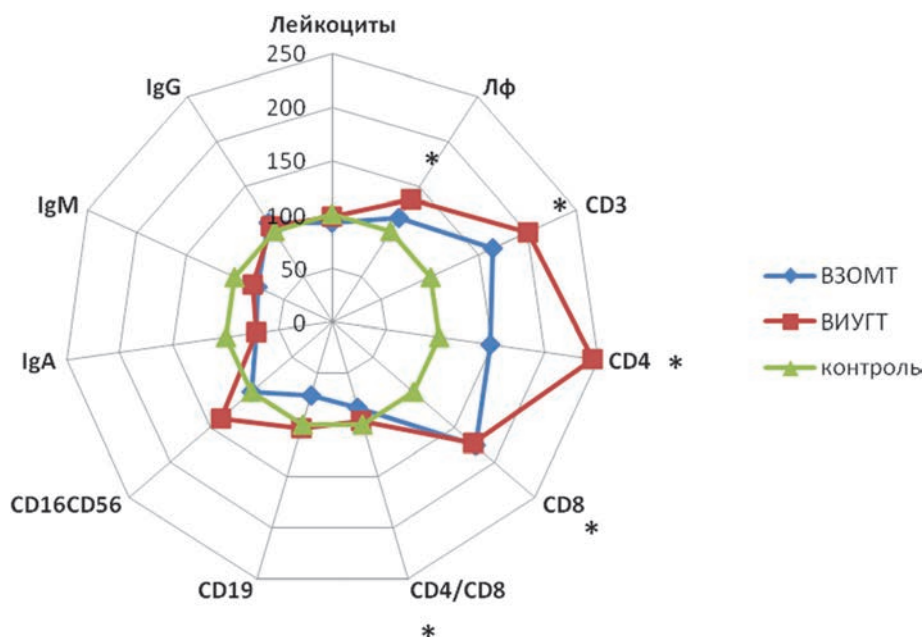


Рис. 1. Изменение абсолютных показателей адаптивного иммунитета у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и вирусной инфекцией уrogenитального тракта (ВИУГТ) (в % от контроля)

* – достоверность отличий от контроля ($p < 0,05$)

Fig. 1. Change in absolute indicators of adaptive immunity in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs (IDPO) and viral infection of the urogenital tract (IUT) (% of control)

* – reliability of differences from the control ($p < 0,05$)

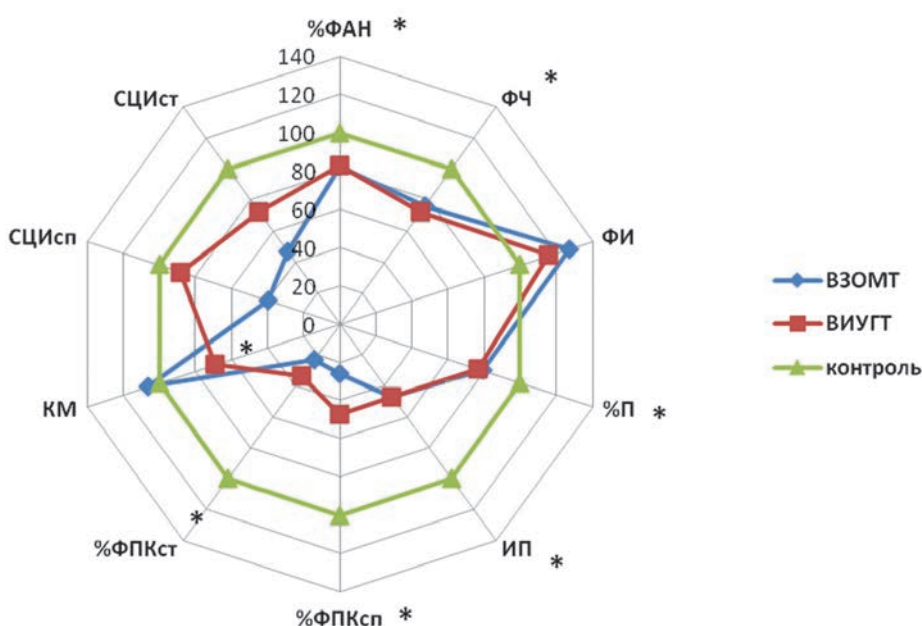


Рис. 2. Изменение показателей фагоцитарной и микробицидной (NBT-тест) функции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и вирусной инфекцией уrogenитального тракта (ВИУГТ) (в % от контроля)

Fig. 2. Changes in phagocytic and microbicidal (NBT-test) functions of peripheral blood neutrophilic granulocytes in patients with pelvic inflammatory disease (PID) and viral infection of the urogenital tract (VIUT) (% of control)

Наряду с этим, в ходе анализа иммунограмм обследуемых обеих клинических групп определялись нарушения фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, которые являются весьма неблагоприятными из-за их способности провоцировать персистирующее течение, хронизацию генитальной инфекции и резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам [5]. Несмотря

на то, что относительное содержание формазан-положительных клеток (%ФПК) в стимулированном NBT-тесте было достоверно снижено в обеих клинических группах, достоверное уменьшение величины коэффициента мобилизации (КМ) имело место лишь у пациенток 1-й клинической группы (ВЗОМТ) и свидетельствовало о наличии скрытых дефектов оксидантной биоцидности фагоцитов.

Анализируя полученные данные в целом следует заключить, что выявленные нарушения иммунитета у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ и ВИУГТ являются патогенетически значимыми, и для сохранения репродуктивного потенциала целесообразна комплексная прегравидарная иммунокоррекция дефектов фагоцитарной и микробицидной функции фагоцитирующих клеток, а также некоторых параметров клеточного (количественная недостаточность NK- и В-лимфоцитов) и гуморального (неадекватный уровень сывороточных IgA, IgM, IgG) иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wira C.R., Ghosh M., Smith I.M. et al. 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.
2. 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].
3. 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 zaboлевaniyakh zhenskikh polovykh organov. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 2: 55-56].
4. Смирнова И.В. Профилактика гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с помощью иммуномодулятора Ликопид. *Иммунопатология Аллергология Инфектология*. 2004; 2: 25-28. [Smirnova I.V. Profilaktika gnoynykh vospalitel'nykh zaboлевaniy pridatkov matki s pomoshch'yu immunomodulyatora Likopid. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2004; 2: 25-28].
5. 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'nykh khlamidiozom. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(1): 111-113].
6. 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].
7. Максимова Н.А., Кашуба Э.А. Иммунопатогенетические аспекты миомы матки и возможности применения иммунокорригирующей терапии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 1(57): 56-60. [Maksimova N.A., Kashuba E.A. Immunopatogeneticheskie aspekty miomy matki i vozmozhnosti primeneniya immunokorrigiruyushchey terapii. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2009; 1(57): 56-60].
8. Караулов А.В., Юдина Е.А., Конопля А.А. Местный иммунитет при хроническом сальпингоофорите: 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 immunologicheskij zhurnal*. 2008; 2: 24-26].
9. Хамадьянов 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., Fazludtinova A.F. Sorbtionno-probioticheskaya terapiya v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin gruppy vysokogo infektsionnogo riska. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 7(1): 35-38].
10. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и соавт. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. *Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики*. 2017; КубГМУ, Краснодар: 52 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V. i soavt. *Metodicheskie rekomendatsii dlya immunologov-allergologov, vrachey i biologov klinicheskoy laboratornoy diagnostiki*. 2017; KubGMU, Krasnodar: 52 s].
11. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Сторожук С.В., Крутова В.А. Отрышко С.А. Фенотипические особенности нейтрофильных гранулоцитов у женщин на этапе предгравидарной подготовки. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 5(1): 122-123. [Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Storozhuk S.V., Krutova V.A. Otryshko S.A. Fenotipicheskie osobennosti neitrofil'nykh granulocitov u zhenshchin na etape predgravidarnoy podgotovki. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2012; 5(1): 122-123].
12. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Клинико-иммунологическая эффективность 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., Lomtadize L.V. Kliniko-immunologicheskaya jeffektivnost' predgravidarnoy immunokorrekcii. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny AN Respubliki Uzbekistan*. 2014; 1(3): 78-79].

Поступила / Received 02.09.2017

Принята в печать / Accepted 14.11.2017

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; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Natalia V. Kolesnikova; tel.: 8(918)625-25-25; e-mail: troickaya@rambler.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

Т. С. КОЛМАКОВА, Н. В. БОЙКО, В. В. БЫКОВА, О. Б. СМЕРНОВА

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ЭРИТРОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ С НОСОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

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

Цель. Изучить кислородтранспортную функцию эритроцитов и энергетический обмен у больных с носовыми кровотечениями (НК) различной степени тяжести. Проведено изучение кислородтранспортной функции крови и энергетического обмена эритроцитов у больных с однократными носовыми кровотечениями, рецидивирующими средней тяжести и тяжелыми кровотечениями.

Материалы и методы. В эритроцитах определяли содержания 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ), сродство гемоглобина к кислороду (P50); энергетический обмен оценивали по активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лактата и пирувата в эритроцитах и плазме крови. Тяжесть тканевой гипоксии оценивали по отношению лактат/пируват в плазме. Результаты. Установлено, что при однократных НК изучаемые показатели не отличаются от нормы. При рецидивирующих НК снижается уровень гемоглобина и P50, повышается активность ЛДГ в плазме, снижается содержание пирувата.

Заключение. У больных с тяжелыми рецидивирующими НК наблюдается как снижение энергетического резерва клеток, так и изменение состояния мембран эритроцитов. Тяжесть состояния больных с НК определяется не только количественными потерями эритроцитов и гемоглобина, но и снижением адаптационных возможностей организма к гипоксии. Ведущим звеном в патогенезе нарушения газотранспортной функции крови у больных с НК является метаболический ацидоз.

Ключевые слова: носовые кровотечения, кислородтранспортная функция крови, эритроциты, лактат, пируват, энергетический обмен

Для цитирования: Колмакова Т.С., Бойко Н.В., Быкова В.В., Смирнова О.Б. Изменения кислородтранспортной функции и энергетического обмена в эритроцитах у больных с носовыми кровотечениями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 71-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-71-77

For citation: Kolmakova T.S., Boiko N.V., Bykova V.V., Smirnova O.B. Changes in the oxygen transport function and energy balance in red blood cells in epistaxis patients. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 71-77. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-71-77

T. S. KOLMAKOVA, N. V. BOIKO, V. V. BYKOVA, O. B. SMIRNOVA

CHANGES IN THE OXYGEN TRANSPORT FUNCTION AND ENERGY BALANCE IN RED BLOOD CELLS IN EPISTAXIS PATIENTS

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

ABSTRACT

Aim. To study the oxygen transport function in red blood cells and energy balance in patients suffering from epistaxis of various progress severities. In case of epistaxis a single blood loss is insignificant, yet in case of recurrent epistaxis there is a threat of a tissue hypoxia development. However no indicator blood values demanding transfusion therapy exist these days. This is a study of the blood oxygen transport function and energy balance in the red blood cells in those suffering from single epistaxis, recurrent moderate epistaxis and recurrent severe epistaxis.

Materials and methods. In patients' red blood cells a contents of 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DFG) and hemoglobin oxygen affinity (P50) were estimated; energy balance was assessed by the activity of glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G-6-FDG), lactate-dehydrogenase (LDG), as well as by the lactate and pyruvate contents in the red blood cells and plasma. Tissue hypoxia severity was assessed by the lactate/pyruvate ratio in blood plasma.

Results. It has been determined that in case of single epistaxis the studied parameters do not differ from normal ranges. In case of recurrent epistaxis the level of hemoglobin and P50 goes down, plasma LDG activity goes up, the pyruvate content goes down, while plasma lactate retains within the normal ranges.

Conclusion. The stated changes in the carbohydrate metabolism in the red blood cells and blood plasma of patients suffering from severe recurrent epistaxis suggest a breakdown of compensatory mechanisms, which manifests itself in the reduced cell energy reserve and disturbed red blood cell membranes. The obtained data testify that the severity of the state of patients suffering from epistaxis is not only defined by a quantitative loss of red blood cells and hemoglobin, but also by the adaptive capacities of the body, which determine its resistance to hypoxia. The guide link in the pathogenesis of disturbed gas transport function of blood in patients suffering from epistaxis is metabolic acidosis developing as a consequence of tissue hypoxia.

Keywords: epistaxis, oxygen transport function of blood, erythrocytes, lactate, pyruvate, energy balance

Введение

Проблема носовых кровотечений (НК) не теряет своей актуальности, так как это наиболее распространенное показание для экстренной госпитализации в ЛОР стационары [1]. Как правило, НК не сопровождаются значительной кровопотерей, которая представляет угрозу для жизни пациента. Однако профузные и рецидивирующие НК увеличивают потерю крови до значимых величин, становятся причиной нарушения гемодинамики и могут привести к смерти больного [2]. Несмотря на то, что минимальная кровопотеря, приводящая к гемодинамическим изменениям, составляет 500 мл, при носовых кровотечениях в отдельных случаях клинические симптомы, характерные для гемодинамических и метаболических расстройств, появляются при кровопотере менее 500 мл [3, 4]. Одним из факторов, утяжеляющих состояние больного при НК, является гипоксия [5, 6]. Однако клинические признаки кислородного голодания не всегда отражают тяжесть кровопотери, что затрудняет назначение гемотрансфузионной терапии [7], поскольку индикаторных показателей крови для ее назначения в настоящее время не существует [8, 9].

В тканевой адаптации к гипоксии важное место занимают биоэнергетические процессы. На основании изложенного выше актуальным является поиск маркеров развития тканевой гипоксии у больных с рецидивирующими носовыми кровотечениями.

Цель исследования: изучить кислородтранспортную функцию эритроцитов и энергетический обмен у больных с носовыми кровотечениями различной степени тяжести.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 120 больных обоего пола (52 мужчины и 68 женщин), госпитализированных в ЛОР клинику РостГМУ по поводу НК. Возраст больных составил от 21 года до 75 лет, основными причинами НК были гипертоническая болезнь и травма носа.

Критериями исключения из исследования явились клинические признаки нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза: длительные кровотечения после травм в анамнезе, 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. В первую группу вошли 54 больных в возрасте от 21 до 68 лет. У 40 больных причиной НК была гипертоническая болезнь 2 степени, у 14 больных – травма носа. Кровотечение было остановлено путем тампонады у 36 больных (22 из них – больные с гипертонической болезнью, 14 – с травмами носа), у остальных 18 больных – бестампонными способами.

2 группа – больные с рецидивирующими НК. Вторую группу составили 44 больных в возрасте от 48 до 79 лет. Общее состояние этих больных было расценено как среднетяжелое. Причиной НК у всех больных был гипертонический криз. 26 больных были доставлены в приемное отделение клиники после неоднократно повторяющихся НК в течение 1-3 суток до поступления в стационар.

3 группа – больные с рецидивирующими НК, состояние которых было расценено как тяжелое по таким показателям, как бледность кожных покровов, тахикардия, склонность к ортостатическим коллапсам. В третью группу было включено 22 больных (10 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 31 до 70 лет. Возникновению кровотечения предшествовал подъем АД (18 больных) или травма носа (4 больных).

Контрольную группу составили 38 больных, госпитализированных для планового хирургического вмешательства по поводу искривления перегородки носа.

Все больные подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Изучение кислородтранспортной функции крови проводили путем определения 2, 3 дифосфоглицериновой кислоты (2,3 ДФГ) в эритроцитах и сродства гемоглобина к кислороду (P_{50}).

Эритроциты получали из крови, стабилизированной гепарином (10 ед./мл), отделяли от лейкоцитов и тромбоцитов 3% желатиновым раствором

с последующим центрифугированием (320g, 15 минут). После отделения от плазмы и верхнего слоя клеток эритроциты отмывали охлажденным физиологическим раствором (2-3 раза). Для получения плотного осадка эритроцитов с равным числом клеток центрифугировали (640 g, 30 минут).

Содержание гемоглобина определяли по методу И.С. Лугановой, М.Н. Блинова в гемолизате спектрофотометрически при 540 нм в присутствии аммиачного раствора [10]. Концентрацию гемоглобина выражали в г/л гемолизата.

Содержание 2,3 ДФГ определяли неэнзиматическим методом Dyse, Bessman в модификации И.С. Лугановой, М.Н. Блинова (1975) [10]. Результаты выражали в мкмоль/мл плотного осадка эритроцитов. Для определения давления полунасыщения гемоглобина кислородом (P_{50}) использовали спектрометрический метод по Р.А. Павленко, Ю.А. Куденко (1987) [11]. Результаты выражали в мм рт. ст.

Изучение показателей энергетического обмена в эритроцитах и плазме крови проводилось на основании определения следующих показателей.

Активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ) (К.Ф. 1.1.1.49) определяли методом Л. Корнберга в модификации Ю.Л. Захарьина (1967) [12]. Активность фермента выражали в мкмоль НАДФН на 1 г гемоглобина в минуту.

Содержание пировиноградной кислоты определяли по методу Фридемана и Хаугена в модификации П.М. Бабаскина (А.с. СССР № 877436, 1981) [13]. Результаты выражали в мкмоль/г плотного остатка эритроцитов.

Лактат в клетках крови определяли с использованием тест – системы фирмы «Boehringer» Mannheim в среде с pH 9,0, содержащей 650 МЕ/мл лактатдегидрогеназы. Результаты выражали в эритроцитах в мкмоль/г плотного осадка. В плазме определение лактата производили с использова-

нием кассет LAC производства VITROS Chemistry и комплекта калибровочных стандартов на устройстве Chemistry Systems.

Лактатдегидрогеназу (ЛДГ) определяли в плазме крови и в эритроцитах. Плазму отделяли от эритроцитов при 1500 оборотах в течение 30 минут. Эритроциты трижды отмывали пятикратным объемом физиологического раствора, после чего 1,0 мл эритроцитарной взвеси подвергали гемолизу и в гемолизате определяли ЛДГ с использованием стандартных наборов фирмы Лахема (Чехия) для определения активности ЛДГ в крови.

Общеклинические исследования проводились согласно стандарту обследования в соответствии с тяжестью состояния больного.

Результаты исследования обработаны на основе программы MS Excell-2007. Данные таблиц представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение. Сравнение проводилось по критерию Стьюдента, пороговое значение уровня значимости принято за 0,05.

Результаты и обсуждение

Изучение газотранспортной функции крови проводилось параллельно с клиническими показателями, характеризующими тяжесть кровопотери: изменения пульса, артериального давления, состояния кожных покровов, стабильность показателей гемодинамики (в том числе – ортостатические нарушения). Проведено сопоставление этих показателей с такими лабораторными данными, как количество эритроцитов и гемоглобина.

У больных с однократными НК (1 группа) исследование крови производилось однократно (табл. 1). У больных этой группы содержание эритроцитов составило в среднем $3,9 \pm 2,35 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина – $120,8 \pm 85,92$ г/л, лейкоцитов – $5,9 \pm 8,74 \times 10^9$ /л, то есть все показатели были в пределах нормы.

Таблица 1 / Table 1

Изменения показателей общего анализа крови у больных с однократными и рецидивирующими НК среднетяжелой и тяжелой степени ($M \pm SD$)

Changes in the parameters of the clinical blood analysis in patients with single and recurrent nasal bleeding of moderate and severe degree ($M \pm SD$)

Сроки исследования	Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)			Гемоглобин (г/л)		
	1гр (n=54)	2гр (n=44)	3гр (n=22)	1гр (n=54)	2гр (n=44)	3гр (n=22)
1 сутки	$3,9 \pm 2,35$	$4,16 \pm 1,72$	$3,79 \pm 1,31$	$120,8 \pm 85,92$	$130,7 \pm 68,62$	$127,0 \pm 44,46$
2 сутки	—	$3,86 \pm 2,65$	$3,39 \pm 2,34$	—	$120,3 \pm 100,25$	$125,4 \pm 56,05$
3 сутки	—	$4,15 \pm 3,18$	$3,39 \pm 2,58$	—	$120,8 \pm 86,99$	$93,3 \pm 135,21$
4 сутки	—	—	$3,29 \pm 2,81$	—	—	$106,8 \pm 108,34$
5 сутки	—	—	$3,29 \pm 3,71$	—	—	$105 \pm 105,10$
6 сутки	—	—	$2,8 \pm 2,62$	—	—	$94 \pm 102,66$
7 сутки	—	—	$3,0 \pm 3,05$	—	—	$96 \pm 165,18$

Показатели кислородтранспортной функции эритроцитов у больных с НК ($M \pm SD$)

Группы обследуемых	Показатели			
	P_{50} мм рт. ст.	2,3-ДФГ мкмоль/мл	Гемоглобин г/л	Эритроциты $10^{12}/л$
Контроль (n=20)	28,6 $\pm$ 9,83	5,2 $\pm$ 0,40	146,2 $\pm$ 12,07	4,82 $\pm$ 0,36
1 группа (n=30)	30,7 $\pm$ 6,56	7,8 $\pm$ 3,83* p=0,0011	149,7 $\pm$ 13,13	4,70 $\pm$ 0,33
2 группа (n=30)	23,6 $\pm$ 7,66* p=0,0213	10,8 $\pm$ 7,66* p=0,0331	137,5 $\pm$ 13,128* p=0,0119	4,89 $\pm$ 0,38
3 группа (n=22)	35,3 $\pm$ 10,41* p=0,0103	3,8 $\pm$ p=0,0085	120,1 $\pm$ 9,38* p=0,010	3,85 $\pm$ 0,42

Примечание: * – обозначены статистически значимые отличия от нормы, $p \leq 0,05$.

Больным с рецидивирующими НК, состояние которых было расценено как средней степени тяжести (2 группа), исследование проводилось в 1, 2 и 4 сутки с момента поступления в стационар. Больным с рецидивирующими НК, состояние которых было оценено как тяжелое (3 группа), анализ крови производили ежедневно вплоть до стабилизации состояния. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Несмотря на то, что статистически значимых различий в изучаемых показателях не выявлено, просматривается тенденция к снижению содержания эритроцитов и гемоглобина у больных с рецидивирующими НК.

Как следует из приведенной выше таблицы, у больных 2 группы на вторые сутки после кровотечения отмечено уменьшение содержания эритроцитов в среднем на 7%, которое восстанавливалось до нормы на 4 сутки заболевания. Содержание гемоглобина также снижается на 2 сутки после кровотечения.

У больных 3 группы падение содержания эритроцитов отмечается дважды – на 2 и 6 сутки, а гемоглобина – на 3 и 6-7 сутки. По нашему мнению, данные изменения отражают критические сроки адаптации крови к формирующейся гипоксии. У больных с НК различной тяжести на третьи сутки от начала кровотечения была изучена кислородтранспортная функция эритроцитов (табл. 2).

Как показали результаты исследования, у больных 1 группы гипоксическое состояние слабо выражено, так как кровопотеря незначительна и главной причиной гипоксии, очевидно, явилась тампонада носа [14, 15]. Содержание гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови больных этой группы соответствовало норме, на уровне контрольного оставался показатель P_{50} . Изменения отмечались лишь в содержании 2,3-ДФГ – модулятора сродства гемоглобина к кислороду. Его уровень в эритроцитах был выше контроля на 50%. По нашему мнению, эти изменения свидетельствуют о повышении резервных возможностей системы транспорта кислорода и носят компенсаторный характер.

У больных 2 группы с рецидивирующими НК изменения в системе транспорта кислорода более значительные и имеют место во всех изучаемых нами показателях, кроме содержания эритроцитов.

Формирование адаптационно-компенсаторных механизмов проявлялось резким повышением содержания 2,3-ДФГ (более, чем в 2 раза) и снижением на 18% сродства гемоглобина к кислороду (P_{50}). Снижение сродства гемоглобина к кислороду улучшает оксигенацию тканей, а повышение уровня 2,3-ДФГ может свидетельствовать об усилении расщепления глюкозы по пути 2,3-дифосфоглицератного шунта, которое считается наиболее экономичным. Очевидно, подобного рода изменения в эритроцитах не только повышают функциональный потенциал эритроцитов, но и способствуют полноценному обеспечению тканей кислородом, поддержанию клеточного дыхания и не дают возможности развиться окислительному повреждению тканей.

Характер изменений изучаемых показателей в эритроцитах больных 3 группы указывает на угнетение кислородтранспортной функции крови.

У больных этой группы уровень 2,3-ДФГ в эритроцитах снижается на 27%, тогда как сродство гемоглобина к кислороду повышается на 23%, что затрудняет отдачу его тканям. Кроме того, отмечается существенное снижение числа эритроцитов на 6-е сутки кровотечения – падение этого показателя составило 22%. Установленные изменения дают основание предполагать, что количественные механизмы компенсации гипоксии у больных 3 группы находятся в состоянии крайнего напряжения. Одной из причин этого может быть метаболический ацидоз, вызванный нарушениями энергетического и углеводного обмена в клетках крови и тканей, как следствие гипоксии. Между тем, ацидоз крови является одной из причин повышения сродства гемоглобина к кислороду и уменьшению выделения кислорода в ткани, так как увеличивается уровень карбоксигемоглобина в эритроцитах.

Следовательно, у больных 3 группы появляется риск развития некомпенсированной гипоксии

Показатели углеводного обмена в крови больных с носовыми кровотечениями (M±SD)

Indicators of blood carbohydrate metabolism in patients with nosebleeds (M±SD)

Группы обследованных	Показатели								
	Г-6-ФДГ		Лактат		Пируват		ЛДГ		Лактат/пируват
	Плазма ммоль НАДФН2/ мл, мин	Эритроциты ммоль НАДФН2/ мл суспензии мин	Плазма ммоль/л	Эритроциты мкмоль/г Hb	Плазма ммоль/л	Эритроциты мкмоль/г Hb	Плазма мккат/л	Эритроциты мккат/г Hb	Плазма
Контроль (n= 20)	36,12± 19,31	4,05± 2,11	1,3± 0,18	5,87± 0,49	0,11± 0,18	0,41± 0,27	2,12± 0,67	3,0± 0,13	11,02± 4,43
Однократные НК 1 группа (n=30)	41,3± 17,51* p=0,0387	4,8± 0,38	1,07± 0,11	5,61± 0,49	0,117± 0,11	0,40± 0,16	2,83± 0,49* p=0,0072	3,52± 0,15* p=0,0322	9,14± 5,80
Рецидивир. НК 2 группа (n=30)	34,4± 28,01	6,7± 0,27* p=0,0248	1,56± 0,27* p=0,0385	6,22± 0,82* p=0,0460	0,21± 0,27* p=0,0081	0,54± 0,22* p=0,0424	3,06± 0,33 p=0,0047	2,27± 0,16* p=0,0307	7,42± 4,38* p=0,0272
Рецидивир. НК 3 группа (n=22)	28,03± 14,54* p=0,0092	3,4± 0,33* p=0,0372	2,8± 0,28* p=0,0125	8,15± 0,24* p=0,0202	0,24± 0,19* 0,0101	0,45± 0,28* p=0,0404	3,98± 0,09* p=0,0013	5,04± 0,14* p=0,0071	13,33± 5,16* p=0,0312

Примечание: * – обозначены статистически значимые отличия от нормы, $p \leq 0,05$.

из-за снижения функционального потенциала эритроцитов вследствие негативных количественных изменений в системе транспорта кислорода.

На основании этих данных мы предположили, что тяжесть состояния больных с НК определяется устойчивостью организма к гипоксии, которая формируется совокупностью факторов, в том числе и уровнем энергетического метаболизма.

Для подтверждения данного предположения мы провели изучение показателей углеводного метаболизма в эритроцитах и в плазме крови, чтобы оценить по этим показателям глубину гипоксического повреждения тканей.

В таблице 3 приведены результаты исследования активности Г-6-ФДГ – основного фермента, обеспечивающего расщепление глюкозы в эритроцитах, содержания конечных продуктов этого обмена – пирувата и лактата, а также активности ЛДГ – фермента, обеспечивающего обратимое превращение лактата в пировиноградную кислоту. Так как пировиноградная кислота в присутствии кислорода метаболизируется в цикле Кребса, а при его недостатке превращается в лактат, то соотношение лактат/пируват изучали только в плазме крови больных, поскольку цикл Кребса в эритроцитах редуцирован.

В крови больных с однократными НК изменения были отмечены только в плазме и не затрагивали эритроциты. У больных этой группы актив-

ность Г-6-ФДГ была выше контрольных значений на 13% и ЛДГ – на 33%.

Однонаправленное изменение активности обоих ферментов углеводного метаболизма обеспечивает сохранение равновесия между анаэробным и аэробным гликолизом в тканях. Подтверждением этому служит сохранение отношений лактат/пируват в плазме крови больных 1 группы на уровне контрольных величин. Это обстоятельство позволяет считать, что изменения в углеводном обмене отражают адаптационные механизмы, направленные на поддержание гомеостаза и сохранение кислородтранспортной функции эритроцитов.

У больных 2 группы с рецидивирующими НК были установлены изменения изучаемых показателей, которые позволяют говорить о напряжении процессов катаболизма глюкозы в эритроцитах. Это, прежде всего, повышение активности Г-6-ФДГ в эритроцитах на 65% и снижение активности ЛДГ на 25%. Разнонаправленные изменения активности этих ферментов привели к накоплению лактата и пирувата, содержание которых выше контрольных значений на 17% и 31% соответственно. Следовательно, степень кислородной недостаточности такова, что в эритроцитах формируются компенсаторные процессы углеводного метаболизма. Очевидно, у больных 2 группы сдвиг катаболизма глюкозы идет за счет усиления 2,3-дифосфоглицератного шунта, что

подтверждается описанным выше повышением уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах у больных данной группы. По-видимому, напряжение углеводного метаболизма в эритроцитах отражает формирование адаптационно-компенсаторных механизмов, направленных на сохранение газотранспортной функции эритроцитов в условиях сформировавшейся гипоксии.

Очевидно, изменения в эритроцитах у больных 2 группы в значительной мере предупреждают развитие гипоксических нарушений в тканях. В плазме крови этих больных активность Г-6-ФДГ не отличается от показателей контрольной группы, а активность ЛДГ снизилась на 15%. Такие изменения активности ферментов привели к повышению содержания молочной кислоты и пировиноградной кислоты (ПВК) в плазме крови на 20% и 77% соответственно по сравнению с контролем, что указывает на усиление аэробного расщепления глюкозы, обеспечивающего клетку большим количеством энергии, необходимой для поддержания гомеостаза.

У больных 3 группы изменения изучаемых показателей указывают на угнетение механизмов компенсации. Так, в эритроцитах отмечалось снижение активности Г-6-ФДГ на 17%, накопление лактата выше контрольного уровня на 60% и ПВК на 19%.

Изучение углеводного обмена в плазме показало, что гипоксия привела к сдвигу в сторону анаэробного гликолиза, что энергетически невыгодно для тканей. Установлено снижение активности Г-6-ФДГ на 33%, и активности ЛДГ на 33%, что также указывает на неэффективное течение катаболизма глюкозы в тканях, приводящее к энергодефициту. В плазме крови выявлено резкое повышение лактата (более чем в два раза по сравнению с контролем) и пирувата – на 77%. В соотношении лактат/пируват отмечается сдвиг в сторону преобладания лактата (на 20%), что расценивается как признак метаболического ацидоза крови.

Установленные нами изменения углеводного обмена в эритроцитах и плазме крови больных рецидивирующими НК с тяжелым течением заболевания дают основание предполагать наличие срыва компенсаторных механизмов, что проявляется в снижении энергетического резерва клеток и нарушении состояния мембран эритроцитов. Таким образом, повышение сродства гемоглобина к кислороду, метаболический ацидоз и энергетический дефицит являются биохимическими маркерами срыва механизмов компенсации при гипоксии, вызванной рецидивирующими НК, и могут служить основанием для проведения мероприятий интенсивной терапии.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что тяжесть состояния больных с НК определяется не только количественными потерями эритроцитов и гемоглобина, но и адаптационными возможностями организма, определяющими

его устойчивость к гипоксии. Ведущим звеном в патогенезе нарушения газотранспортной функции крови у больных с НК является метаболический ацидоз, развивающийся как следствие тканевой гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гаджимирзаев Г.А., Тулкин В.Н., Гаджимирзаев Р.Г. Носовые кровотечения. Аналитический обзор и собственный опыт. *Рос. оториноларингология*. 2014; 72(5): 96-110. [Gadzhimirzaev G.A., Tulkin V.N., Gadzhimirzaev R.G. Nosovye krvotечения. Analiticheskiy obzor i sobstvennyy opyt. *Ros. Otorinolaringologiya*. 2014; 72(5): 96-110. (In Russ., English abstract)].
2. Бойко Н.В., Батуева В.А. Носовое кровотечение из посттравматической аневризмы внутренней сонной артерии. *Рос. ринология*. 2016; 24(2): 30-34. [Boiko N.V., Batueva V.A. Nosovoe krvotечение iz posttravmaticheskoy anevrizmy vnutrennej sonnoy arterii. *Ros. rinologiya*. 2016; 24(2): 30-34. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosrino201624130-34].
3. 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., Shatohin YU.V., Bykova V.V. Patogeneticheskoe lechenie recidiviruyushchih nosovykh krvotечений na fone gipertonicheskoy bolezni. *Ros. rinologiya*. 2007; 2: 58. (In Russ., English abstract)].
4. Бойко Н.В., Шатохин Ю.В. Патогенез носовых кровотечений у больных с артериальной гипертензией. *Вестник оторинолар.* 2015; 80(5): 41-45. [Boiko N.V., Shatohin YU.V. Patogenez nosovykh krvotечений u bol'nykh s arterial'noy gipertenziej. *Vestnik otorinol.* 2015; 80(5): 41-45. (In Russ., English abstract)].
5. Бойко Н.В., Колмакова Т.С., Быкова В.В. Биохимические показатели компенсации постгеморрагической анемии у больных с носовыми кровотечениями. *Вестник оторинолар.* 2010; 4: 13-16. [Boiko N.V., Kolmakova T.S., Bykova V.V. Biohimicheskie pokazateli kompensatsii postgemorragicheskoy anemii u bol'nykh s nosovymi krvotечениями. *Vestnik otorinol.* 2010; 4: 13-16. (In Russ., English abstract)].
6. Дибирова Т.А., Магомедов М.М., Виноградов В.Л., Горгидзе Л.А., Васильев С.А. Особенности системы гемостаза у больных с рецидивирующими с рецидивирующими носовыми кровотечениями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 54(2): 31-38. [Dibirova T.A., Magomedov M.M., Vinogradov V.L., Gorgidze L.A., Vasil'ev S.A. Osobennosti sistemy gemostaza u bol'nykh s recidiviruyushchimi s recidiviruyushchimi nosovymi krvotечениями. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2013; 54(2): 31-38. (In Russ., English abstract)].
7. Саливончик Е.И., Яцкова О.В., Саливончик Д.П. Особенности носовых кровотечений у пациентов кардиологического профиля. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2014; 16(3): 73-82. [Salivonchik E.I., Yackova O.V., Salivonchik D.P. Osobennosti nosovykh krvotечений u pacientov kardiologicheskogo profilya. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 16(3): 73-82. (In Russ., English abstract)].
8. Магомедов М.М., Дибирова Т.А. Носовое кровотечение. Возможности клинко-лабораторной диагностики и лечения. *Вестник оториноларингологии*. 2011; 3: 73-79. [Magomedov M.M., Dibirova T.A. Nosovoe krvotечение. Vozmozhnosti kliniko-laboratornoj diagnostiki i lecheniya. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011; 3: 73-79. (In Russ., English abstract)].
9. Извин А.И. Носовые кровотечения: современные воз-

возможности клинико-лабораторной диагностики и лечения. *Университетская медицина Урала*. 2016; 2(4): 50-53. [Izvin A.I. Nosovye krvotecheniya: sovremennye vozmozhnosti kliniko-laboratornoj diagnostiki i lecheniya. *Universitetskaya medicina Urala*. 2016; 2(4): S. 50-53. (In Russ)].

10. Луганова И.С., Блинов М.Н. Определение 2,3-дифосфоглицерата и АТФ в эритроцитах больных лейкозом. *Лаб. дело*. 1975; 11: 652-654. [Luganova I.S., Blinov M.N. Opredelenie 2,3 difosfoglicerata i ATF v ehritrocitah bol'nyh lejkozom. *Lab. delo*. 1975; 11: 652-654. (In Russ)].

11. Павленко Р.А., Куденко Ю.А. Простой спектрофотометрический метод определения Р50 гемоглобина. *Лаб. дело*. 1987; 10: 777-780 [Pavlenko R.A., Kudenko YU.A. Prostoj spektrofotometricheskij metod opredeleniya R50 gemoglobina. *Lab. delo*. 1987; 10: 777-780. (In Russ)].

12. Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и 6-фосфат-глюконат-дегидрогеназы. *Лаб. дело*. 1967; 6: 327-330. [Zahar'in YU.L. Metod opredeleniya aktivnosti glyukozo-6-fosfat-degidrogenazy i 6-fosfat-glyu-

konat-degidrogenazy. *Lab. delo*. 1967; 6: 327-330. (In Russ)].

13. Бабаскин М.П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови. – А.с. № 877436.1981. Бюлл. № 40. [Babaskin M.P. Sposob opredeleniya pirovinogradnoj kisloty v krovi. – A.s. № 877436.1981. Byull. № 40. (In Russ)].

14. Волков А.Г., Бойко Н.В., Быкова В.В., Жданов В.Г. Совершенствование способов остановки носового кровотечения. *Вестник оторинолар.* 2010; 4: 9-12. [Volkov A.G., Boiko N.V., Bykova V.V., Zhdanov V.G. Sovershenstvovanie sposobov ostankovki nosovogo krvotecheniya. *Vestnik otorinolar.* 2010; 4: 9-12. (In Russ., English abstract)].

15. 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. Metody ostankovki nosovykh krvotechenij. *Ros. rinologiya*. 2012; 20(3): 24-30. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 08.09.2017

Принята в печать / Accepted 26.10. 2017

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

Контактная информация: Колмакова Татьяна Сергеевна; тел.: 8(863) 201-44-05, +7 (903) 470-28-63; e-mail: tat_kolmakova@mail.ru; Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Corresponding author: Tatiana S. Kolmakova; tel.: 8(863) 201-44-05, +7 (903) 470-28-63; e-mail: tat_kolmakova@mail.ru; 29, Nakhichevanskiy str., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

А. Я. КОРОВИН, С. Б. БАЗЛОВ, М. Б. АНДРЕЕВА, В. В. НАРСИЯ, Н. А. ТРИФАНОВ

ПРОЯВЛЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение динамики синдрома внутрибрюшной гипертензии и ишемического реперфузионного синдрома, обуславливающих абдоминальный сепсис у больных с распространённым перитонитом.

Материал и методы. Изучено течение заболевания у 136 больных с распространённым гнойным перитонитом. Выделено 4 группы пациентов по уровню внутрибрюшной гипертензии. Ретроспективная оценка тяжести течения инфекции проводилась в соответствии с базовыми позициями «Sepsis-3». Внутрибрюшное давление контролировалось системой Uno Meter Abdo Pressure® Kit. Уровень лактата в периферической крови определялся хроматографическим методом.

Результаты. В 3 и 4 группах (n=74), абдоминальный сепсис был у 47 пациентов, у 27 пациентов был септический шок. Внутрибрюшная гипертензия снижалась у 29 пациентов назоинтестинальной интубацией, у 45 пациентов декомпрессионной лапаротомией. Ишемический реперфузионный синдром развился в 58,6% и в 48,9% случаев соответственно. Динамика уровня лактата крови и органной недостаточности была более продуктивна у больных с лапаротомией. Летальность составила 17,2% и 15,6% соответственно.

Заключение. Тяжесть реперфузионных нарушений при перитоните зависит от степени выраженности внутрибрюшной гипертензии и внутрикишечной гипертензии, сроков их существования, способа и скорости декомпрессии брюшной полости и кишечника. Прогрессирование абдоминального сепсиса и отрицательная динамика синдрома «ишемии-реперфузии» в послеоперационном периоде у больных с распространённым перитонитом увеличивает летальность.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, распространённый перитонит, абдоминальный компартмент-синдром, ишемический реперфузионный синдром

Для цитирования: Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б. и др. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространённым перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 78-83. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-78-83

For citation: Korovin A.Ja., Bazlov S.B., Andreeva M.B., Narsiya V.V., Trifanov N.A. Manifeststions of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 78-83. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-78-83

A. JA. KOROVIN, S. B. BAZLOV, M. B. ANDREEVA, V. V. NARSIYA, N. A. TRIFANOV

MANIFESTATIONS OF ABDOMINAL SEPSIS IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS

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 study of the dynamics of the syndrome of intraperitoneal hypertension and ischemic reperfusion syndrome, which cause abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis.

Materials and methods. The course of the disease was studied in 136 patients suffering from diffuse purulent peritonitis. Four groups of patients were identified according to the level of intra-abdominal hypertension (WSACS). A retrospective assessment of the severity of the infection was carried out in accordance with the basic positions of "Sepsis-3". The intra-abdominal pressure was monitored by the Uno Meter Abdo Pressure® Kit. The level of lactate in peripheral blood was evaluated by chromatographic method.

Results. In groups 3 and 4 (n=74), abdominal sepsis was in 47 patients, in 27 patients there was a septic shock. Intra-abdominal hypertension was reduced in 29 patients by naso-intestinal intubation, in 45 patients – by decompression laparostomy. Ischemic reperfusion syndrome developed in 58.6% and in 48.9% of cases, respectively. The dynamics of

blood lactate and organ failure was more productive in patients with laparostomy. Mortality rate was 17.2% and 15.6%, respectively.

Conclusions. The severity of reperfusion disorders in peritonitis depends on the severity of intra-peritoneal hypertension and intra-intestinal hypertension, the timing of their existence, the way and speed of decompression of the abdominal cavity and intestines. Progression of abdominal sepsis and negative dynamics of the reperfusional disorders syndrome in the postoperative period in patients with diffuse peritonitis increases lethality.

Keywords: abdominal sepsis, diffuse peritonitis, abdominal compartment syndrome, ischemic reperfusion syndrome

Введение

Несмотря на появление современных хирургических технологий и успехи фармакотерапии, лечение больных с вторичным распространенным гнойным перитонитом (ВРГП) остается актуальной проблемой хирургии [1, 2]. В последнее время большое значение при распространенном перитоните придается абдоминальному компартмент-синдрому (АКС) и его составляющим – внутрибрюшной (ВБГ) и внутрипросветной кишечной гипертензии (ВПКГ), являющихся предикторами полиорганной дисфункции (ПОД) и развития генерализованной абдоминальной инфекции (АС) [3, 4, 5, 6]. Снижение внутрибрюшного давления (ВБД) способствует регрессии нарушений, но сопровождается ишемическим реперфузионным синдромом (СИР), при котором восстановление микрогемодинамики в стенке кишки способствует увеличению периода нарушения функции кишечника и транслокации инфекции в общий кровоток [7, 8]. Патогенетический подход к терапии ВРГП подразумевает профилактику и минимизацию органных повреждений при СИР. Тем не менее, недостаточно исследований, посвященных взаимосвязи АКС с выраженностью СИР и развитием АС [9, 10].

Цель исследования: изучить динамику синдрома внутрибрюшной гипертензии и ишемического реперфузионного синдрома как патофизиологических процессов, обуславливающих детерминированный абдоминальный сепсис у больных с вторичным распространённым гнойным перитонитом.

Материалы и методы

В исследование включены 136 больных, у которых изучено течение ВРГП. Средний возраст пациентов составил $46,9 \pm 6,7$ года. Ретроспективная оценка тяжести течения инфекции у пациентов с ВРГП проводилась в соответствии с базовыми позициями «Sepsis-3» [11], а именно: 1) шкала qSOFA (изменение сознания, систолическое АД ≤ 100 мм Hg, частота дыхания > 22 /мин.) – возможно (Sp.) сепсис; 2) органная дисфункция (ПОД) – острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA ≥ 2 вследствие инфекции; 3) септический шок (сепсис + ПОД) на фоне сохраняющейся гипотензии, требующей введения вазопрессоров для поддержания АД ср. ≥ 65 мм Hg, уровня лактата $> 0,249$ мг/л (индикатор тяжести течения инфекции), на фоне адекватной инфузионной терапии. Оценка состояния пациентов и изменчивости течения

интраабдоминальной инфекции проводилась по Мангеймскому индексу перитонита (МИП) и шкале APACHE II. Степень тяжести ПОД и эффективность её лечения в интервале, оценивались по интегральным показателям шкалы SOFA. Динамика показателей ВБД определялась опосредовано с помощью системы Uno Meter Abdo Pressure® Kit (мм Hg). В качестве маркера развития СИР и АС использовали показатели концентрации лактата (ЛКТ) в плазме периферической крови, которые определяли методом высокоточной капельной хроматографии с применением системы капиллярного электрофореза «Капель 104 РТ». Для сравнения результатов определена концентрация ЛКТ в плазме периферической крови у 10 здоровых добровольцев, которая составила $0,12 \pm 0,03$ мг/мл (норма).

Для статистической обработки данных исследования использовались методы вариационной статистики. Характер распределения определялся на основании критерия нормальности Шапиро-Уилкса относительно уровня значимости $\alpha=0,05$. Для количественных параметров установлено нормальное распределение исследуемых величин. Определяли среднюю арифметическую величину (M), величину средней ошибки (m). Статистическую значимость выявленных отличий в группах (p) по данным параметрам вычисляли с использованием критерия Стьюдента. Для параметров, измеренных в номинальной шкале статистическую значимость выявленных отличий в группах (p) вычисляли с применением двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10 (Statsoft).

Результаты и обсуждение

В структуре этиологии ВРГП, преобладали прободная язва двенадцатиперстной кишки – 32 (23,5%) пациента и острая кишечная непроходимость – 27 (19,9%) больных (рис. 1).

Вентральные грыжи с ущемлением внутренних органов, панкреонекроз и перфорации толстой кишки явились причинами ВРГП соответственно в 15 (11,1%), 18 (13,2%) и 14 (10,3%) наблюдениях. Более редкими причинами ВРГП явились острый аппендицит – 13 (9,5%), абдоминальная травма – 6 (4,4%), тромбоз мезентериальных сосудов – 6 (4,4%) и перфорации тонкой кишки 5 (3,7%) наблюдений. Повышение показателей ВБД на момент операции выявлено у всех пациентов,

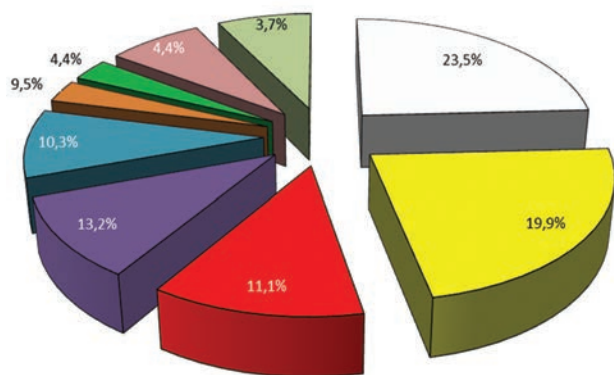


Рис. 1. Этиология перитонита у обследованных больных (n=136). Стратификация в тексте.

Fig. 1. The etiology of peritonitis in patients (n=136). Stratification in the text.

которые были разделены на группы по степени выраженности ВБГ (табл. 1), согласно классификации Всемирного общества по синдрому абдоминальной гипертензии (WSACS).

Распределение пациентов в группах представлено следующим образом: первая группа 23 (16,9%) пациента с 1 степенью ВБГ и легкой степенью СИР, вторая группа 39 (28,7%) больных со

2 степенью ВБГ и средней степенью СИР, третья группа 47 (34,6%) пациентов с 3 степенью ВБГ и тяжелой степенью СИР, четвертая группа с 4 степенью ВБГ и крайне тяжелой степенью СИР – 27 (19,8%) больных. По мере нарастания ВБГ прогрессировали висцеральные нарушения кровообращения, что связано с последующим восстановлением перфузии внутренних органов и тяжелыми изменениями метаболизма, от легкой до крайне тяжелой степени СИР. Во второй группе пациентов, показатели шкалы qSOFA указывали на присутствие генерализованного инфекционного процесса, однако это не означало перспективы констатации сепсиса после операции (табл. 2).

Показатели интегральных шкал APACHE II, SOFA, МИП отражали четкую зависимость между тяжестью течения интраабдоминальной инфекции и степенью выраженности ВБГ. АКБ был выраженным в случаях тонкокишечной непроходимости, толстокишечных перфораций, панкреонекроза и мезентериального тромбоза.

Показатели концентрации ЛКТ в плазме крови имели тенденцию к росту, параллельно прогрессированию ВБГ. При ВБГ первых двух степеней

Таблица 1 / Table 1

Сопоставление степеней выраженности внутрибрюшной гипертензии, проявлений интраабдоминальной инфекции и степени тяжести синдрома ишемии-реперфузии

A comparison of the degree of severity of intra-abdominal hypertension, intra-abdominal manifestations of infection and the severity of the ischemic reperfusion syndrome

Показатель	Степени внутрибрюшной гипертензии (WSACS) (n=136)			
	I (n=23)	II (n=39)	III (n=47)	IV (n=27)
		Sp. сепсис qSOFA	Сепсис SOFA	Септический шок
Внутрибрюшное давление (mm Hg)	11,2±0,4	18,6±0,6	27,6±1,4	37,9±1,2
Степень синдрома ишемии-реперфузии	лёгкая	средняя	тяжёлая	крайне тяжёлая

Таблица 2 / Table 2

Показатели интегральных шкал и концентрация лактата плазмы крови в зависимости от степени внутрибрюшной гипертензии до операции

Indicators of integral scales and the lactate concentration in plasma of the blood depending on the extent of intra-abdominal hypertension before surgery

Показатели	Степени внутрибрюшной гипертензии (WSACS) (n=136)			
	I (n=23)	II (n=39)	III (n=47)	IV (n=27)
			Сепсис	Септический шок
APACHE II (баллы)	12,8±0,4	13,6±0,4	16,3±0,4*	18,9±0,6*
Мангеймский индекс перитонита (баллы)	9,7±0,3	21,1±0,3	25,2±0,8*	26,4±0,7*
SOFA (баллы)	3,2±0,1	3,2±0,1	3,8±0,2*	4,3±0,1*
Внутрибрюшное давление (mm Hg)	11,2±0,4	18,6±0,6	27,6±1,4*	37,9±1,2*
Лактат плазмы крови (мг/л)	0,246±0,05	0,249±0,04	0,363±0,06*	0,423±0,07*

Примечание: * – различия показателей между группами p<0,05.

комплекс декомпрессионных процедур имел поливалентную структуру, направленную на сдерживание прогрессирования СИР легкой и средней степени. С этой целью в лечебный комплекс были включены длительный эпидуральный блок (симпатическая медикаментозная «денервация» и преобладание парасимпатического тонуса), продлённая искусственная вентиляция легких (адекватная оксигенация мезентериального русла), средства борьбы с оксидативным стрессом клеток слизистой оболочки кишки (поддержка эффективной микроциркуляции), декомпрессия брюшной полости ограничивалась назогастральным дренированием. В первой и второй группах больных до и после операции различия показателей уровня ЛКТ в плазме крови недостоверны. Ближайший послеоперационный период сопровождался повышением ВБД до 30% от исходного, что объяснялось воспалительными изменениями париетальной и висцеральной брюшины, дисфункцией кишечника и ВКГ. В последующем показатели ВБД, к шестым суткам после операции, равномерно убывали до нормы. Пиковое повышение концентрации ЛКТ плазмы, максимально до $0,36 \pm 0,03$ мг/л, соответствовало вторым суткам после операции и сопровождалось проявлениями эндотоксикоза (рис. 2).

Интегральная оценка показателей тяжести состояния больных показала по шкале APACHE II и шкале SOFA максимально $14,7 \pm 0,4$ баллов и $3,4 \pm 0,2$ балла соответственно. В первых двух группах больных ВРГП не имелось прямых указаний о присутствии АКС и ПОД, но по показателям шкал APACHE II и SOFA вероятность развития АС в последующем становилась вполне реальной. Только у трёх пациентов на фоне длительной кишечной дисфункции и ВПКГ имели место проявления органной недостаточности.

В третьей и четвёртой группах пациентов операции завершались процедурами, направленными на декомпрессию брюшной полости и кишечника.

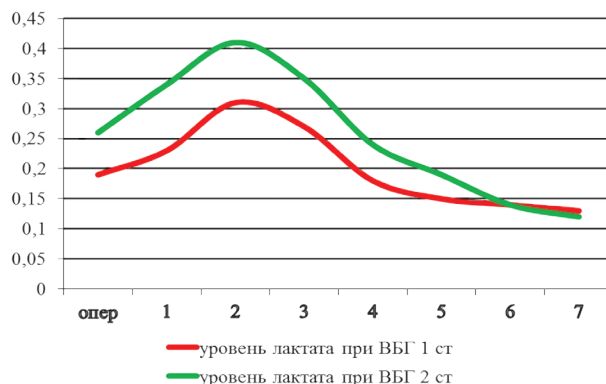


Рис. 2. Динамика уровня лактата плазмы крови у больных с 1-2 степенью внутрибрюшной гипертензии.

Fig. 2. Dynamics of lactate level in blood plasma in patients with 1-2 degree of intra-abdominal hypertension.

В 29 случаях во время операции и/или реоперации производилась назоинтестинальная интубация (НИИ), а у 45 больных выполнялось временное закрытие операционной раны кожными швами. Показанием для выполнения декомпрессионной лапаростомии считали наличие показателя МИП ≥ 19 (рис. 3).

При наличии НИИ, наблюдалось интенсивное снижение показателей ВБД в первые двое суток после операции. Декомпрессионная лапаростомия сопровождалась более пологим плато снижения ВБД в срок до трёх суток после операции. При быстром снижении ВБГ и ВПКГ с использованием НИИ течение патологии сопровождалось СИР в 58,6% случаев. При использовании декомпрессионной лапаростомии и плавном снижении ВБД и ВПКГ проявления СИР наблюдались только у 48,9% пациентов. Констатировано с одной стороны, различие показателей ЛКТ плазмы крови в зависимости от методологии лечения АКС, с другой, – значения маркера генерализованной инфекции соответствовали существованию АС и септического шока, в условиях СИР, в третьей и четвёртой группах больных соответственно. У пациентов

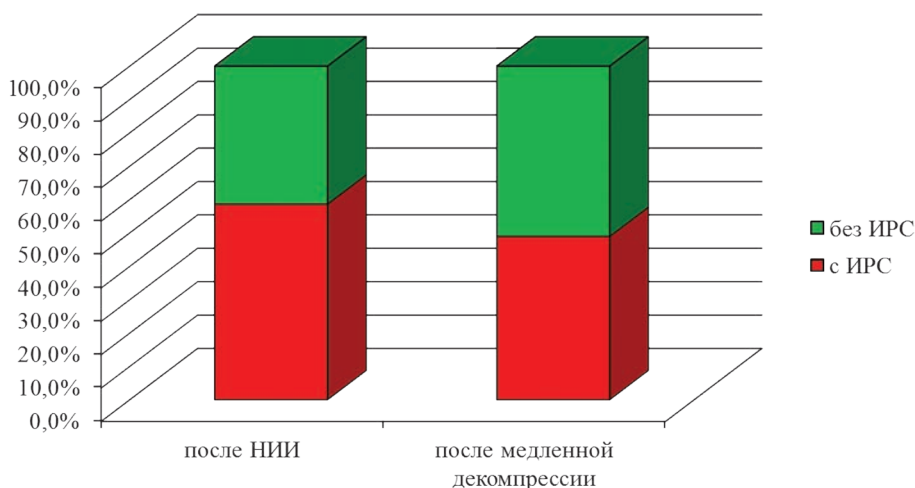


Рис. 3. Частота развития синдрома ишемии-реперфузии в группах пациентов после назоинтестинальной интубации и после медленной декомпрессии брюшной полости (лапаростомия).

Fig. 3. The incidence of the ischemic reperfusion syndrome in groups of patients after nasointestinal intubation, and after a slow decompression of the abdominal cavity (laparostomy).

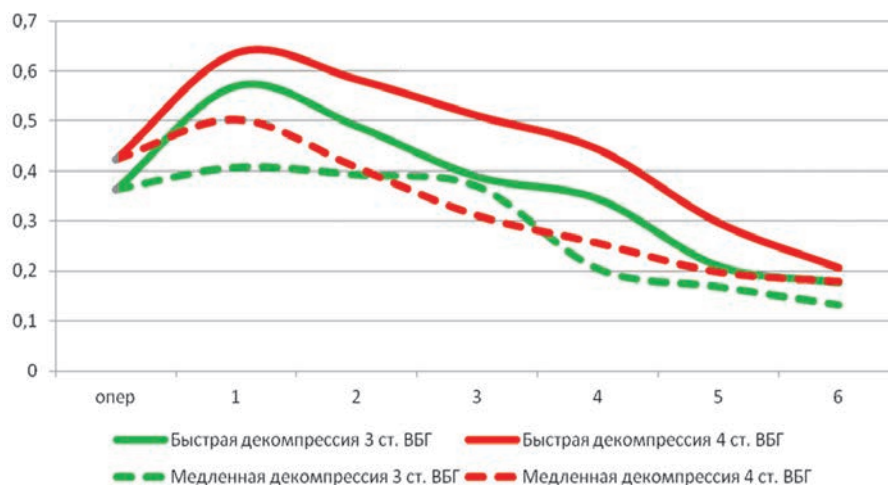


Рис. 4. Динамика концентрации лактата плазмы крови (мг/л) при разных способах декомпрессии у больных с 3 и 4 степенями внутрибрюшной гипертензии.

Fig. 4. Dynamics of lactate concentration in blood plasma (mg/l) with the different methods of decompression in patients with 3 and 4 degrees of intra-abdominal hypertension.

($n=29$) с НИИ интенсивность снижения ВБД сопровождалась сравнительно высоким уровнем ЛКТ плазмы крови. Связано это с травматичностью самой манипуляции НИИ для кишечной стенки, что делает её более лояльной для транслокации кишечной микрофлоры и токсинов в общий кровоток. С другой стороны, это же обстоятельство пролонгирует ишемическую фазу СИР, что, в конечном счёте, способствует нарастанию тяжести СИР и появлению признаков АС. Быстрая декомпрессия брюшной полости при третьей и четвёртой степенях ВБГ обеспечивала резкое возрастание уровня ЛКТ плазмы крови и манифестацию ПОД во всех случаях (рис. 4).

В третьей группе наблюдений с тяжёлым СИР ($n=47$) для снижения ВПКГ и ВБГ применялась НИИ ($n=12$) и декомпрессионная лапаростомия ($n=18$). В четвёртой группе больных ВРГП с крайне тяжёлым СИР ($n=27$) декомпрессионная лапаростомия применена во всех случаях, в сочетании с НИИ ($n=17$). В 17 случаях с НИИ в четвёртой группе пациентов течение септического шока сопровождалось крайне тяжёлым СИР, летальность составила 17,2% (5 из 29 пациентов). Септический шок явился следствием крайне тяжёлого СИР и у 27 пациентов с декомпрессионной лапаростомией четвёртой группы, с летальностью 15,6% (7 из 45 больных).

Заключение

У больных с вторичным распространённым гнойным перитонитом и абдоминальным компартмент-синдромом, по мере снижения внутрибрюшной гипертензии, возникают проявления синдрома «ишемии-реперфузии». Тяжесть реперфузионных повреждений зависит от степени выраженности внутрибрюшной гипертензии и внутрипросветной кишечной гипертензии, сроков их существования, способа и скорости декомпрессии брюшной полости и кишечника. Кон-

статирована зависимость между повышением уровня лактата плазмы периферической крови и видом декомпрессии брюшной полости. Быстрое снижение внутрибрюшного давления, при использовании назо-интестинальной интубации, приводит к выраженному нарастанию пикового уровня лактата периферической крови и сопровождается появлением признаков полиорганной дисфункции и септического шока во всех случаях. При максимально выраженной внутрибрюшной гипертензии и внутрипросветной кишечной гипертензии, консервативные мероприятия, дополненные декомпрессионной лапаростомией между программными санациями брюшной полости или экстренной релапаротомией, способствовали плавной декомпрессии брюшной полости в течение 2-3 суток после операции и сопровождались более пологим плато снижения внутрибрюшного давления и уровня лактата плазмы. Подобный подход к комплексному лечению крайне тяжёлого синдрома «ишемии-реперфузии» позволяет снизить летальность при абдоминальном сепсисе и септическом шоке до 15,6%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдошенко А.Л. *Перитонит*. Москва: Гэотар-мед, 2002. 240 с. [Gostishchev V.K., Sazhin V.P., Avdoshenko A.L. *Peritonitis*. Moscow: Geotar-med, 2002. 240 p. (In Russ.)].
2. Косинцев В.А. Влияние новой патогенетически обоснованной схемы комплексного лечения распространённого гнойного перитонита на течение воспалительного процесса. *Хирургия*. 2012; 8: 69-73. [Kosinets V.A. Influence of a new pathogenetically grounded scheme of complex treatment of a common purulent peritonitis on the course of the inflammatory process. *Surgery*. 2012; 8: 69-73. (In Russ.)].
3. Абакумов М.М., Смоляр А.Н. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике (обзор литературы). *Хирургия*. 2003; 12: 66-72. [Abakumov M.M., Smolyar A.N. The significance of the syndrome of high intra-ab-

dominal pressure in surgical practice (review of the literature). *Surgery*. 2003; 12: 66-72. (In Russ., English abstract)].

4. Сажин В.П., Авдошенко А.Л., Юрищев В.А. Современные тенденции хирургического лечения перитонита. *Хирургия*. 2007; 1: 36-39. [Sazhin V.P., Avdoshenko A.L., Yurishchev V.A. Modern tendencies of surgical treatment of peritonitis. *Surgery*. 2007; 11: 36-39. (In Russ., English abstract)].

5. Фаязов Р.Р., Тимербулатов Ш.В., Сибеев В.М. Ишемические реперфузионные нарушения при синдроме интраабдоминальной гипертензии. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2011; 2: 48-56. [Fayazov R.R., Timerbulatov Sh.V., Sibeev V.M. Ischemic reperfusion disorders in intra-abdominal hypertension syndrome. *Clinical and Experimental Surgery*. 2011; 2: 48-56. (In Russ., English abstract)].

6. Chatham M.L., White M.W., Sagraves S.G. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma*. 2000; 49: 621-626.

7. Ravishankar N., Hunter J. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 763-766.

8. Malbrain M.L. *Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension*. In: Vincent J.L., (eds). *Yearbook of intensive care and Emergency Medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag. 2002: 792-814.

9. Маскин С.С., Гольбрайх В.А., Дербенцева Т.В., Карсанов

А.М. Программные и экстренные релапаротомии в лечении распространённого перитонита. *Вестник ВолГМУ*. 2012; 4: 105-107. [Maskin S.S., Holbreich V.A., Derbentseva T.V., Karsanov A.M. Program and emergency relaparotomy in the treatment of widespread peritonitis. *Vestnik VolgSMU*. 2012; 4: 105-107. (In Russ., English abstract)].

10. Ремизов С.И., Ремизов И.В., Савченко Ю.П. и др. Влияние метода восходящего газожидкостного потока на развитие абдоминального компартмент-синдрома в лечении распространённого перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 5: 106-108. [Remizov S.I., Remizov I.V., Savchenko Yu.P., Karipidi G.K., Manuilov A.M. Influence of the method of the ascending gas-liquid flow on the development of abdominal compaction syndrome in the treatment of widespread peritonitis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015; 154 5: 106-108. (In Russ., English abstract)].

11. Mervyn Singer, MD, FRCP, Clifford S. Deutschman, MD, MS, Christopher Warren Seymour, MD, MSc, Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM, Djillali Annane, MD, PhD, Michael Bauer, MD, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama. 2016.0287.

Поступила / Received 30.09.2017

Принята в печать / Accepted 02.11.2017

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

Контактная информация: Коровин Александр Яковлевич; тел.: +79882446944; e-mail: kuman52@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Alexander Ja. Korovin; tel.: +79882446944; e-mail: kuman52@mail.ru; Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. На основании расчета коэффициента эффективности кесарева сечения (КЭКС) провести анализ эффективности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях Краснодарского края.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное исследование, включающее 47 родовспомогательных учреждений Краснодарского края за 2016 год (количество родов, процент оперативной активности, перинатальная смертность). Произведен расчет коэффициента эффективности кесарева сечения по каждому из данных акушерских стационаров.

Результаты. Сравнительный анализ коэффициента эффективности кесарева сечения выявил высокий КЭКС в целом по Краснодарскому краю (в среднем $8,5 \pm 0,9$, $p > 0,05$). При этом «плохому» коэффициенту (КЭКС ниже 1,0) отвечало 9 учреждений здравоохранения Краснодарского края (19,1%), «удовлетворительному» (КЭКС 1,0-1,5) – 12 роддомов и «отличному» (КЭКС 2,0 и выше) – 26 роддомов.

Заключение. Эффективность абдоминального родоразрешения в Краснодарском крае находится на высоком уровне. Необходим детальный индивидуализированный разбор показаний к проведенным оперативным родам в некоторых учреждениях здравоохранения региона. Наиболее эффективным представляется создание диагностических коэффициентов факторов риска абдоминального родоразрешения, оптимизация маршрутизации беременных с осложнениями гестации, экстрагенитальной патологией, преждевременными родами в стационары III уровня, а также переход всех родовспомогательных учреждений края на единую классификацию M.S. Robson, что позволит не только дать более полный анализ показаний к операции кесарево сечение, но и выявить пути снижения данного показателя по каждому отдельному акушерскому стационару.

Ключевые слова: кесарево сечение, перинатальная смертность, коэффициент эффективности кесарева сечения

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустян М.В., Абушкевич В.Г. Анализ эффективности абдоминального родоразрешения в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 84-89. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-84-89

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Galustyan M.V., Abushkevich V.G. Efficacy analysis of abdominal birth in Krasnodar krai. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 84-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-84-89

I. I. KUTSENKO, I. O. BOROVIKOV, M. V. GALUSTYAN, V. G. ABUSHKEVICH

EFFICACY ANALYSIS OF ABDOMINAL BIRTH IN KRASNODAR KRAI

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 perform the efficacy analysis of abdominal birth in maternity hospitals in Krasnodar Krai based on the ratio of efficiency of caesarean section (RECS).

Materials and methods. A multicenter retrospective study was conducted, which included 47 maternity hospitals of Krasnodar Krai in 2016 (number of births, the percentage of surgical activity, perinatal mortality). Calculation of the ratio of efficiency of cesarean section in each of these health institutions was made.

Results. Comparative analysis of the ratio of efficiency of caesarean section has revealed the high RECS in Krasnodar Krai (an average of $8,5 \pm 0,9$, $p > 0,05$). "Bad" ratio (RECS below 1.0) met 9 health establishments of Krasnodar Krai (19,1%), "satisfactory" (RECS 1.0-1.5) - 12 hospitals and "excellent" (RECS 2.0 and above) - 26 maternity hospitals.

Conclusion. The effectiveness of abdominal delivery in Krasnodar Krai is high. A detailed individualized analysis of the indications for the operative births is necessary. The most effective is the creation of diagnostic coefficients of risk

factors for abdominal delivery, optimization of the routing of pregnant women with complications of gestation, extragenital pathology, premature births in hospitals of the III level, and the transition of all obstetrical institutions of the region to a unified classification of M.S. Robson, which will allow not only to give a more complete analysis of the indications for cesarean section, but also to identify ways to reduce this indicator at each obstetric hospital.

Keywords: caesarean section, perinatal mortality, the ratio of efficiency of caesarean section

Введение

На современном этапе развития акушерство неминуемо сопряжено с высокой хирургической активностью - частота операции кесарева сечения продолжает расти и доходит в учреждениях здравоохранения III уровня до 35-40% [1], что обусловлено изменением акушерской стратегии, расширением показаний к оперативному родоразрешению, увеличением числа беременных с рубцом на матке, а также увеличением так называемых «социальных» показаний [2-6]. До сих пор ведутся дискуссии по показаниям к данной операции, оптимальном проценте кесаревых сечений (КС) в стационарах разного уровня, количестве осложнений для матери и плода при том или ином варианте родоразрешения [3, 4]. Абдоминальное родоразрешение, несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, остаётся сложной операцией и создаёт дополнительный риск для возникновения послеродовых, послеоперационных осложнений [5, 6, 7].

В настоящий момент чётко определить и статистически проанализировать причины роста доли абдоминальных родоразрешений очень сложная задача, поскольку детерминанты этого феномена для каждого региона различны, а единой системы классификации, принятой всеми странами, на сегодняшний день не существует [4-9]. Поэтому одним из шагов к оптимизации показателей оперативного родоразрешения с введением единой стандартизированной европейской классификации абдоминальных родоразрешений по клинической ситуации (10-групповая классификация M.S. Robson, 2001), позволяет осуществлять мониторинг тех акушерских состояний, которые оказывают наибольшее влияние на текущие тенденции роста общего уровня абдоминального родоразрешения и таким образом позволяют улучшить оказание акушерской помощи [9].

В 2014 году Совет экспертов ВОЗ пришёл к выводу: эффект снижения материнской (МС) и перинатальной смертности (ПС) нарастает при увеличении частоты кесаревых сечений до 10% всех родов, тогда как дальнейший рост доли абдоминальных родоразрешений не влияет на показатели материнских и перинатальных потерь [10, 11]. В связи с этим еще одной проблемой стала достоверная оценка эффективности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях. Разброс в частоте абдоминального родоразрешения и ПС между регионами и учреждениями разного уровня может быть достаточ-

но существенным. Определить обоснованность определенного процента частоты абдоминальных родоразрешений в каждом конкретном стационаре и регионе можно с помощью коэффициента эффективности кесарева сечения (КЭКС) [12].

Цель исследования: анализ эффективности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях Краснодарского края путем оценки коэффициента эффективности кесарева сечения.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Куценко И.И.) по результатам многоцентрового ретроспективного исследования 47 родовспомогательных учреждений Краснодарского края проведена оценка их отчетов по акушерско-гинекологической службе за 2016 год. В исследуемых учреждениях здравоохранения проведен анализ количества родов, оперативной активности и показателей ПС, а также произведен расчет коэффициента эффективности КС по формуле, разработанной В.Е. Радзинским и И.Н. Костиным [4]:

$$\text{КЭКС} = \frac{\text{КС базового региона} \times \text{ПС базового региона}}{\text{КС исследуемого региона} \times [\text{ПС исследуемого региона}]2 \times 10}, \text{ где}$$

частота операции КС (%) и показатель ПС (‰)

Базовый регион – регион, внутри которого производят расчёт (Краснодарский край, Российская Федерация). Коэффициент, равный 2,0 и выше, считают отличным, 1,5-2 - хорошим, 1-1,5 - удовлетворительным, ниже 1 – плохим [Костин И.Н., 2012] (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008). В комплексе статистического анализа данных были использованы сравнение относительных частот в двух группах и анализ трендов.

Результаты и обсуждение

Количество родов в Краснодарском крае за 2016 год составило 75045. В данном исследовании проведено распределение родовспомогательных учреждений края в зависимости от количества родов на 6 групп (табл. 2, рис. 1).

Коэффициент эффективности кесарева сечения (Костин И.Н., 2007)

The ratio of efficiency of caesarean section (Kostin I.N., 2007)

Значение КЭКС	Оценка	Характеристика групп
2 и более	Очень высокий	Разные уровни КС сочетаются с очень низким показателем ПС
1,5-1,9	Высокий	Разные уровни КС сочетаются с низким показателем ПС
1,0-1,4	Средний	Сочетание среднего и высокого уровня КС со средним показателем ПС или сочетание низкого уровня КС с показателем ПС выше среднего
0,5-0,9	Низкий	Чаще средний уровень КС сочетается с показателем ПС выше среднего, реже – низкий уровень КС и высокий ПС
Менее 0,5	Очень низкий	Чаще высокий уровень КС и высокий показатель ПС, реже – низкий и средний уровень КС в сочетании с чрезвычайно высокой ПС

Наибольшее количество учреждений здравоохранения – 31 принимало до 1000 родов в год (до 500 родов – 13, 500-1000 родов – 18), уровню до 2000 родов в год соответствовало 10 роддомов, 2000-4000 родов – 5 и свыше 4000 родов – 4 родовспомогательных учреждения.

Частота абдоминального родоразрешения в Краснодарском крае сопоставима с общероссийской (в среднем 24,8% и 25,5% соответственно). Нами проведено сравнение учреждений здравоохранения Краснодарского края в зависимости от доли абдоминального родоразрешения (табл. 2, рис. 2). До 15% операций КС выполняют лишь 5 роддомов Краснодарского края, наибольшее количество учреждений соответствует уровню оперативной активности 15-25% (34 роддома), 25-30% абдоминальных родоразрешений выполняется в 10 родовспомогательных учреждениях и свыше 30% – в трех. Причем 2 из них являются учреждениями II уровня (ЦРБ Апшеронского района – 30,5% кесаревых сечений при количестве родов в год – 814 и ЦРБ Каневского района – 31,4% при 1478 родов в год). В учреждениях III уровня частота КС всегда выше, чем общепопуляционная, за счет концентрации пациенток с патологически протекающей беременностью, преждевременными родами и другими факторами, которые влияют на оперативную активность, но несмотря на это данный показатель требует тщательного анализа в каждом конкретном случае.

Средний показатель ПС в Краснодарском крае в 2016 году составлял 7,4%, что близко к общероссийскому показателю – 7,8%. Нами произведен расчет уровня ПС по исследуемым медицинским учреждениям Краснодарского края (табл. 2, рис. 3). В 18 учреждениях края зафиксирован наиболее низкий показатель ПС – до 5% (из них в трех ЦРБ за год не было ни одного случая перинатальной смертности). Показатель 5-10% зафиксирован в 6 родовспомогательных учреждениях, а наибольшее количество роддомов (21) приходилось на уровень ПС 10-15%. Свыше 20% ПС была в Краевом перинатальном центре при Детской краевой клинической больнице (20,4%), где концентрируются большинство пациенток с прерывани-

ями беременности по медицинским показаниям после 22 недель гестации, преждевременными родами, врожденными пороками развития плода и тяжелой плацентарной недостаточностью, и в Крымской ЦРБ – 20,2% при уровне оперативной активности 24,8%.

Вышеперечисленный анализ количества родов, показателей ПС и абдоминального родоразрешения в учреждениях здравоохранения Краснодарского края позволил определить эффективность КС по формуле В.Е. Радзинского и И.Н. Костина (2007) (рис. 4). Сравнительный анализ КЭКС в целом по Краснодарскому краю выявил его низкий уровень (в среднем $8,5 \pm 0,9$, $p > 0,05$).

При этом «плохому» коэффициенту КЭКС (ниже 1,0) соответствовало 9 учреждений здравоохранения Краснодарского края (19,1%), «удовлетворительному» КЭКС (1,0-1,9) – 12 роддомов и «отличному» КЭКС (2,0 и выше) – 26 роддомов (55,3%). В зависимости от количества родов в каждом конкретном акушерском стационаре менялся и коэффициент эффективности КС, но при этом лишь в нижнем звене (роддомах, где происходит до 500 родов в год) КЭКС превышал 12 (за счет двух ЦРБ с нулевым уровнем перинатальных потерь) (рис. 5). В стационарах с годовым количеством родов от 500 до 3000 КЭКС был относительно стабилен в пределах $7,8 \pm 0,4$, а когда количество родов превысило 3000 – снизился в 2 раза ($3,8 \pm 0,2$). Данные показатели говорят о различном уровне оперативной активности сочетающемся с низким уровнем показателя ПС.

Заключение

Исходя из анализа результатов исследований, можно заключить, что эффективность абдоминального родоразрешения в Краснодарском крае в большинстве случаев находится на высоком уровне. В Перинатальных центрах низкий уровень КЭКС можно объяснить концентрацией различных видов патологии беременности, при выявлении низких показателей эффективности абдоминального родоразрешения в стационарах I-II уровня необходим детальный индивидуализированный разбор показаний к проведенным оперативным родам. Наиболее эффективным в этом отношении представ-

Родовспомогательные учреждения Краснодарского края (2016 год)

Maternity hospitals of Krasnodar Krai (2016)

№	Район (мед. учреждения)	роды	ПС	КС	КЭКС
1	Куцеевский	412	14,6	23,6	0,4
2	Щербиновский	209	14,4	20,1	0,4
3	Приморско-Ахтарский	304	9,9	19,2	1
4	Крыловской	210	9,5	21,9	1
5	Абинский	491	10,2	14,5	1,2
6	Калининский	496	8,1	24,2	1,2
7	Успенский	489	6,1	26,7	1,8
8	Отраденский	432	9,3	8,8	2,4
9	Староминской	234	8,5	8,6	3
10	Тбилисский	361	5,5	19,7	3
11	Горячий Ключ	408	4,9	21,3	3,6
12	Ново-Покровский	259	0,0	28,8	64
13	Белоглинский	322	0,0	23,7	77
14	Крымск	989	20,2	24,8	0,2
15	Апшеронский	814	9,8	30,5	0,6
16	Тимашевский	737	10,9	22,8	0,7
17	Темрюкский	887	10,1	23,2	0,8
18	Кореновский	676	8,9	26,4	0,9
19	Северский	657	7,6	22,2	1,4
20	Ленинградский	716	7,0	24,9	1,5
21	Новокубанский	625	6,4	27,2	1,6
22	Гулькевичский	693	7,2	21,5	1,6
23	Усть-Лабинский	804	6,2	17,4	2,7
24	Красноармейский	704	5,7	19,4	3
25	Выселковский	733	5,5	20	3
26	Павловский	588	3,4	21,7	7
27	Курганинский	800	3,8	13	10
29	Мостовской	502	4,0	12	10
29	Брюховецкий	598	0,0	24,6	75
30	Туапсе	1234	8,9	18,6	1,2
31	Каневской	1478	6,1	31,4	1,6
32	Лабинск	1230	6,5	22	2
33	Ейск	1065	4,7	19,5	4,3
34	Тихорецк	1317	4,6	18,6	4,7
35	Славянск-на-Кубани	1618	3,7	28,1	4,8
36	Белореченск	1267	3,2	16,2	11
37	Динской	1016	3,0	19,4	11
38	Кропоткин	1232	1,6	24,7	29
39	Анапа	2344	4,3	23,2	4,3
40	ГБУЗ ГБСМП (Краснодар)	2469	7,7	28,3	1,1
41	Геленджик	2356	2,1	19,8	21
42	Армавир	3717	4,0	28,3	4
43	Новороссийск	3727	4,0	27,4	4,2
44	КПЦ (Краснодар)	7540	20,4	34,5	0,1
45	ККБ№2 (Краснодар)	9281	11,4	24,6	0,6
46	Сочи	7892	3,5	27,3	5,5
47	МУЗ РД (Краснодар)	8024	3,1	21,8	8,8

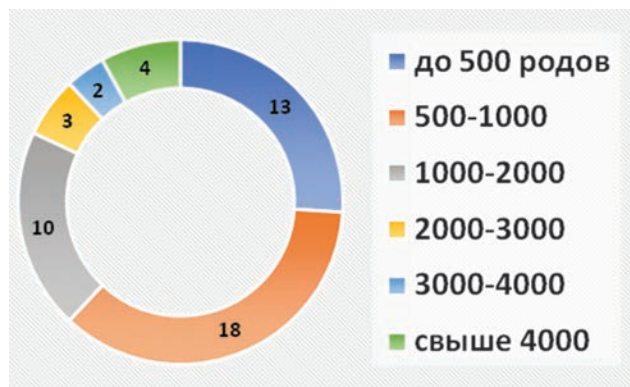


Рис. 1. Распределение родовспомогательных учреждений Краснодарского края по количеству родов (2016 год).

Fig. 1. Distribution of maternity hospitals in Krasnodar Krai by number of deliveries (2016).

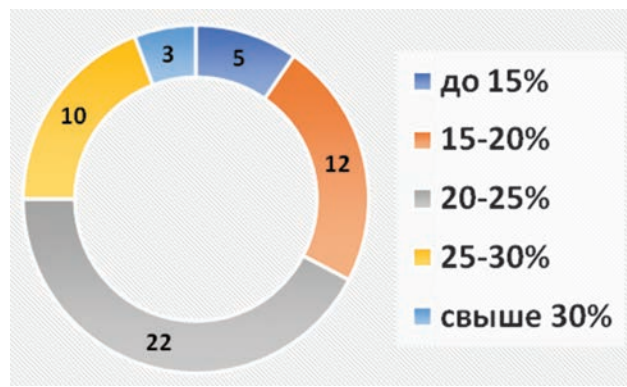


Рис. 2. Оперативная активность в Краснодарском крае (2016 год).

Fig. 2. Surgical activity in Krasnodar Krai (2016).

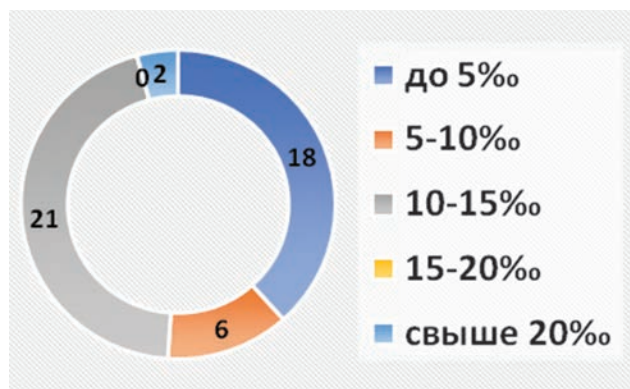


Рис. 3. Перинатальная смертность в Краснодарском крае (2016 год).

Fig. 3. Perinatal mortality in Krasnodar Krai (2016).

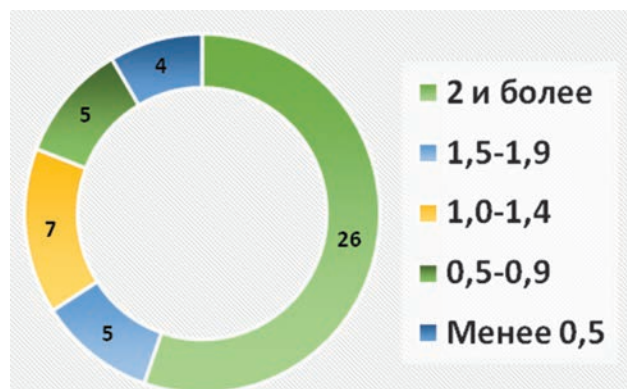


Рис. 4. КЭКС в Краснодарском крае (2016 год).

Fig. 4. RECS in Krasnodar Krai (2016).

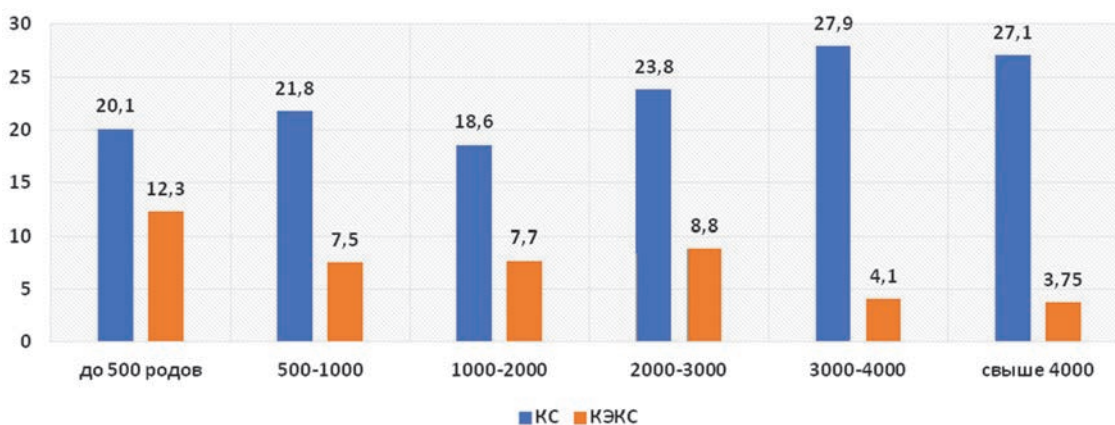


Рис. 5. КЭКС и % кесаревых сечений в зависимости от количества родов (2016 год).

Fig. 5. RECS and % of Caesarean section depending on the number of deliveries (2016).

ляется создание диагностических коэффициентов факторов риска абдоминального родоразрешения, оптимизация маршрутизации беременных с осложнениями гестации, экстрагенитальной патологией, преждевременными родами в стационары III уровня, а также переход всех родовспомогательных учреждений края на единую классификацию M.S. Robson, что позволит не только дать более полный анализ показаний к операции КС, но и выявить пути снижения данного показателя по каждому отдельному акушерскому стационару.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А., Шамхалова И.А. Кесарево сечение в перинатальной медицине. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 226 с. [Abramchenko V., Lantsev E., Shamhalova I. C-section in perinatal medicine. Spb.: ELBI-St. Petersburg, 2005; 226 s. (In Russ.).]
2. Савельева Г.М., Караганова Е.Я., Курцер М.А. Кесарево сечение в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2007; 2: 3-8. [Savelieva G., Karaganov E., Kurtzer M. Cesarean in contemporary obstetrics. Obstetrics and Gynecology. 2007; 2: 3-8. (In Russ., English abstract)].

3. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Тимохина Т.Ф. Динамика показаний и частота операции кесарева сечения в современном акушерстве. Мать и дитя: Материалы 1 регионального научного форума. Казань, 2007: 147-148. [Strizhakov A., Baev O., Timokhina T. Dynamics of testimony and the frequency of caesarean section in a modern obstetrics. Mother and child: materials 1 regional scientific forum. Kazan, 2007: 147-148. (In Russ.)].
4. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство. Акушерство и гинекология. 2007; 5: 12-16. [Radzinskiy V., Costin I. Safe obstetrics. Obstetrics and Gynecology. 2007; 5: 12-16. (In Russ., English abstract)].
5. Abdel-Aleem H., Shaaban O., Hassanin A. Analysis of Cesarean Delivery at Assiut University Hospital Using Ten Group Classification System. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2013; 123(2): 119-123.
6. Althabe F., Belizan J. Caesarean Section: The Paradox (Comment). *Lancet.* 2006; 368(9546): 1472-1473.
7. Chong C., Su L., Biswas A. Changing Trends of Cesarean Section Births by the Robson Ten Group Classification in a Tertiary Teaching Hospital. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91(12): 1422-1427.
8. Gonzales G., Tapia V., Fort A. et al. Pregnancy outcomes associated with Cesarean deliveries in Peruvian public health facilities. *Int. J. Womens Health.* 2013: 637-645.
9. Robson M.S. Classification of caesarean sections. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2001; 12(1): 23-29.
10. Betran A., Gumezoglu A., Robson M. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health in Latin America: Classifying Caesarean Sections. *Reprod. Health.* 2014; 6: 18.
11. Гребенкин Б.Е., Заплата В.С., Беда Ю.В. Возможности технической оптимизации кесарева сечения в улучшении перинатальных исходов. Проблемы репродуктивного здоровья и безопасного материнства. Пермский медицинский журнал. 2007; 24(1-2): 208-212. [Gribenkin B., Zaplatina V., Beda U. Technical optimization of caesarean section in improving perinatal outcomes. Reproductive health and safe motherhood. Perm medical journal. 2007; 24(1-2): 208-212. (In Russ., English abstract)].
12. Митковская Е.В., Костин И.Н., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А. Региональные особенности акушерско-гинекологической помощи в России. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016; 2: 17-22. [Mitkovskaja E., Kostin I., Smith T., Kuznetsova O. Regional peculiarities of obstetrical and gynecological care in Russia. *Russian Friendship University Messenger. Episode: Medicine.* 2016; 2: 17-22. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 30.09.2017
Принята в печать / Accepted 22.11.2017

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

Контактная информация: Боровиков Игорь Олегович; тел. 8(909)44377666; e-mail: bio2302@mail.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

Corresponding author: Igor B. Borovikov; tel.: 8(909)44377666; e-mail: bio2302@mail.ru; Russia, 350000, Krasnodar, Sedina str. 4. Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

М. Г. ЛЕОНОВ, С. А. БЕЛЯЕВА, С. Н. ЧЕРНОВ

СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ В 2005–2014 гг.

ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3», ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7, г. Новороссийск, Россия, 353915.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить особенности диагностики рака яичников на территории крупного агропромышленного региона России – Краснодарского края.

Материалы и методы. Материалами для исследования служили данные Популяционного канцер-регистра Краснодарского края, а также учетная статистическая форма № 1090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования». На основе сведений о 5 583 впервые выявленных больных раком яичников за период 2005–2014 гг. в Краснодарском крае был проведен анализ динамики основных показателей качества диагностики (морфологическая верификация, постадийная диагностика, запущенность, одногодичная летальность, профилактическая выявляемость и др.) и лечения больных раком яичников, подлежащих специальному лечению.

Результаты. Анализ динамики основных показателей диагностики рака яичников в Краснодарском крае за 2005–2014 гг. показал, что удельный вес морфологической верификации диагноза в 2014 г. составил 88,7% и был ниже уровня среднероссийского показателя (91,5%) на 3,1%. Уровень диагностики рака яичников в I-II стадии увеличился в 1,5 раза и составил в 2014 г. 33,3%, при среднероссийском показателе 37,1%. Уровень поздней диагностики (III-IV стадии) был выше среднероссийского показателя на 8,9%. Величина показателя запущенности снизилась на 18,7%, вместе с тем увеличился показатель одногодичной летальности на 12,8%, что говорит о высокой частоте допускаемых ошибок при проведении стадирования опухолевого процесса, о чем свидетельствует соотношение показателя одногодичной летальности и запущенности. Отмечен низкий уровень активной диагностики рака яичников, который составил 15,7%, что на 13,2% ниже среднероссийского показателя (18,1%).

В структуре методов лечения рака яичников число больных, закончивших специальное лечение по радикальной программе уменьшилось за 10 лет на 8,3% ($p < 0,05$), достигнув 58,3%, а получивших только хирургическое лечение – увеличилось на 27,7% ($p < 0,05$), что обусловлено увеличением выявляемости рака яичников в I-II стадиях.

Заключение. Даны рекомендации практическому здравоохранению по улучшению качества оказания медицинской помощи больным раком яичников в Краснодарском крае.

Ключевые слова: рак яичников, диагностика, запущенность, одногодичная летальность, профилактическая выявляемость, методы лечения

Для цитирования: Леонов М.Г., Беляева С.А., Чернов С.Н.. Состояние диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае в 2005–2014 гг. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(6): 90–94. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-90-94

For citation: Leonov M.G., Belyaeva S.A., Chernov S.N. State of diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer in Krasnodar Krai in 2005-2014. Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik. 2017; 24(6): 90-94. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-90-94

M. G. LEONOV, S. A. BELYAEVA, S. N. CHERNOV

STATE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER
IN KRASNODAR KRAI IN 2005-2014

Oncology center No.3, Leytenanta Shmidt str., Novorossiysk, Russia, 353915.

ABSTRACT

Aim. To study the features of the diagnosis of ovarian cancer in the territory of a large agro-industrial region of Russia – Krasnodar Krai.

Materials and methods. Materials for the study were data from the Population Cancer Registry of Krasnodar Krai, as well as the statistical registration form No. 1090/y "Notification of a patient with a first-time diagnosis of cancer or other malignant neoplasm". Based on data on 5 583 newly diagnosed patients with ovarian cancer for the period 2005-2014, in Krasnodar Krai, the analysis of the dynamics of the main indicators of diagnostic quality (morphological verification, stepwise diagnosis, advanced stage of disease, one-year mortality, preventive detection, etc.) taking into consideration the

particular qualities of territorial location in the large agro-industrial region of Russia. The analysis of methods of treatment for the patients with ovarian cancer which are subject to special treatment was carried out for the ten-year period.

Results. Analysis of the dynamics of the main indicators of the diagnosis of ovarian cancer in Krasnodar Krai for 2005–2014 showed that the specific gravity of the morphological verification of the diagnosis in 2014 was 88.7% that is 3.1% lower than the average Russian indicator (91.5%). The level of diagnosis of ovarian cancer in the I–II stage increased by 1.5 times and amounted to 33.3% in 2014, with an average Russian indicator of 37.1%. The level of late diagnosis (III–IV stage) was higher than the Russian average by 8.9%. A low level of active diagnosis of ovarian cancer was registered, which was 15.7%, which is 13.2% lower than the Russian average (18.1%).

Conclusion. Recommendations are given to practical public health services to improve the quality of medical care for patients with ovarian cancer in Krasnodar Krai.

Keywords: ovarian cancer, diagnosis, advanced disease, one-year mortality, morbidity, preventive detection, methods of treatment

Введение

В связи с поздней диагностикой рака яичников, связанной с отсутствием клинических проявлений на начальных этапах развития опухолевого процесса, а также высоких долей III и IV стадий – до 70%, летальность больных раком этой локализации на первом году после установления диагноза составляет 24,3% [1, 2, 3, 4]. Все это определяет вопросы ранней диагностики рака яичников как важную и актуальную проблему современной онкологии.

Цель исследования: изучить особенности диагностики рака яичников на территории крупного агропромышленного региона России – Краснодарского края.

Материалы и методы

Материалами для исследования служили данные Популяционного канцер-регистра Краснодарского края, а также учетная статистическая форма № 1090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования».

Анализу подвергнуты сведения о состоянии диагностики злокачественных новообразований яичников среди 5 383 впервые выявленных больных раком яичников за 2005–2014 гг. в соответствии с

Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), согласно рубрике C-56, на основе которых изучены основные показатели диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае.

Результаты и обсуждение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Краснодарского края в 2014 г. рак яичников составил 2,1%, заняв среди злокачественной патологии у женщин 9-е место, а среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин рак яичников находился на четвертом месте (11,14%). Анализируя основные показатели диагностики больных злокачественными новообразованиями яичников в Краснодарском крае в динамике за 2005–2014 гг., следует отметить, что величина удельного веса морфологической верификации диагноза остается стабильно высокой, изменяясь неравномерно: с 92,4% (2005 г.) до 93,6% (2010 г.), несколько превышая уровень среднероссийского показателя (РФ – 91,5% в 2014 г.), а с 2011 по 2014 гг. снизилась до 88,7%, став ниже на 3,1%, чем по России (табл. 1).

Известно, что одним из основных критериев прогноза онкологического заболевания и уровня

Таблица 1 / Table 1

Динамика основных показателей состояния онкологической помощи больным раком яичников в Краснодарском крае в 2005–2014 гг. (%)

Dynamics of the main indicators of the condition of oncological treatment of patients with ovarian cancer in Krasnodar Krai in 2005–2014 (%)

Годы	Морфологическая верификация диагноза	Стадии процесса		
		I–II	III	IV
2005	92,4	34,8	41,1	24,1
2006	92,7	35,9	42,0	21,9
2007	92,7	37,9	42,7	19,2
2008	91,4	35,3	42,4	22,0
2009	91,9	33,4	44,2	21,7
2010	93,6	34,4	42,6	23,0
2011	88,8	36,5	40,0	23,0
2012	92,9	39,0	43,4	17,5
2013	90,6	31,1	44,8	22,9
2014	88,7	33,3	46,0	20,3

онкологической помощи является степень распространенности опухолевого процесса на момент постановки диагноза. Анализ ранней диагностики рака яичников (I-II стадии) в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. показал, что уровень этого показателя изменялся незначительно: наименьший был в 2013 г. – 31,1%, наибольший в 2012 г. – 39,0%. В 2014 г. уровень этого показателя составил 33,3%, что ниже среднероссийского на 10,2% (37,1%). Изучение динамики выявляемости рака яичников III стадии в Краснодарском крае за десять лет показало, что величина этого показателя увеличилась на 11,9% (с 41,1% в 2005 г. до 46,0% в 2014 г.).

Уровень запущенности (IV стадия) рака яичников, как одна из основных характеристик диагностического компонента помощи онкологическим больным, за изучаемый период в Краснодарском крае изменялся неравномерно. Его наибольшая величина отмечена в 2005 г. (24,1%), наименьшая – в 2012 г. (17,5%). В 2014 г. показатель запущенности в крае несколько увеличился (20,3%), практически соответствуя среднероссийскому (20,5%), несмотря на внедрение за последние годы новых методов диагностики (использование опухолевых маркеров, МРТ, РКТ, ультразвуковых аппаратов экспертного класса и т. д.). В целом в 2014 г. уровень поздней диагностики рака яичников в III-IV стадиях в Краснодарском крае составил 66,3%, что выше на 8,7% показателя в Российской Федерации (60,9%).

Показатель летальности в течение первого года после установления основного диагноза является одним из наиболее объективных в комплексной оценке состояния диагностической и лечебной помощи больным. Следует указать значимость своевременной интерпретации показателя одногодичной летальности применительно к административным территориям, которую отмеча-

ют отечественные авторы В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Б. Н. Ковалев (2002), В. М. Мерабишвили (2011). По их мнению, такая интерпретация должна проводиться с учетом качества слежения за состоянием больных и оценки достоверности диагностики. Отсутствие механизма мониторинга больных и несвоевременное получение неполноценных данных о смерти и ее причинах могут привести к некорректной трактовке этого показателя. В то же время значение рассматриваемого показателя позволяет детерминировать адекватность ряда диагностических параметров, в частности, оценку истинной распространенности опухолевого процесса.

Анализ динамики показателей одногодичной летальности также не выявил значительного снижения уровня этого показателя за период 2005–2014 гг., а наоборот приобрел тенденцию к росту. В 2005 г. одногодичная летальность больных раком яичников достигала значения 19,5%, а в 2014 г. возросла до 22,0%.

В связи с тем, что величина показателя одногодичной летальности при раке яичников определяется стадией заболевания, важна оценка соотношения этого показателя, характеризующего соответствие между долей больных IV стадии и фактической запущенностью, которая зависит от частоты клинических ошибок при оценке распространенности опухолевого процесса. Соотношение показателей одногодичной летальности анализируемого года и запущенности предыдущего года в крае позволяет сделать вывод, что при определении стадии опухолевого процесса показатель запущенности рака яичников занижался в течение всех десяти анализируемых лет, при этом максимально недооценивалась распространенность опухолевого процесса в 2010, 2012 и 2014 годах – в 1,26, 1,5 и 1,1 раза соответственно (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Соотношение показателей запущенности и одногодичной летальности у женщин со злокачественными новообразованиями яичников, взятых на учет в 2005–2014 гг. в Краснодарском крае

Correlation of indicators of advanced cancer and one-year mortality of women with malignant ovarian tumors registered in 2005–2014 in Krasnodar Krai

Годы	Одногодичная летальность анализируемого года (%)	Запущенность предыдущего года (%)	Индекс одногодичная летальность/ запущенность
2005	19,5	24,1	0,8
2006	21,0	21,9	0,96
2007	15,0	19,2	0,8
2008	16,8	22,0	0,76
2009	22,4	21,7	1,0
2010	28,9	23,0	1,26
2011	20,6	23,0	0,9
2012	26,1	17,5	1,5
2013	19,9	22,9	0,87
2014	22,0	20,3	1,1

Выявленная стабильность показателя одно-годовой летальности на протяжении десяти лет (2005–2014 гг.) свидетельствует о позднем установлении распространенности опухолевого процесса при раке яичников, недостаточном уровне подготовки как онкологов, так и врачей общей лечебной сети в сфере диагностики злокачественных новообразований, несмотря на внедрение в крае современных диагностических технологий.

В Краснодарском крае в сравнении со среднероссийскими данными показатель профилактической выявляемости рака яичников несколько выше (15,7% в крае против 13,0% в стране). При этом необходимо отметить тревожный факт отсутствия в ряде районов и городов края случаев выявления злокачественных новообразований яичников при проведении профилактических осмотров, а также отсутствие системы профилактического и скринингового обследования женского населения в течение всех анализируемых лет (Белореченский, Крыловский, Успенский, Славянский, Белоглинский, Калининский, Ленинградский, Отрадненский, Староминский районы, гг. Армавир и Крототкин). Очень низкие показатели профилактической выявляемости злокачественных новообразований яичников в 2014 г. были в Анапском (8,3%) и Красноармейском (10,0%) районах. Однако следует отметить завышение уровня показателя выявляемости злокачественных новообразований яичников при проведении профилактических осмотров в 2014 г. в Щербиновском (100%), Апшеронском, Туапсинском (50%) районах, г. Сочи (40,4%), Тимашевском районе (40,0%), гг. Тихорецке (35,7%) и Новороссийске (25,9%). Вполне возможно, что такая ситуация повлияла на уровень среднекраевого показателя активной диагностики рака яичников в Краснодарском крае.

Во многих районах края, где не проводятся регулярные профилактические осмотры населения, отмечено полное отсутствие профилактической

выявляемости рака яичников, констатируются самые высокие показатели запущенности этого заболевания: Ленинградский (50,0%), Крыловской (50,0%), Калининский (33,3%), Успенский (33,3%), Белореченский (25,0%) районы, гг. Крототкин (33,3%) и Армавир (28,6%). В связи с этим в 2014 г. выявлена значительная доля больных в инкурабельном состоянии, подлежащих радикальному лечению, в Темрюкском (66,7%), Крыловском (50,0%), Ленинградском (50,0%), Горячеключевском (42,16%), Крототкинском (33,3%), Новокубанском (33,3%) районах.

В 2014 г. из 487 больных с впервые зарегистрированным раком яичников 284 (58,7%) онкологических больных на конец года закончили специальное лечение по радикальной программе, 168 продолжили по этой программе лечение (табл. 3).

Современные принципы лечения онкологических больных – единство и взаимное оптимальное дополнение хирургического компонента лучевой и лекарственной терапией. Так, в структуре методов лечения больных раком яичников процент онкобольных, получивших комбинированное или комплексное лечение, снизился за десять лет на 8,3% (с 73,4% в 2005 г. до 67,3% в 2014 г., $p < 0,05$), а получивших только хирургическое лечение увеличился на 27,7% (с 25,6% в 2005 г. до 32,7% в 2014 г., $p < 0,05$).

Значительной медико-социальной проблемой является отказ онкологических больных от проведения противоопухолевого лечения. В 2014 г. четверо больных с раком яичников, то есть 1,1% от числа подлежащих специальному лечению, отказались от его проведения. Из них 25,0% составили больные с I-II стадиями опухолевого процесса.

Заключение

Таким образом, анализ организации онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями яичников в Краснодарском крае свиде-

Таблица 3 / Table 3
Методы лечения больных раком яичников в 2005–2014 гг. в Краснодарском крае (%)

Methods of treatment of patients with ovarian cancer in Krasnodar Krai in 2005–2014 (%)

Год	Количество больных, закончивших специальное лечение		Только хирургическое	Комбинированное или комплексное
	абсолютное	на 100 впервые взятых на учет	% больных	
2005	278	62,1	25,6	73,4
2006	306	60,4	27,8	72,2
2007	293	63,1	25,6	74,4
2008	324	71,8	17,6	82,4
2009	273	61,6	27,5	72,5
2010	304	60,8	25,7	74,3
2011	247	55,3	25,9	74,1
2012	288	60,1	25,3	74,7
2013	355	69,5	40,8	59,2
2014	284	58,3	32,7	67,3

тельствует о том, что имеется еще немало проблем, связанных с надежной системой ранней диагностики и лечения этой категории больных. Для улучшения канцерогенной ситуации по раку яичников необходимо осуществление целого ряда комплексных мер: повышение квалификации врачей общей лечебной сети по онкологии; проведение для онкологов, гинекологов, хирургов общей лечебной сети тематических семинаров по диагностике и лечению рака яичников и особенностям выявления ранних стадий злокачественных новообразований яичников; обязательный анализ региональной специфики распространения рака яичников среди женского населения; расширение числа женских смотровых кабинетов; проведение углубленного инструментального обследования в группе лиц, имеющих повышенный риск заболевания раком яичников; проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения с использованием всех имеющихся средств. Разработанная в Краснодарском крае программа, направленная на повышение знаний, как врачей общей лечебной сети, так и населения относительно возможных профилактических мер гинекологического рака, а также внедрение высокоинформативных методов его диагностики, несомненно, будут способствовать снижению уровня запущенности, инвалидизации и смертности от злокачественных новообразований яичников, а также улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и соавт. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 1: 53-60. [Ashrafyan L.A., Babayeva N.A., Antonova I.B. et al. Ultrasonic criteria of early diagnostics of ovarian cancer. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2015; 1: 53-60. (In Russ., English abstract)].
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. 158 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. *Statystika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g.* М.: RONC N.N. Blochina, 2014. 158 p. (In Russ.)].
3. Казанцева М.В., Тесленко Л.Г., Цокур И.В. и соавт. *Злокачественные новообразования в Краснодарском крае (2010–2014 гг.). Состояние онкологической помощи населению*. Краснодар: 2014. 247с. [Kazancheva M.V., Teslenko L.G., Chokur I.V. et al. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Krasnodarskom krae (2010–2014 gg.) Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshy naseleniyu*. Krasnodar: 2014. 247 p. (In Russ.)].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshy nasele-niyu Rossii v 2014 g.* М.: MNI OI P.A. Gerchena, 2014. 236 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 24.09.2017

Принята в печать / Accepted 12.11.2017

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

Контактная информация: Леонов Михаил Генрихович; тел.: +7 (918) 483-94-44; e-mail: novonko@yandex.ru; Россия, 353915, г. Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7.

Corresponding author: Michail G. Leonov; tel.: 8(918) 483-94-44; e-mail: novonko@yandex.ru; 7, Leytenanta Shmidta str., Novorossysk, Russia, 353915.

С. Н. ЛИНЧЕНКО¹, А. О. ИВАНОВ², В. А. СТЕПАНОВ³, Ю. Е. БАРАЧЕВСКИЙ⁴,
В. Г. АБУШКЕВИЧ¹, С. Э. БУГАЯН³, Н. В. КОЧУБЕЙНИК³, С. М. ГРОШИЛИН³

ВОССТАНОВЛЕНИЕ И РАСШИРЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПОСРЕДСТВОМ АЭРОКРИОТЕРМИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

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

² Медицинский центр Акционерного общества «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга», 17-я линия Васильевского Острова, д. 4-6, Санкт-Петербург, Россия, 199034.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Троицкий, д. 51, Архангельск, Россия, 163000.

АННОТАЦИЯ

Цель. Апробация и оценка эффективности применения аэрокриотермических тренировок в разработанном режиме для восстановления и расширения функционального потенциала организма человека.

Материалы и методы. Исследования проведены с участием 34 мужчин трудоспособного возраста, разделенных на 2 группы: с относительно пониженным (1-я группа, 16 человек) и нормальным (2-я группа, 18 человек) уровнем функционального потенциала организма. Уровень функционального потенциала организма определяли с использованием проб с физической нагрузкой, переменной положения тела, а также по уровню фибронектина в сыворотке крови. Испытуемым проведен цикл аэрокриотермических тренировок в режиме: 10 процедур 2-5 минутного пребывания в криокамере при температуре газа $-150 \pm 2^\circ\text{C}$. Процедуры проводили 1 раз в день или через день. Длительность воздействия увеличивали параллельно с нарастанием переносимости криотермии.

Результаты. Установлено, в результате аэрокриотермических тренировок у обследованных лиц имело место улучшение переносимости гипотермии (примерно на 40 % в сравнении с исходным уровнем), повышение анаэробной физической выносливости (на 12-20 %), ортостатической устойчивости (на 5-10 %), активности механизмов неспецифической резистентности (на 18-46 %). Перечисленные изменения были более выраженными у испытуемых с пониженным уровнем функционального потенциала организма.

Заключение. Метод аэрокриотермических тренировок в разработанном режиме является эффективным и безопасным средством восстановления и расширения функционального потенциала организма лиц трудоспособного возраста, повышения устойчивости к внешним воздействиям, активности защитных механизмов от внешних и внутренних повреждающих факторов, что позволяет рекомендовать широкое применение метода в экстремальной, профессиональной, военной, спортивной медицине.

Ключевые слова: функциональный потенциал организма, аэрокриотермические тренировки

Для цитирования: Линченко С.Н., Иванов А.О., Степанов В.А. и др. Восстановление и расширение функционального потенциала организма человека посредством аэрокриотермических тренировок. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 95-101. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-95-101

For citation: Linchenko S.N., Ivanov A.O., Stepanov V.A., Barachevskiy Yu.E., Abushkevich V.G., Bugayan S.E., Kochubeynik N.V., Groshilin S.M. Restoration and expansion of the functional potential of human body by means of aerocryothermal training. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2017; 24(6): 95-101. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-95-101

S. N. LINCHENKO¹, A. O. IVANOV², V. A. STEPANOV³, YU. E. BARACHEVSKIY⁴,
V. G. ABUSHKEVICH¹, S. E. BUGAYAN³, N. V. KOCHUBEYNIK³, S. M. GROSHILIN³

RESTORATION AND EXPANSION OF THE FUNCTIONAL POTENTIAL OF HUMAN BODY BY MEANS
OF AEROCRYOTHERMAL TRAINING

¹ 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.

² The Medical Centre Joint-Stock Company «Association of Developers and Producers of Monitoring Systems», 17-th line of V.I., 4-6, Saint-Petersburg, Russia, 199034.

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nakhichevsky Alley, 29, Rostov-on- the Don River, Russia, 344022.

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Troitskiy av., 51, Arkhangelsk, Russia, 163000.

ABSTRACT

Aim. The purpose of the study is testing and evaluation of aerocryothermal training for the restoration and expansion of the functional potential of human body.

Materials and methods. The studies were conducted with the participation of 34 men of working age, divided into 2 groups: those with relatively low (group 1, 16 persons) and normal (2 group, 18 people) level of the functional potential of human body. Level of the functional potential of human body was determined using exercise tolerance test, postural change, and by the level of serum fibronectin. The subjects underwent a cycle of aerocryothermic training in the regime: 10 procedures of 2-5 minute stay in the cryocamera at a gas temperature of $-150 \pm 2^\circ \text{C}$. The procedures were performed once a day or every other day. The duration of exposure was increased in parallel with the increase in cryotherapy tolerance.

Results. It was found that as a result of aerocryothermal training by the examined persons had improved hypothermia tolerance (approximately 40 % compared to the initial level), increased anaerobic physical endurance (12-20 %), orthostatic sustainability (5-10%), non-specific resistance mechanisms (18-46 %). Listed changes were more significant in subjects with low levels of the functional potential of human body.

Заключение. Метод аэрокриотермических тренировок в разработанном режиме является эффективным и безопасным средством восстановления и расширения функционального потенциала организма лиц трудоспособного возраста, повышения устойчивости к внешним воздействиям, активности защитных механизмов от внешних и внутренних повреждающих факторов, что позволяет рекомендовать широкое применение метода в экстремальной, профессиональной, военной, спортивной медицине.

Conclusion. The method of aerocryothermic training in the developed mode is an effective and safe means of restoring and expanding the functional potential of the body of persons of working age, increasing resistance to external influences, the activity of protective mechanisms against external and internal damaging factors, which allows us to recommend the wide application of the method in extreme, military and sports medicine.

Keywords: functional potential of human body, aerocryothermal training

Введение

Сохранение и восстановление профессионального здоровья, функционального состояния и работоспособности специалистов с напряженными, тяжелыми, опасными, ответственными («особыми») условиями деятельности является одной из ключевых проблем профессиональной, экстремальной, спортивной медицины, медицины катастроф, физиологии труда и других медико-профилактических дисциплин [1, 2]. Среди широкого спектра методов, применяемых для решения данной задачи, важное место принадлежит так называемым «нефармацевтическим средствам адаптационно-тренирующего действия», эффекты которых базируются на формировании в организме человека структурно-функциональных перестроек, способствующих расширению его собственного функционального потенциала [3, 4]. Подобные изменения приводят к долговременному повышению надежности деятельности физиологических и регуляторных систем организма, его сопротивляемости воздействиям неблагоприятных внешних факторов, нейтрализации факторов «внутреннего повреждения», поддержанию необходимого уровня физической и умственной работоспособности [5, 6]. Такие эффекты в физиологии труда обозна-

чаются как «саногенные» и «эрогенные» [4, 6].

Важно дополнительно подчеркнуть, что формирование этих эффектов реализуется за счет стимуляции внутренних резервов организма, практически не сопровождаясь негативными побочными реакциями, характерными, в частности, для фармакокоррекции. Данный факт особенно важен для специалистов с «особыми» условиями труда, где индукция любых отклонений в функционировании организма зачастую недопустима в связи с опасностью снижения надежности деятельности [3, 7, 8].

К одному из перспективных немедикаментозных средств, в полной мере обладающим всем спектром перечисленных выше эффектов, относятся тренировки к экстремальным холодовым (аэрокриотермическим) воздействиям. В работах ряда авторов [9,10] показано, что рациональное назначение аэрокриотермических тренировок (АКТ) различным категориям пациентов с хронической соматической и психосоматической патологией, лицам с нарушениями процесса профессиональной адаптации позволяет существенно повысить успешность лечебно-коррекционных и реабилитационных мероприятий, закрепить их эффекты, пролонгировать период ремиссии забо-

левания, повысить работоспособность и качество жизни.

Цель исследования: апробация и оценка эффективности применения АКТ в разработанном режиме для восстановления и расширения функционального потенциала организма (ФПО) человека.

Материалы и методы

Исследования проведены с участием 34 мужчин трудоспособного возраста, разделенных на 2 группы: с относительно пониженным (1-я группа, 16 человек) и нормальным (2-я группа, 18 человек) уровнем ФПО. Уровень ФПО определяли с использованием стандартизированных функциональных проб с анаэробной физической нагрузкой (проба Мартине) и перемены положения тела (активная ортостатическая проба). Кроме этого, косвенно об объеме ФПО участников исследования судили по результатам оценки активности механизмов неспецифической защиты (уровень фибронектина сыворотки крови).

Проба Мартине выполнялась в стандартном варианте (цит. по [11]): испытуемому предлагалось выполнить 20 глубоких приседаний за 30 с. Сразу после прекращения нагрузки регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) (за 15 с), систолическое и диастолическое артериальное давление (соответственно САД и ДАД). Рассчитывали коэффициент выносливости (КВ) по формуле:

$$КВ \text{ (усл. ед.)} = N \times 10 / (САД - ДАД),$$

где: N – число ударов пульса за 15 с первой минуты отдыха, 10 – эмпирический коэффициент. Нормативные значения КВ для здоровых лиц – менее 6 усл. ед.

Состояние механизмов вегетативного обеспечения (компенсации) внешних воздействий обследованных лиц оценивали по результатам выполнения активной ортостатической пробы, проводимой в модификации Шеллонга (цит. по [11]). После 3-минутного пребывания в положении лежа на кушетке пациент вставал в течение 2-3 с и стоял 2-3 мин. Во время всей пробы с использованием автоматизированного комплекса «Полиспектр» (РФ) непрерывно регистрировали ритмокардиограмму (РКГ) – запись последовательного ряда электрокардиографических RR-интервалов или «мгновенных» значений ЧСС (ЧСС_{мг}).

Регистрировали первичные (прямые) и интегральные показатели динамики ЧСС_{мг} по методике Н. И. Саповой (цит. по [11]). Прямые показатели – частота сердечных сокращений лежа (ЧСС_л); ЧСС стоя (ЧСС_с); ЧСС максимальная (ЧСС_{макс}) – максимальное отклонение от квазистационарного уровня при ортостатической пробе в сторону увеличения ЧСС; ЧСС минимальная (ЧСС_{мин}) – максимальное отклонение от квазистационарного

уровня в сторону снижения ЧСС; время «переходных процессов» (ВПП), с.

Рассчитывали также коэффициент «30/15» (отн. ед.), отражающий соотношение 30-го и 15-го кардиоинтервалов РКГ на 1-й мин переходного процесса после вставания.

Кроме этого, регистрировали реакцию систолического и диастолического артериального давления на ортостаз, а также фиксировали выраженность вегетативных реакций при перемене положения тела. Интерпретацию полученных данных (пониженный или нормальный уровень ортостатической устойчивости) проводили с использованием стандартизированных критериев [12].

Активность механизмов неспецифической защиты организма оценивали, ориентируясь на концентрацию в крови испытуемых фибронектина. Для этого использовали набор тест-реагентов (антител к фибронектину) для твердофазного иммуноферментного анализа. Изменение окраски биопроб после взаимодействия с тест-реагентом оценивали колориметрически на спектрофотометре PD-303 (Япония) при длине волны 492 нм. Концентрацию фибронектина определяли при помощи стандартной калибровочной кривой.

В случае недостаточного уровня хотя бы одного из определяемых критериев (по сравнению с референтными значениями) обследуемого включали в 1-ю группу сравнения («пониженный ФПО»), остальные добровольцы вошли во 2-ю группу («нормальный ФПО»).

После проведения первичного обследования всем добровольцам проводили циклы АКТ с использованием криокамер (отечественного производства). На помещенного в камеру испытуемого, находящегося в нижнем белье, в течение 2-5 мин воздействовали подаваемыми под давлением парами жидкого азота. Нагревающийся газ с помощью вытяжки удалялся и замещался хладагентом так, чтобы в камере поддерживалась температура $-150 \pm 2^\circ\text{C}$. Продолжительность экспозиции определялась максимальной возможностью пребывания в данных условиях, при этом длительность воздействия увеличивали параллельно с нарастанием переносимости криотермии. Как правило, постепенное удлинение экспозиции начиналось после 4-5-й процедур АКТ. Криотермические воздействия в выбранном режиме проводились ежедневно (или через день), общее число процедур в одном цикле – 10.

Повторное контрольное обследование испытуемых выполняли через 1-2 дня после окончания курса АКТ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась согласно существующим требованиям. Сравнение несвязных данных проводилось с использованием непараметрического парного U-критерия Mann-Whitney или H-Kruskal – Wallis для множественных сравнений. Связные данные сравнивались с использованием

T-критерия Wilcoxon или chi-square Friedman. Результаты в группах представлялись в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25, Q75). Как статистически значимые принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ и обработку материала производили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA», версия 12.0 для «WINDOWS-10», «Microsoft Excel».

Исследования были организованы и проведены в соответствии с положениями и принципами действующих международных и российских законодательных актов, в частности, с Хельсинской декларацией 1975 г. и с учетом ее пересмотра 1983 г. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого этического комитета при Северном государственном медицинском университете.

Результаты и обсуждение

Первичное контрольное обследование, проведенное для оценки исходного ФПО добровольцев и распределения их по группам сравнения, показало, что по всем исследуемым критериям группы достоверно ($p < 0,05$) различались между собой. Данный факт мы расценивали как свидетельство корректного определения ФПО участников исследования, а также имеющейся взаимосвязи между выбранными физиологическими критериями ФПО (физической выносливостью, ортостатической устойчивостью и активностью механизмов неспецифической резистентности).

Кроме этого, ФПО напрямую определял исходный уровень холодовой устойчивости обследованных лиц: в группе 1 максимальная длительность экспозиции начальных криотермических воздействий была в среднем почти на 1 мин меньше, чем в группе 2 ($p < 0,001$). Тем не менее, у всех добровольцев АКТ были осуществлены в полном объеме. Проводимые в динамике курса АКТ наблюдения показали, что у большинства тренируемых обеих групп имело место постепенное повышение устойчивости организма к экстремальному переохлаждению. Первые признаки увеличения холодовой устойчивости были отмечены примерно к 4-6-й процедурам, когда, исходя из самочувствия тренируемых, мы имели возможность удлинить время воздействия у большинства участников исследований. К окончанию курса АКТ средняя продолжительность криотермических процедур в обеих группах была увеличена более чем на 1 мин, или почти на 40 % по сравнению с 1-й процедурой ($p < 0,001$).

На рис. 1 показана динамика коэффициента выносливости в группах сравнения. Первичное обследование показало, что у большинства добровольцев группы 1 (11 человек из 16, 68,8%) анаэробная выносливость оказалась пониженной: величины КВ превышали 6 у.е. В группе 2 у всех испытуемых КВ находился в пределах 4-5,9 у.е., что рассматривается как средний уровень данного

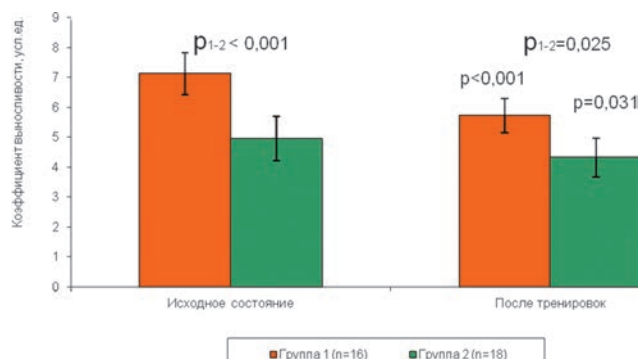


Рис. 1. Динамика коэффициента выносливости у лиц групп сравнения в результате курса аэрокриотермических тренировок, $M \pm \sigma$

Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным состоянием; p_{1-2} – между группами.

Fig. 1. Dynamics of endurance factor in individuals of comparison groups as a result of aerocryothermic training course, $M \pm \sigma$

The level of significance of the differences: p – compared with the initial state; p_{1-2} – between groups.

качества [4]. При этом зафиксированы высоко достоверные межгрупповые различия по исходному КВ ($p < 0,001$).

Проведенный курс АКТ приводил к повышению анаэробной физической выносливости у всех обследованных лиц группы 1 и у 12 из 18 испытуемых (66,7 %) группы 2. Это выразилось в статистически значимом снижении КВ в обеих группах. Степень снижения КВ (в среднем почти на 20 % по сравнению с исходным состоянием) и уровень значимости этих изменений ($p < 0,001$) были существенно большими в группе 1 по сравнению с группой 2, где средняя величина показателя уменьшилась примерно на 12 % (при уровне значимости $p = 0,031$). Перечисленные изменения привели к редукции межгрупповых различий по уровню анаэробной выносливости ($p = 0,025$), при этом в группе 1 уменьшилось (до 6 человек, 37,5 %) число лиц, у которых зафиксированы значения КВ ≥ 6 у.е.

Исследования ортостатической устойчивости, проведенные у испытуемых в исходном состоянии, выявили пониженный ее уровень у 9 (56,2 %) человек, отнесенных к группе 1. Об этом свидетельствовала совокупность характерных признаков [2]: гиперреактивность показателей гемодинамики при перемене положения тела, сниженная скорость восстановительных процессов, наличие негативных вегетативных реакций. Остальные обследованные имели, в основном, средний уровень устойчивости к перемене положения тела. Динамика физиологических параметров в выделенных группах при проведении ортостатических проб представлена в таблице.

В исходном состоянии зафиксированы ожидаемые межгрупповые различия по всем исследованным показателям, что отражало сниженную ортостатическую устойчивость у лиц с недостаточным ФПО. Проведение курса АКТ привело к существенному улучшению вегетативного обеспечения

Показатели кровообращения при ортостатической пробе у лиц 1-й (n=16) и 2-й (n=18) групп на этапах наблюдения, Me (Q25; Q75)

Circulatory indices of blood by orthostatic sampling in members of Group 1 (n=16) and 2 (n=18) at observation stages, Me (Q25; Q75)

Показатель, ед. измерения	Этап наблюдения Группа			
	Исходное состояние		Окончание курса аэрокриотермических тренировок	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
ЧССл, уд./мин	78 (75; 82)	73 (70; 74) p1-2=0,023	75 (73; 76) p=0,015	71 (70; 74) p1-2=0,048
ЧССс, уд./мин	101 (98; 104)	90 (88; 96) p1-2=0,005	91 (89; 95) p=0,002	87 (84; 94) p=0,022 p1-2=0,048
ЧССмакс, уд./мин	110 (108; 113)	97 (91; 106) p1-2=0,008	99 (95; 103) p<0,001	94 (91; 100) p=0,039 p1-2=0,040
ЧССмин, уд./мин	95 (91; 98)	84 (82; 93) p1-2=0,005	85 (83; 88) p<0,001	81 (80; 87) p=0,039 p1-2=0,049
Время «переходных процессов», с	99 (89; 112)	91 (84; 98) p1-2=0,028	89 (82; 101) p<0,001	87 (82; 94) p=0,039 p1-2=0,049
Коэффициент «30/15», отн.ед.	1,00 (1,00; 1,01)	1,03 (1,01; 1,03) p1-2=0,035	1,03 (1,02; 1,04) p=0,002	1,05 (1,02; 1,06) p=0,032 p1-2=0,048
Изменение САД, мм рт. ст.	5 (3; 7)	2 (1; 4) p1-2=0,014	0 (-2; 4) p=0,001	-2 (-3; 2) p=0,041 p1-2=0,050
Изменение ДАД, мм рт. ст.	3 (0; 6)	0 (-2; 4) p1-2=0,008	-2 (-4; 0) p<0,001	-3 (-5; -1) p=0,031 p1-2=0,044

Примечание: уровень значимости различий: p – в сравнении с исходным состоянием; p1-2 – между группами.

Note: the level of significance of the differences: p – in comparison with the initial state; p1-2 – comparing groups.

заданных нагрузок у большинства обследованных лиц. Важно отметить, что в группе 1 выраженность позитивных изменений и их достоверность для всех регистрируемых параметров по сравнению с первичным обследованием оказалась большей, что подтверждалось значительным снижением уровня межгрупповых различий при повторном обследовании. При этом у всех обследованных с исходно пониженным ФПО были выявлены положительные сдвиги исследуемых параметров кровообращения, снижение выраженности или нивелирование негативных вегетативных реакций во время пробы.

В то же время в группе испытуемых с нормальным исходным ФПО позитивные изменения показателей устойчивости к перемене положения тела отмечены лишь у 9 человек из 18 (50%). В качестве общей иллюстрации количественных межгрупповых различий в степени повышения ортостатической устойчивости в результате проведенных тренировок могут служить относительные изменения показателя ВПП, отражающего общее «качество регулирования» ЧССмг во время про-

бы. Так, в группе 1 редукция показателя по сравнению с первичным обследованием составила в среднем более 10 % (p<0,001), в группе 2 – лишь около 5% (p=0,039).

Характерные изменения в процессе наблюдения были отмечены также со стороны уровня фибронектина сыворотки крови – гликопротеина, отражающего, как известно [13], активность механизмов неспецифической защиты организма (рис. 2). Первичное обследование показало, что у большинства испытуемых 1-й группы (9 человек из 16, 56,2%) имело место снижение концентрации фибронектина относительно референтных значений (200-400 мкг/мл), еще у 5 человек (31,3 %) из этой группы уровень показателя находился на нижнем пределе нормы. При этом у всех лиц 2-й группы концентрация фибронектина соответствовала средним значениям для здоровых лиц (около 300 мкг/мл). Указанные феномены закономерно проявились в достоверных межгрупповых различиях показателя в исходном состоянии (p<0,001), свидетельствуя об общем дефиците неспецифической резистентности организма у лиц с

пониженным ФПО и необходимости проведения мероприятий по коррекции указанных негативных отклонений.

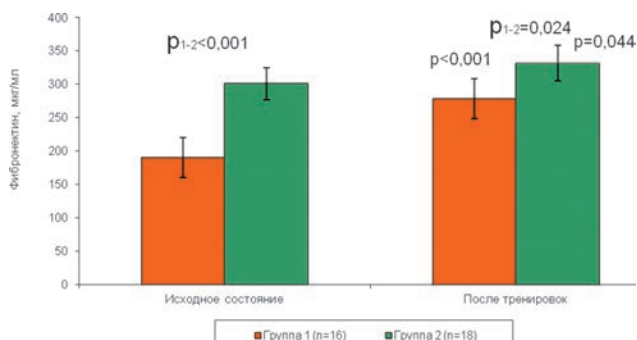


Рис. 2. Концентрация фибронектина сыворотки крови (мкг/мл) у лиц групп сравнения на этапах наблюдения, $M \pm \sigma$.

Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным состоянием; p_{1-2} – между группами

Fig. 2. The concentration of serum fibronectin (mcg/ml) in members of the comparison groups at observation stages, $M \pm \sigma$.

The level of significance of the differences: p – compared with the initial state; p_{1-2} – between groups.

В целом, проведенные исследования показали достаточно высокую эффективность апробированного метода в отношении восстановления и повышения функционального потенциала организма человека. Важным достоинством АКТ, на наш взгляд, является многонаправленность позитивного влияния, проявляющегося в оптимизации регуляторных, пластических, метаболических процессов, повышении активности защитных механизмов организма от внешних и внутренних повреждающих факторов. При этом перечисленные эффекты достигаются за счет использования собственных ресурсов организма, формирования более надежного уровня его функционирования в течение длительного периода. Использование АКТ, на наш взгляд, показано также для «физиологической подготовки» человека к выполнению задач деятельности в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, спортивно-соревновательном процессе, что обеспечивается уникальными саногенными и эргогенными эффектами данного метода.

Важно подчеркнуть, что в случае соблюдения использованных нами принципов индивидуального подхода к выбору режима АКТ, углубленного контроля функционального состояния тренируемого в период проведения курса, постепенного повышения интенсивности криовоздействий по мере формирования адаптированности к ним, данный метод является безопасным для здоровья и может применяться амбулаторно, не требуя прекращения профессиональной, спортивной или учебной деятельности.

Заключение

Метод АКТ в разработанном режиме является эффективным и безопасным средством

восстановления и расширения функционального потенциала организма лиц трудоспособного возраста, повышения устойчивости к внешним воздействиям, активности защитных механизмов, что позволяет рекомендовать широкое применение метода в экстремальной, профессиональной, военной, спортивной медицине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Преображенский В.Н., Гончаров С.Ф., Ушаков И.Б. *Профессиональная и медицинская реабилитация спасателей*. М.: ПАРИТЕТ ГРАФ, 2004. 320 с. [Preobrazhenskiy V.N., Goncharov S.F., Ushakov I.B. *Professional'naya i medicinskaya reabilitaciya spasateley*. Moscow: PARYTET GRAPH, 2004. 320 p. (In Russ.)].
2. Ушаков И.Б., Хоменко М.Н. Основные профилактические проблемы медицины труда в авиации. *Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий: сборник материалов 4-го Международного научно-практического конгресса*. М., 2007. 19-20. [Ushakov I.B., Khomenko M.N. Osnovnie profilakticheskiye problemi meditsini truda v aviatsii. *Mediko-ekologicheskie problemy lic ekstremal'nykh professiy: collection of materials of the 4th International scientific congress*. Moscow, 2007. 19-20. (In Russ.)].
3. Соловьев А.Г., Старостин О.А., Барачевский Ю.Е., Мусаев Р.Б. Коррекция нарушений психофизиологических функций у специалистов «опасных» профессий путем сочетанного использования физических факторов. *Экология человека*. 2012; 5: 36-40. [Solovyev A.G., Starostin O.A., Barachevskiy Y.E., Musaev R.B. Korrektsiya narushenii psikhofiziologicheskikh funktsii u spetsialistov "opasnikh" professii putem sochetannogo ispol'zovaniya fizicheskikh faktorov. *Ecologiya cheloveka*. 2012; 5: 36-40. (In Russ.)].
4. Старостин О.А. Коррекция психофизиологических качеств специалистов с напряженным характером профессиональной (спортивной) деятельности путем сочетанного использования физических факторов. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2012; 86(4): 147-151. DOI:10.5930/issn.1994-4683.2012.04.86.p156-161. [Starostin O.A. Correction of psychophysiological qualities of employees with challenging character of professional (sports) activity by combined application of physical factors. *Uchyonye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2012; 86(4): 147-151. DOI:10.5930/issn.1994-4683.2012.04.86.p156-161. (In Russ., English abstract)].
5. Голендухин К.Г., Поройский С.В., Карабач И.В. и др. Влияние гипербарической ререспирации на состояние неспецифических защитных механизмов организма военнослужащих, страдающих хроническим простатитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 2: 48-55. DOI:10.25207/1608-6228-2016-2-48-55. [Golendukhin K.G., Poroyskiy S.V., Karabach I.V., Skokova V.Y., Groshilin S.M. Effect of hyperbaric re-respiration on condition of nonspecific protective mechanisms of the body of troops suffering from chronic prostatitis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 2: 48-55. DOI:10.25207/1608-6228-2016-2-48-55. (In Russ., English abstract)].
6. Иванов А.О., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В. и др. Гемодинамические механизмы саногенных эффектов циклического пребывания человека в нормобарической гипоксической среде. *Медицинский вестник Юга России*. 2016; 3: 59-64. DOI:10.21886/2219-8075-2016-3-59-64. [Ivanov A.O., Kochubeynik N.V., Shatov D.V. and dr. Hemodynamic mechanisms of sanogenic effects of cyclic stay of a person in normobaric hypoxic environment. *Medical journal of the South of Russia*. 2016; 3: 59-64. DOI:10.21886/2219-8075-2016-3-59-64. (In Russ.)].

beynik N.V., Shatov D.V., Skokova V.J., Bugaia S.E., Afendikov S.G., Groshilin S.M. Hemodynamic mechanisms of clinical effects of cyclic stay of a human in normobaric hypoxic environment. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016; 3: 59-64. DOI:10.21886/2219-8075-2016-3-59-64. (In Russ., English abstract)].

7. Гончаров С.Ф., Лядов К.В., Остапшин В.Д. *Восстановительная медицина и медицинская реабилитация лиц опасных профессий: руководство для врачей*. Майкоп: Полиграф, 2009. 464 с. [Goncharov S.F., Lyadov K.V., Ostapishin V.D. *Vosstanovitel'naya medicina i medicinskaya reabilitatsiya lic opasnykh professiy: rukovodstvo dlya vrachev*. Maykop: Polygraph, 2009. 464 p. (In Russ.)].

8. Прошилин С.М., Барачевский Ю.Е., Елисеев Д.Н. Опыт использования инновационных немедикаментозных технологий для расширения психофизиологических возможностей организма лиц опасных профессий. *Кораблестроение в 21 веке: состояние, проблемы, перспективы: сборник материалов Межотраслевой научно-практической конференции*. СПб., 2014. 111-116. [Groshilin S.M., Barachevskiy Y.E., Eliseev D.N. *Opit ispol'zovaniya innovatsionnih nemedikamentoznih tekhnologii dlya rasshireniya psikhofiziologicheskikh vozmozhnostei organizma lits opasnykh professii. Korablestroenie v 21 veke: sostoyanie, problemy, perspektivy: collection of materials of the Intersectoral scientific conference*. Saint-Petersburg, 2014. 111-116. (In Russ.)].

9. Мосягин И.Г., Лобозова О.В., Иванов А.О., Безкишкий Э.Н. Влияние криотермических тренировок на уровень функциональных возможностей у студентов в начальный период

обучения. *Экология человека*. 2014; 10: 25-29. [Mosyagin I.G., Lobozova O.V., Ivanov A.O., Bezkiškiy E.N. *Vliyaniye kriotermiticheskikh trenirovok na uroven' funktsional'nykh vozmozhnostei u studentov v nachal'noy period obucheniya. Ekologiya cheloveka*. 2014; 10: 25-29. (In Russ.)].

10. Кирьянова В.В. Клинические аспекты применения общей криотерапии. *Криотерапия в России: сборник материалов II Международной научно-практической конференции*. СПб., 2009. 127-129. [Kiryanova V.V. *Klinicheskiye aspekty primeneniya obshei krioterapii. Cryotherapy in Russia: collection of materials of the 2nd International scientific conference*. Saint-Petersburg, 2009. 127-129. (In Russ.)].

11. Ростомашвили Л.Н., Иванов А.О. *Комплексная диагностика развития лиц со сложными нарушениями*. СПб.; 2012. 159 с. [Rostomashvili L.N., Ivanov A.O. *Kompleksnaya diagnostika razvitiya lic so slozhnyimi narusheniyami*. Saint-Petersburg, 2012. 159 p. (In Russ.)].

12. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience. *Diabetic Care*. 1985; 8: 491-498.

13. Северин Е.С., редактор. *Биохимия*. М.: Медицина, 2003: 712-713. [Severin E.S., editors. *Biokhimiya*. Moscow: Medicina, 2003. 712-713. (In Russ.)].

Поступила / Received 29.06.2017
Принята в печать / Accepted 03.10.2017

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

Контактная информация: Линченко Сергей Николаевич; тел.: (861) 268-35-39, +7 (918) 410-64-60; e-mail: s_linchenko@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Sergey N. Lynchenko; tel.: (861) 268-35-39, +7 (918) 410-64-60; e-mail: s_linchenko@mail.ru; 4 Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

В. Е. ПИСКУН, А. С. ВЫДРОВ

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОЛЯ ЗРЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОПАТИИ КОМБИНИРОВАННЫМ МЕТОДОМ

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, ул. Горького, 95, Благовещенск, Россия, 675000.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить динамику изменения поля зрения на фоне лечения глаукомной оптикопатии у пациентов с первичной открытоугольной II «А» стабилизированной стадией глаукомы комбинированным методом, включающим применение интраназального ноотропа «Семакс 0,1%» и чрескожную нейроэлектростимуляцию с помощью аппарата «ЭСОМ».

Материалы и методы. В 1 группу исследуемых вошли 38 больных, получавших лечение предложенным методом, 2 группа включала 29 больных, получавших трофическое лечение. Исследование поля зрения проводилось с помощью автоматического статического периметра «Периграф Периком», данные исследовались в пересчете на сумму градусов компьютерной периметрии по 8 меридианам (СГКП).

Результаты. Оценка показателей производилась после окончания курса лечения, через 1, 3 и 6 месяцев. Наблюдалось улучшение исследуемого показателя в первой группе сразу после курса лечения на 9,65%, результат оставался достоверно выше на протяжении всего периода исследования, во 2 группе показатель повысился на 4,5% и через 6 месяцев вернулся к исходному значению.

Заключение. Комбинированный метод лечения глаукомной оптикопатии у пациентов с ПОУГ II «А» стабилизированной стадии позволяет добиться улучшения показателя СГКП сроком до полугода. Отмечена высокая эффективность по сравнению с традиционной терапией.

Ключевые слова: глаукома, нейропротекция, Семакс, нейроэлектростимуляция, компьютерная периметрия

Для цитирования: Пискун В.Е., Выдров А.С. Исследование динамики поля зрения на фоне лечения глаукомной оптикопатии комбинированным методом. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(6): 102-105. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-102-105

For citation: Piskun V.E., Vydrov A.S. Study of the field of vision dynamics against the background of glaucomous opticopathy treatment by combined method. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2017; 24(6): 102-105. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-102-105

V. E. PISKUN, A. S. VYDROV

STUDY OF THE FIELD OF VISION DYNAMICS AGAINST THE BACKGROUND OF GLAUCOMOUS OPTICOPATHY TREATMENT BY COMBINED METHOD

Federal State Educational Institution of Higher Education Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Gorkogo str., 95, Blagoveshchensk, Russia, 675000.

ABSTRACT

Aim. To study the dynamics of changes in the field of vision against the background of the treatment of glaucomous opticopathy in patients with the primary open-angle II "A" stabilized glaucoma stage by a combined method involving the use of intranasal nootropic "Semax 0.1%" and percutaneous neuroelectrostimulation using the ESOM apparatus.

Materials and methods. One group of patients included 38 patients treated with the proposed method, the second group included 29 patients receiving trophic treatment. The field of vision was studied using the automatic static perimeter "Perigraph Perikom"; the data were expressed in terms of sum of degrees of computer perimetry for 8 meridians.

Results. Assessment of indicators was made after the end of the course of treatment, after 1, 3 and 6 months. The improvement of the studied indicator in the first group immediately after the course of treatment was observed at 9.65%, the result remained significantly higher throughout the study period, in the 2nd group the index increased by 4.5% and after 6 months was back to the initial value.

Conclusion. The combined method of treatment of glaucomous opticopathy in patients with POAG II A of the stabilized stage allows to achieve an improvement in the sum of degrees of computer perimetry for a period of up to six months. High efficiency was noted in comparison with traditional therapy.

Keywords: glaucoma, neuroprotection, Semax, neuroelectrostimulation, computer perimetry

Введение

Глаукома – большая группа заболеваний глаза, характеризующихся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, вызванным нарушением оттока водянистой влаги из глаза. Следствием повышения давления является постепенное развитие характерных для заболевания нарушений зрительных функций и глаукомной оптической нейропатии [1].

Уровень заболеваемости глаукомой в течение с 1990 по 2014 гг. увеличился в Амурской области на 100% [2]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что многолетнее умеренное повышение внутриглазного давления (ВГД) глаз может переноситься без каких-либо последствий. Вместе с тем характерные для глаукомы дефекты поля зрения и изменения в диске зрительного нерва могут развиваться в глазах с нормальным ВГД. В связи с этим некоторые исследователи отождествляют глаукому со специфической для этого заболевания, как они полагают, атрофией зрительного нерва с экскавацией.

Если ранее основным критерием глаукомы было повышение внутриглазного давления, то теперь к глаукоме относят заболевания, сопровождающиеся характерными изменениями поля зрения и диска зрительного нерва [2].

Поле зрения – это область пространства, воспринимаемая глазом при неподвижном зоре. Периметрия – метод исследования поля зрения с использованием движущихся (кинетическая периметрия) или неподвижных (статическая периметрия) стимулов. Исследование проводится последовательно в нескольких (чаще в 8) меридианах путем плавного перемещения тестового объекта по поверхности периметра от периферии к центру до момента, когда его замечает испытуемый [2]. Данные компьютерной периметрии наглядно отражают специфические изменения поля зрения, напрямую связанные с глаукомной оптикопатией, являющейся прогрессирующим состоянием и ведущей к безвозвратной гибели нервных клеток [3].

Патогенез развития глаукомной оптикопатии складывается из хронической ишемии и гипоксии, связанных с нарушением гемодинамики и реологии системного и регионального характера, а также из следовой реакции на близость повреждения нейронов [3, 4]. Поврежденные волокна действуют как источник токсических медиаторов, которые вызывают вторичную дегенерацию близкорасположенных нейронов [5].

В связи с этим, для стабилизации процесса апоптоза целесообразно применять нейропротекцию и нейроэлектростимуляцию [6]. К группе нейропротекторных препаратов, увеличивающих скорость проведения нервного импульса, относится «Семакс 0,1%». Он представляет синтетический пептидный аналог адренокортикотропина, полностью лишенный гормональной активности. Будучи эндогенным регулятором центральной нервной системы, препарат в малых дозах обладает вы-

раженным нейрометаболическим, нейропротекторным и антиоксидантным действием, улучшает энергетические процессы и увеличивает адаптационные возможности, повышает устойчивость нервной ткани к гипоксии [7, 8]. Методом, реализующим приемы чрескожной нейроэлектростимуляции зрительного нерва, является применение аппарата «ЭСОМ», принцип действия которого основан на явлении возникновения электрического фосфена при воздействии электрического импульса [9].

Цель исследования: изучить динамику изменения поля зрения на фоне лечения глаукомной оптикопатии у пациентов с ПОУГ II «А» стабилизированной стадией комбинированным методом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 67 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II «А» стабилизированной стадией; из них – 38 мужчин и 29 женщин были в возрасте 50-78 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение и включение полученных данных в исследование. У 16 пациентов имелась начальная и незрелая катаракта, у 8 пациентов – миопия слабой и средней степени, у 7 пациентов – гиперметропия слабой и средней степени. Сопутствующая патология была выявлена у 55 пациентов: у 8 – сахарный диабет, у 38 – гипертоническая болезнь, у 9 – ишемическая болезнь сердца.

Критериями исключения явились наличие хориоретинальной миопии высокой степени, кератопатии, зрелой катаракты, отсутствие стабилизации ВГД, диабетической ретинопатии и декомпенсированной соматической патологии.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 38 больных (42 глаза), лечение которых заключалось в применении интраназального ноотропа «Семакс 0,1%» и курса чрескожной нейроэлектростимуляции зрительного нерва с помощью аппарата «ЭСОМ». Каждый курс состоял из 10 сеансов нейроэлектростимуляции, проводимых ежедневно и 10 дневного интраназального использования препарата «Семакс 0,1%» по 2 капли в каждый носовой ход 4 раза в день.

Контрольная группа включала 29 больных (33 глаза), которым проводили трофическое лечение: внутривенное введение раствора Пирацетам 20%-5,0 ml, аскорбиновой кислоты 5%-4,0 ml, внутримышечное введение витаминов В1 0,5%-1,0 ml и В6 0,5%-1,0 ml в течение 10 дней.

Исследование поля зрения проводилось с помощью автоматического статического периметра «Периграф Периком». Полученные результаты компьютерной периметрии исследовались в пересчете на сумму градусов компьютерной периметрии по 8 меридианам (СГКП). Результаты проведенного лечения оценивались непосредственно после окончания курсов лечения, через 1, 3 и 6 месяцев.

Результаты и обсуждение

Исследование данных компьютерной периметрии в сумме градусов по 8 меридианам выявили, что в первой группе СГКП сразу после лечения увеличилась на 9,65% с 435 ± 58 ($p < 0,01$) до 477 ± 52 ($p < 0,01$) (рис. 1), а во второй группе увеличение произошло лишь на 4,5% с 436 ± 39 ($p < 0,01$) до $456 \pm 45^\circ$ ($p < 0,01$) (рис. 2). Показатель СГКП через один месяц в первой группе составил 472 ± 41 ($p < 0,01$), что выше исходного значения на 8,5%, во второй группе показатель снизился до 442 ± 45 ($p < 0,01$), что выше исходного лишь на 1,37 %.

показатель улучшился сразу после лечения и уже через месяц стал резко снижаться, через 6 месяцев приблизился к исходному уровню.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенный комбинированный метод лечения глаукомной оптикопатии, позволяет добиться стабилизации показателя компьютерной периметрии у пациентов в отдаленном периоде до полугода. Комбинированный метод более эффективен по сравнению с традиционной терапией при лечении пациентов с ПОУГ II «А» стабилизированной стадии. Анализ полученных данных показал,

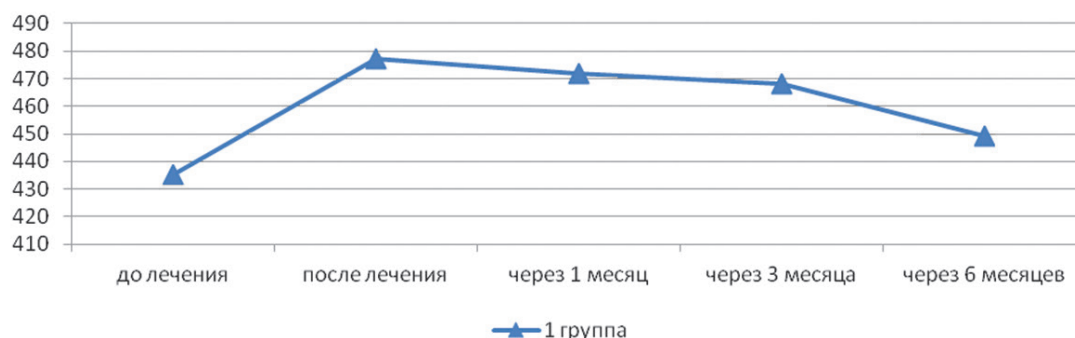


Рис. 1. Изменение показателя СГКП по 8 меридианам у пациентов первой группы в различные временные периоды наблюдения.

Fig. 1. Change in the index of the visual field boundaries for 8 meridians in patients of the first group at different observation periods.

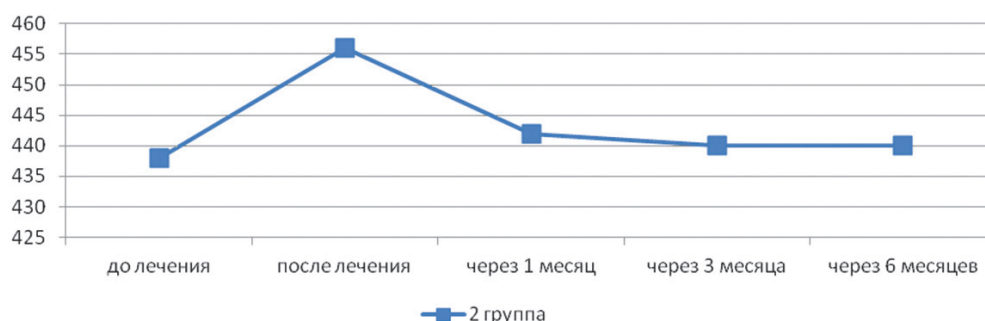


Рис. 2. Изменение показателя СГКП по 8 меридианам у пациентов контрольной группы в различные временные периоды наблюдения.

Fig. 2. Change in the index of the visual field boundaries for 8 meridians in patients of the control group at different observation periods.

Через 3 месяца СГКП в первой группе составила $468 \pm 49^\circ$ ($p < 0,01$), то есть на 7,5% выше исходного уровня, во 2 группе показатель снизился до $440 \pm 38^\circ$ ($p < 0,01$). Через 6 месяцев в первой и второй группе наблюдалось снижение показателя СГКП до $446 \pm 78^\circ$ и $437 \pm 98^\circ$ соответственно, однако это значение оставалось достоверно выше исходного уровня, преимущественно в первой группе пациентов.

Результаты проведенного исследования наглядно отражают, что при лечении комбинированным методом показатель компьютерной периметрии достоверно улучшился сразу после курса лечения и постепенно снижался в течение всего периода наблюдения, однако остался выше исходного уровня. Во второй группе исследуемый

что предложенный комбинированный метод лечения является терапевтически и патогенетически эффективным, простым, безопасным в использовании и может быть предложен к внедрению в широкую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егоров Е.А., Алябьева Ж.Ю. Глаукома с нормальным давлением. *Российский офтальмологический журнал*. 2000. 9 с. [Egorov E.A, Alyabyeva Zh.Yu. Glaucoma with normal pressure. *Russian Ophthalmological Journal*. 2000. 9 p. (In Russ., English abstract)].
2. Выдров А.С., Комаровских Е.Н., Пискун В.Е. Длительная динамика и среднесрочный прогноз заболеваемости глаукомой в Амурской области. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(2): 23-26. [Vydrov AS, Komarovskikh EN, Piskun

V.E. Long-term dynamics and medium-term prognosis of the incidence of glaucoma in the Amur Region. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016; 9(2): 23-26. (In Russ., English abstract)].

3. Курышева Н.И. Глаукоматозная оптическая нейропатия: патогенез, клиника, новые подходы к лечению. *Вестник Офтальмологии*. 2000; 6(1): 45-49. [Kuryshcheva N.I. Glaucomatous optic neuropathy: pathogenesis, clinic, new approaches to treatment. *Bulletin of Ophthalmology*. 2000; 6(1): 45-49. (In Russ.)].

4. Никишин Р.А. Структурные перестройки некоторых элементов органа зрения при электростимуляции. *Вестник Офтальмологии*. М., 2005; 58-59. [Nikishin R.A. Structural rearrangements of some elements of the organ of vision during electrical stimulation. *Bulletin of Ophthalmology*. М., 2005. 58-59. (In Russ., English abstract)].

5. Нестеров А.П. *Первичная глаукома*. М.: Медицина. 1995. 256-259. [Nesterov A.P. *Primary glaucoma*. М.: Medicine. 1995. 256-259. (In Russ.)].

6. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. Определение терапевтической эффективности отечественного препарата «Семакс 0,1%» при заболеваниях зрительного нерва. *Вестник*

Офтальмологии. 2000. 3-6. [Polunin GS, Nuriyeva SM, Bayandin DL Determination of the therapeutic effectiveness of the domestic preparation "Semax 0.1%" in cases of optic nerve diseases. *Bulletin of Ophthalmology*. 2000. 3-6. (In Russ., English abstract)].

7. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Назаренко Л.А. Влияние биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы глаза на гидродинамику внутриглазной жидкости. *Биомедицина*. 2012; 3: 25-34. [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Nazarenko L.A. Influence of the biomechanical properties of the corneoscleral capsule of the eye on the hydrodynamics of the intraocular fluid. *Biomedicine*. 2012; 3: 25-34. (In Russ.)].

8. Flammer J., Orgul S., Costa V.P., Orzalesi N. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog-Retin-Eye-Res*. 2002; 21(4): 359-393.

9. Bautista R.D. Glaucomatous neurodegeneration and the concept of neuroprotection. *Int-Ophthalmol-Clin*. 1999; 39(3): 57-70.

Поступила / Received 09.05.2017

Принята в печать / Accepted 20.09.2017

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

Контактная информация: Пискун Виктория Евгеньевна; тел.: +7 (924) 347-51-75; e-mail: viktoriya1991piskun@gmail.com; Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

Corresponding author: Viktoriya E. Piskun; tel.: +7 (924) 347-51-75; e-mail: viktoriya1991piskun@gmail.com; 95, Gorky str., Blagoveshchensk, Russia, 675000.

П. П. ПОЛЯКОВ ¹, А. А. АГУМАВА ², Л. Р. ГУСАРУК ¹, А. С. ЛИПАТОВА ¹, О. В. ЦЫМБАЛОВ ¹,
Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ ¹, С. П. ВЧЕРАШНЮК ¹, С. В. КРАВЧЕНКО ¹, А. Х. КАДЕ ¹

КОРРЕКЦИЯ ТЭС-ТЕРАПИЕЙ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ C-FOS МОНОНУКЛЕАРНЫМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ КРЫС

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

²ФГБНУ «НИИ Медицинской Приматологии», ул. Мира, д. 177, с. Веселое, Сочи, Адлерский район, Россия, 354376.

АННОТАЦИЯ

Цель. В настоящей работе изучена возможность коррекции транскраниальной электростимуляцией (ТЭС-терапией) индуцированных комбинированным стрессом нарушений экспрессии гена *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крови крыс определенной стрессоустойчивости.

Материалы и методы. В качестве модели комбинированного стресса в настоящей работе использовались тест принудительного плавания и ортостатический стресс. Для оценки индивидуальной стрессоустойчивости применялся тест принудительного плавания. Оценка уровня экспрессии гена *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крови осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Усиление экспрессии генов раннего ответа, в первую очередь гена *c-fos*, является маркером стресса, а также стресс-ассоциированных и психиатрических заболеваний.

Результаты. Экспрессия *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах животных группы сравнения превышала показатели интактной группы. Напротив, применение ТЭС-терапии (в основной группе) сопровождалось статистически значимым ($p=0,04$) снижением медианы относительной экспрессии исследуемого гена (медиана группы сравнения – 1,8; медиана основной группы – 0,6).

Заключение. Полученные результаты отражают стресс-лимитирующий эффект ТЭС-терапии, соотносятся с выводами предыдущих экспериментальных и клинических работ.

Ключевые слова: *c-fos*, мононуклеарные лейкоциты, тест вынужденного плавания, ортостатический стресс, ТЭС-терапия

Для цитирования: Поляков П.П., Агумава А.А., Гусарук Л.Р. и др. Коррекция ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 106-109. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-106-109

For citation: Polyakov P.P., Agumava A.A., Gusaruk L.R., Lipatova A.S., Tsybalov O.V., Zabolotskih N.V., Vcherachnyuk S.P., Kravchenko S.V., Kade A.Kh. Cranial electrotherapy stimulation modulates stress-induced *c-fos* expression in rat peripheral blood mononuclear cells. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 106-109. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-106-109

P. P. POLYAKOV ¹, A. A. AGUMAVA ², L. R. GUSARUK ¹, A. S. LIPATOVA ¹, O. V. TSYMBALOV ¹,
N. V. ZABOLOTSKIH ¹, S. P. VCHERACHNYUK ¹, S. V. KRAVCHENKO ¹, A. KH. KADE ¹

CRANIAL ELECTROTHERAPY STIMULATION MODULATES STRESS-INDUCED C-FOS EXPRESSION IN RAT PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

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.

²Research Institute of Medical Primatology, Mira str., 177, s. Veseloe, Sochi, Russia, 354376.

ABSTRACT

Aim. In our article, we studied the possibility of remodeling of stress-induced *c-fos* expression damages in rat peripheral blood mononuclear cells (PBMNC) by cranial electrotherapy stimulation (CES-therapy).

Materials and methods. As a model of combined stress, the present study used a forced swimming test and orthostatic stress. For the assessment of individual stress resistance, a forced swimming test was used. Evaluation of the *c-fos* gene expression level in PBMNC was carried out by real-time polymerase chain reaction. Leukocyte expression of *c-fos* is a recognized and unique peripheral biomarker of the psychogenic and somatic stress.

Results. The use of CES-therapy was followed by a decrease ($p=0,04$) in the expression of the *c-fos* gene in PBMNC (0,6 as the median of treatment group vs 1,8 as median of control group).

Conclusion. These results reflect the stress-limiting effect of this treatment method and correlate with the findings of previous experimental and clinical studies.

Keywords: *c-fos*, mononuclear leukocytes, forced swimming test, orthostatic stress, CES-therapy

Введение

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), усиливая продукцию β -эндорфина, оказывает гомеостатическое антистрессорное влияние на нейроиммуноэндокринную регуляцию. Доказательства антистрессорного потенциала данного метода получены в ряде экспериментальных и клинических работ [1, 2]. При этом практически не проясненным остается вопрос о влиянии ТЭС-терапии на экспрессию так называемых генов стресса (в первую очередь *c-fos*) мононуклеарными лейкоцитами крови. Между тем, усиление данной экспрессии является уникальным маркером стресса как нейроиммуноэндокринного ответа на требования среды и стресса клеточного [3]. Более того, активация генов немедленного ответа, к которым относится *c-fos*, представляет собой связующее патогенетическое звено двух этих уровней, являясь одним из ранних этапов процесса изменения фенотипа клетки [4]. В свете сказанного чрезвычайно актуальным представляется вопрос о возможности коррекции ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крови. Особый интерес представляет при этом использование модели комбинированного стресса, как наиболее приближенной к условиям, имеющим место *in natura*.

Цель исследования: изучить возможности коррекции ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах крови крыс определенной стрессоустойчивости.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись 50 нелинейных белых самцов крыс (200-250г). Содержание крыс, постановка экспериментов, представление полученных результатов проводились согласно требованиям приказа №199н МЗ РФ от 01.04.2016г., рекомендациям ARRIVE (Animal Research: Reporting of InVivo Experiments, 2010) и MIQE (Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, 2009).

Время адаптации для животных всех групп составляло 7 дней. Крысы интактной группы не включались в эксперимент. Забор крови (2 мл) производился в первый день после адаптации. Ранжирование остальных крыс по выносливости, работоспособности и стрессоустойчивости осуществлялось в первый день после адаптации при помощи модифицированного НЦБМТ РАМН (Научный центр биомедицинских технологий) теста принудительного плавания (плавательного теста)

по методике, описанной нами ранее [1, 2]. В эксперимент включались среднеустойчивые крысы (время плавания до утомления не отклонялось от среднего более чем на 35%). Учет индивидуальной стрессоустойчивости является ключевым методологическим приемом посвященных стрессу исследований, пренебрежение которым может исказить конечные результаты. Половина среднеустойчивых животных (основная группа, $n=20$) получала ТЭС-терапию со 2 по 6 день по методике, описанной нами ранее [5]. Другая половина (группа сравнения, $n=20$) не получала ТЭС-терапию.

После этого моделировался комбинированный стресс (модифицированный тест принудительного плавания на 7 день и ортостатический стресс на 8 день) по методике, описанной нами ранее [1, 2].

Забор крови в объеме 2 мл производился через 2 часа после ортостатического стресса в вакуэты с ЭДТА (концентрация 2,7%). Перед этим животное наркотизировалось телазолом («Zoetis Inc», USA) и ксиланитом («Нита-Фарм», Россия) [5]. Мононуклеарные лейкоциты выделялись градиентным центрифугированием. Для этого кровь (1 мл) разбавлялась 1 мл физиологического раствора и наслаивалась на фиколл-верографиновый градиент плотности ($\rho=1087 \text{ кг/м}^3$) в соотношении 1:1, после чего производилось центрифугирование в течение 20 минут при 2000 об/мин. Отбиралось интерфазное кольцо мононуклеаров. Клетки осаждались центрифугированием в течение 5 минут при 2000 об/мин с последующим удалением надосадочной жидкости.

Экспрессия гена *c-fos* оценивалась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Выделение РНК из мононуклеарных лейкоцитов осуществлялось методом гуанидинтиоцианат-фенол-хлороформной экстракции с использованием коммерческого набора ExtractRNA («Евроген», Россия). Концентрацию РНК измеряли при помощи спектрофотометра Picodrop Pico200 («Picodrop Ltd», UK). Целостность выделенной РНК изучалась при помощи электрофореза в агарозном геле с бромистым этидием. Для обратной транскрипции на матрице полученной РНК использовался коммерческий набор Реверта-Л (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) по инструкции производителя. Определение уровня мРНК гена интереса – *c-fos*, и референтного гена – β -актина проводилось с использованием наборов TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems, USA) *c-fos*:Rn02396759_m1, *beta-actin*: Rn00667869_m1 (краситель – FAM, краситель – BHQ).

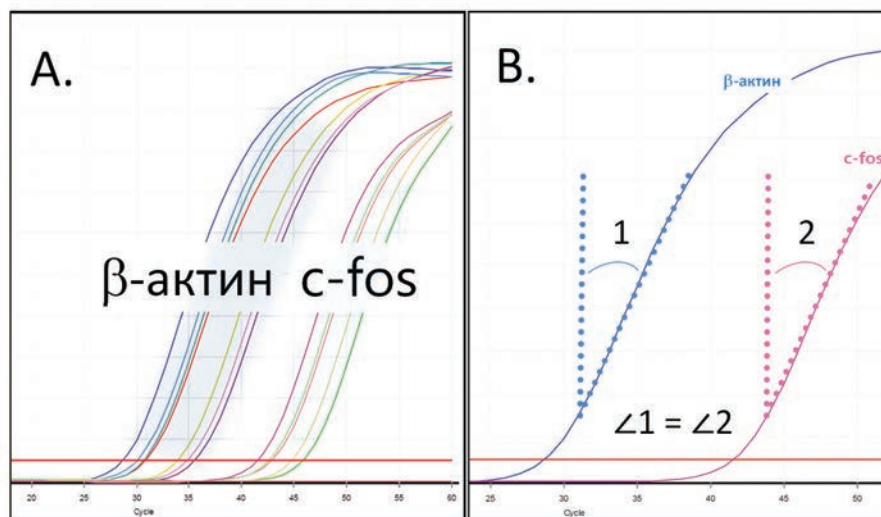


Рис. 1. Примеры флюоресцентных кривых амплификации кДНК генов β -актина и *c-fos*. А. – экспрессия *c-fos* была ниже экспрессии гена β -актина во всех случаях. В. – равный угол наклона флюоресцентных кривых амплификации кДНК генов β -актина и *c-fos*.

Fig. 1. Examples of PCR amplification curves. А. – *c-fos* expression was lower than the expression of β -actin gene in all cases. В. – equal inclination angle of PCR amplification curves.

Амплификационная смесь, общим объемом 25 мкл, содержащая 1×TaqMan Gene Expression MasterMix («Applied Biosystems», USA), 1×TaqMan Gene Expression Assays и 5 мкл кДНК, помещалась в прибор для проведения ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene Q («Qiagen», Germany). Режим включал в себя прогревание смеси при 50°C в течение 2 минут (для активации урацил-N-гликозилазы), 10-минутного прогрева при 95°C (активация полимеразы) с последующими 60 циклами: 12 сек денатурации при 95°C, 30 сек отжига праймеров при 56°C и 20 сек элонгации при 72°C. Описанный состав реакционной смеси и режим амплификации были подобраны в ходе предварительной оптимизации. Расчет относительной экспрессии гена *c-fos* осуществлялся методом $2^{-\Delta\Delta CT}$.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась посредством программы Statistica («StatSoft Inc», USA). Для оценки нормальности распределения полученных значений использовался критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение отличалось от нормального, данные представлялись как $Me(Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1-Q_3 – нижний (25%) и верхний (75%) квартили. Сравнение двух независимых групп осуществлялось при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. В качестве критического принимался уровень значимости нулевой гипотезы, равный 0,05.

Результаты и обсуждение

Экспрессия *c-fos* в исследуемых клетках была ниже экспрессии гена β -актина во всех случаях (рис. 1А). Эффективность амплификации кДНК гена интереса и референтного гена была равной (необходимое условие использования метода Livak (рис. 1В)). Экспрессия *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах животных группы сравнения

превышала показатели интактной группы (1,8(1,3-2,8)). Эти результаты отражают индуцированную комбинированным стрессом чрезмерную активацию *c-fos*. Применение ТЭС-терапии сопровождалось статистически значимым ($p=0,04$) снижением медианы относительной экспрессии исследуемого гена (0,6(0,09-1)) (рис. 2).

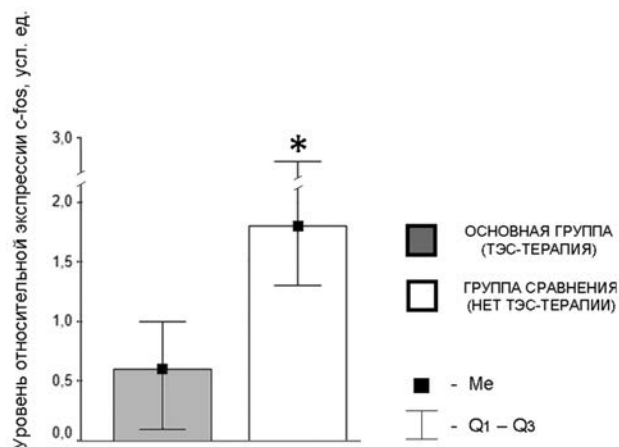


Рис. 2. Уровень экспрессии *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах животных групп сравнения и основной относительно интактной группы.

* $p=0,04$ – по сравнению с основной группой.

Fig. 2 Relative expression levels of *c-fos* in the treatment and control groups.

* $p=0,04$ – vs. treatment group.

Экспрессия *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах при стрессе имеет характерную динамику. Вне воздействия каких-либо стрессоров (к примеру, у здоровых добровольцев) обнаруживается незначительный ее уровень. В условиях стресса количество мРНК данного гена быстро увеличивается и затем через 4-5 часов снижается вплоть до нерегистри-

руемого уровня, что объясняется стресс-индуцируемым угнетением пролиферации лимфоцитов и многочисленными ограничивающими транскрипцию механизмами отрицательной обратной связи [6]. Благодаря данным свойствам, усиление экспрессии *c-fos* рассматривается в современной литературе как перспективный биомаркер стресса, отражающий к тому же интенсивность клеточного стресса и провоспалительный статус [4]. В последнее время предпринимаются попытки использовать этот инструмент для оценки выраженности стресс-ассоциированных и психиатрических заболеваний, лекарственных и наркотических аддикций, а также эффективности терапевтических стратегий. К недавним успехам данного направления следует отнести результаты исследования Teyssier (2013), касающиеся способности транскраниальной магнитной стимуляции угнетать экспрессию *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством [4].

Результаты настоящей работы согласуются с выводами предшествующих исследований, демонстрирующих антистрессорные эффекты ТЭС-терапии, в частности, способность данного лечебного метода предупреждать и подавлять гиперактивацию важнейших стресс-респонсивных центров мозга – кортиколиберин-продуцирующих нейронов гипоталамуса и префронтальной коры [1, 2]. Показанное в данной работе значительное снижение экспрессии *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах животных основной группы отражает системный благоприятный характер действия ТЭС-терапии.

Заключение

В настоящей работе продемонстрирована возможность коррекции ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии *c-fos* мононуклеарными лейкоцитами крыс. Это закладывает теоретический фундамент для дальнейших экспериментальных и клинических исследований с использованием *c-fos* в качестве инструмента более тонкого изучения антистрессорных механизмов действия ТЭС-терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каде А.Х., Поляков П.П., Липатова А.С. и др. Характер экспрессии *c-fos* нейронами медиальной префронтальной

коры в условиях комбинированного стресса и влияния ТЭС-терапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26877>. DOI: 10.17513/spno.26877. [Kade A.Kh., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Sotnichenko A.S., Kuevda E.V., Gubareva E.A. Stress-induced *c-fos* expression in medial prefrontal cortex and influence of tes-therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26877>. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.26877].

2. Поляков П.П., Липатова А.С., Сотниченко А.С., Кувейда Е.В., Гаспарян К.К., Губарева Е.А., Каде А.Х. Влияние ТЭС-терапии на характер стресс-индуцированной экспрессии *c-fos* нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 5: 121-126. [Polyakov P.P., Lipatova A.S., Sotnichenko A.S., Kuevda E.V., Gasparyan K.K., Gubareva E.A. Kade A.Kh. Influence of TES-therapy on the character of stress-induced expression of *c-fos* in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2017; 5: 121-126. (In Russ., English abstract)].

3. Teyssier J.R., Trojak B., Chauvet-Gelinier J.C., Bonin B. Low frequency transcranial magnetic stimulation downregulates expression of stress genes in blood leucocytes: Preliminary evidence. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(7): 935-936. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.002.

4. Поляков П.П., Липатова А.С., Каде А.Х. Механизмы активации и функционирования некоторых генов раннего ответа. *Медицинский вестник Юга России*. 2016; 4: 4-11. DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-4-11. [Polyakov P.P., Lipatova A.S., Kade A.Kh. Mechanisms of immediate-early genes activation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016; 4: 4-11. (In Russ., English abstract). DOI: 10.21886/2219-8075-2016-4-4-11].

5. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х. и др. Модификация методики ТЭС-терапии для ее применения у мелких лабораторных грызунов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696>. [Lipatova A.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zhanin S.A., Trofimenko A.I., Malysheva T.V. Modification of the procedure TES-therapy for its use in small laboratory rodents. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22696>. (In Russ., English abstract)].

6. Gladkevich A., Kauffman H.F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004; 28(3): 559-576. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.01.009.

Поступила / Received 30.10.2017

Принята в печать / Accepted 28.11.2017

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

Контактная информация: Поляков Павел Павлович; тел.: 8 (861) 262-40-31; e-mail: palpal.p@yandex.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Pavel P. Polyakov; tel.: 8 (861) 262-40-31; e-mail: palpal.p@yandex.ru; Sedina street, 4, Krasnodar, Russia, 350063.

А. В. ПОМОРЦЕВ, Ю. Ю. ДЬЯЧЕНКО, Ю. В. ГРУШЕВСКАЯ, В. В. ЛАШЕВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПЛОДА НА ОСНОВАНИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ ЭМБРИОНА И ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить наиболее информативные ультразвуковые критерии патологии эмбриона и экстраэмбриональных структур с 8-й по 11-ю неделю гестации с целью прогнозирования течения и исхода беременности для плода.

Материалы и методы. Было обследовано 215 беременных в сроках гестации с 8-й по 11-ю неделю.

Результаты. Путем расчета чувствительности и специфичности были выявлены наиболее информативные параметры неблагоприятного развития беременности. Параметрами неблагоприятного течения и исхода беременности для плода являются следующие высокоспецифичные признаки: отсутствие желточного мешка, неадекватное развитие желточного мешка, неадекватная васкуляризация хориона. Низкоспецифичными признаками являются: тонус миометрия, неадекватная васкуляризация желтого тела.

Заключение. Ультразвуковая оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур в сроках гестации с 8-й по 11-ю неделю позволяет прогнозировать особенности течения и неблагоприятный исход беременности для плода.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, экстраэмбриональные структуры, гестационный срок

Для цитирования: Поморцев А.В., Дьяченко Ю.Ю., Грушевская Ю.В., Лашевич В.В. Прогнозирование неблагоприятного исхода беременности для плода на основании ультразвуковой оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 110-115. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-110-115

For citation: Pomortsev A.V., Dyachenko Yu.Yu., Grushevskaya Yu.V., Lashevich V.V. Prediction of adverse pregnancy outcome for the fetus on the basis of ultrasound investigation of the embryo and extraembryonic structures. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 110-115. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-110-115

A. V. POMORTSEV, YU. YU. DYACHENKO, YU. V. GRUSHEVSKAYA, V. V. LASHEVICH

PREDICTION OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOME FOR THE FETUS ON THE BASIS OF ULTRASOUND INVESTIGATION OF THE EMBRYO AND EXTRAEMBRYONIC STRUCTURES

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. Identify the most informative ultrasound criteria for the pathology of the embryo and extraembryonic structures from the 8th to the 11th weeks of gestational age in order to predict the course and outcome of pregnancy for the fetus.

Materials and methods. 215 pregnant women were examined during gestation from 8 to 11 weeks.

Results. By calculation of sensitivity and specificity, the most informative parameters of unfavorable development of pregnancy were revealed. Parameters of adverse course and outcome of pregnancy for the fetus are the following highly specific signs: absence of yolk sac, inadequate development of yolk sac, inadequate vascularization of the chorion. Low-specific signs are: tone of myometrium, inadequate vascularization of the yellow body.

Conclusion. Ultrasound evaluation of the embryo and extraembryonic structures during gestation from 8 to 11 weeks makes possible predicting the features of the course and the unfavorable outcome of pregnancy for the fetus.

Keywords: diagnostic ultrasound, extraembryonic structures, gestational period

Введение

Проблема неблагоприятного исхода беременности на протяжении многих лет занимает

ведущее место среди осложнений в акушерской практике. Объединяет такие диагнозы, как преждевременные роды, самопроизвольные аборты,

невынашиваемость. Являясь комплексной медико-социальной проблемой, неблагоприятный исход беременности определяется высокой перинатальной смертностью, инвалидностью недоношенных детей, большими трудовыми и экономическими затратами, наносит вред материнскому организму, вызывая истощение репродуктивной функции и ряд сопутствующих заболеваний [1].

Частота невынашивания беременности в I триместре составляет около 50% [2]. По данным зарубежной литературы, гибель эмбриона в ранние сроки беременности обусловлена патологией развития зиготы, эмбриона или экстраэмбриональных структур [1, 2]. 50%-60% потерь связаны с хромосомной и генетической патологией, развитием первичной фетоплацентарной недостаточности [3].

При преждевременных родах перинатальная заболеваемость и смертность в 20 раз превышает показатели при срочных родах. Ситуация осложняется отсутствием ожидаемого эффекта от лечебных мероприятий ввиду их запоздалости [2]. Чаще всего отклонения от нормального течения беременности выявляются во втором триместре. Исследования последних лет показали, что формирование внутриутробного неблагополучия начинается на ранних сроках развития фетоплацентарной системы. Оптимальное развитие плода определяется структурно-метаболическими характеристиками эмбриона и экстраэмбриональных образований, которые имеют существенное значения для исхода беременности и завершают свое развитие к 8-й неделе гестации [4].

Для оценки развития комплекса мать-плацента-плод широко используют ультразвуковые методы исследования ввиду неинвазивности, информативности и доступности [5]. С появлением оборудования высокого и экспертного класса доступна качественная оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур с ранних сроков беременности, позволяющая оценить состояние и тяжесть структурных и функциональных нарушений и сформировать группы риска по неблагоприятному исходу беременности [6, 7].

Цель исследования: выявить наиболее информативные ультразвуковые критерии патологии эмбриона и экстраэмбриональных структур с 8-й по 11-ю неделю гестации с целью прогнозирования течения и исхода беременности для плода.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели были изучены результаты ретроспективного исследования 215 беременных с 8-й по 11-ю неделю гестации. Исследуемые в зависимости от особенностей течения беременности и исхода родов для плода были дифференцированы на IV клинические группы: I группа – роды срочные, нормальное течение беременности, неонатальный период без особенностей; II группа – роды срочные, течение

беременности проходило с угрозой прерывания в 1-ой половине гестации, неонатальный период без особенностей; III группа – роды срочные, течение беременности проходило с угрозой прерывания в 1-ой и 2-й половине гестации, неонатальный период проходил с неврологическими нарушениями в раннем неонатальном периоде; IV группа – преждевременные роды, течение беременности проходило с угрозой прерывания в 1-ой и 2-й половине гестации, неонатальный период проходил с выраженными неврологическими нарушениями. При формировании групп учитывались особенности течения беременности, срок родов, оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни новорожденного, неврологический статус новорожденных, данные нейросонографии.

I группу (n=65) составили женщины, у которых были срочные роды. Осложнений родового периода в данной группе не было. Масса тела новорожденных составила $3194 \pm 256,23$ г, оценка по шкале Апгар $8,3 \pm 0,52$ баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Неврологический статус новорожденного, включая данные нейросонографии, соответствовал статусу здорового ребенка.

II группу (n=115) составили женщины, у которых были срочные роды, без осложнений родового периода, однако у 115 (100%) беременность протекала с угрозой прерывания беременности в ранние гестационные сроки, в связи с чем проводилась сохраняющая терапия у 100 (87%) в амбулаторных условиях, у 15 (13%) в условиях стационара. Масса тела новорожденных $3145 \pm 246,44$ г, оценка по шкале Апгар $8,1 \pm 0,56$ баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Неврологический статус новорожденного, включая данные нейросонографии, соответствовал статусу здорового ребенка.

В III группе (n=25) у женщин роды были срочные, протекали без особенностей. У 25 (100%) отмечалась угроза прерывания беременности, по поводу которой проводилась сохраняющая терапия в условиях стационара. Масса тела новорожденных $2796 \pm 236,45$ г, оценка по шкале Апгар $6,8 \pm 1,25$ баллов, у 7 (28%) новорожденных отмечалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР) I степени, у 25 (100%) – по заключению невролога отмечались психо-неврологические нарушения в раннем неонатальном периоде (тремор подбородка, снижение мышечного тонуса, дистония). По результатам нейросонографии у 25 (100%) новорожденных были выявлены кисты сосудистого сплетения без дилатации боковых желудочков. Однако при динамическом наблюдении неврологический статус и данные нейросонографии соответствовали возрастной норме.

В IV группе (n=10) у женщин были преждевременные роды в сроках гестации от 28 до 36 недель. В 2 случаях (20%) – преждевременные роды по причине критического состояния плода. У 10

(100%) отмечалась угроза прерывания беременности, по поводу которой проводилась сохраняющая терапия в условиях стационара. Масса новорожденных была в пределах $1346 \pm 465,78$ г, оценка по шкале Апгар $4,3 \pm 2,51$ баллов. Ранний неонатальный период протекал с неврологическими, дыхательными нарушениями. 4 новорожденных (40%) получали лечение с использованием оборудования для искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Во всех случаях проводилась трансфузионная терапия. По результатам нейросонографии у 7 (70%) новорожденных были выявлены перивентрикулярные кисты, у 5 (50%) новорожденных – лейкомаляция, у 4 (40%) отмечалось внутрижелудочковое кровоизлияние с расширением боковых желудочков головного мозга. При динамическом наблюдении неврологический статус и данные нейросонографии – без положительной динамики.

Из исследования исключались случаи беременности со структурной патологией эмбриона, с отягощенным генетическим анамнезом, тяжелой экстрагенитальной патологией, многоплодные беременности, а также полученные в результате применения репродуктивных технологий, реус-сенситизация, случаи преждевременных родов до 28-й недели беременности.

Всем беременным, согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации, проводился трехэтапный ультразвуковой скрининг в сроки гестации 11-14 недель, 18-21 неделя, 30-34 недели [5, 7].

В исследованиях были использованы ультразвуковые аппараты Sonix MDP, Voluson S8, Voluson E8, трансабдоминальный и трансагинальный доступы. При каждом исследовании численные значения теплового и механического индексов были менее 1,0. Использовался принцип ALARA при применении специальных акушерских настроек аппарата [8, 9].

Всем беременным осуществлялась ультразвуковая оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур по оценочным критериям в соответствии со стандартами измерения в первом триместре беременности [4, 8, 9, 10] (рис. 1, 2). Помимо параметров, регламентируемых протоколом ультразвукового исследования эмбриона в ранние сроки беременности, проводили расчет церебро-корпорального коэффициента (рис. 3, 4). Данный показатель основан на вычислении отношения копчико-теменного размера эмбриона к расстоянию от наивысшей точки темени к подбородочному выступу. Прогностически благоприятным являлись значения ЦКК 1,6-2,6. ЦКК позволял исключить из исследования структурную патологию эмбриона в ранние сроки гестации. При значениях ЦКК менее 1,6 и более 2,6 беременные исключались из исследования.

Результаты и обсуждение

Для реализации поставленной цели исследования – выявить наиболее информативные ульт-

развуковые критерии патологии экстраэмбриональных структур для прогнозирования течения и исхода беременности для плода были выделены и оценены соответствующие признаки:

1 – нарушение дифференцировки хориона. В норме толщина хориона соответствует сроку гестации. Эхографические признаки патологии хориона: фрагментация, утолщенный хорион, гипоплазия, наличие кистозных образований (рис. 5 А);

2 – неадекватная васкуляризация хориона. При нормальном течении беременности наблюдается адекватная васкуляризация хориона. Эхографические признаки патологии: прерывистый тип васкуляризации хориона, единичные локусы кровотока, отсутствие васкуляризации в хорионе;

3 – неадекватное развитие желточного мешка. Нормальный диаметр желточного мешка при неосложненном течении беременности составляет от 4 мм до 6 мм (рис. 5 Б), при значениях размера желточного мешка меньше 4 мм, более 6 мм, данный признак оценивался как патологический;

4 – отсутствие желточного мешка. В норме визуализация желточного мешка доступна с 4-й по 12-ю неделю беременности. Отсутствие визуализации желточного мешка при размере плодного яйца 8 мм и более рассматривалось как патологический признак;

5 – нарушение развития амниона. Спавшийся амнион, амнион с неровными границами и амнион без визуализирующегося внутри эмбриона рассматривался как патологический признак;

6 – неадекватная васкуляризация желтого тела яичника (однополюсный кровоток, единичные локусы кровотока вокруг желтого тела, аваскулярное желтое тело);

7 – тонус миометрия. Оценивали наличие гипертонуса передней и задней стенок матки.

По клиническим группам были получены следующие результаты.

В I-й группе (n=65) – ультразвуковая анатомия эмбриона и экстраэмбриональных структур соответствовала нормативным параметрам исследования в сроки гестации 8-11 недель.

Во II-й группе (n=115) получили следующие результаты. Ультразвуковая анатомия эмбриона и экстраэмбриональных структур соответствовала нормативным параметрам исследования в сроки гестации 8-11 недель. Отмечался тонус миометрия и неадекватная васкуляризация желтого тела яичника.

В III-й группе (n=25) – при ультразвуковом исследовании были выявлены у 2 (8%) женщин гипоплазия желточного мешка, у 5 (20%) беременных отмечалась гипоплазия хориона. У 2 (8%) беременных – спавшийся амнион и у 2 (8%) – фрагментация хориона. Увеличение размеров желточного мешка – у 5 (20%). Амнион с неровными границами – у 3 (12%). У 2 (8 %) исследуемых визуализировался прерывистый тип кровотока в хорионе в режиме цветового доплеровского картирования



Рис. 1. а – на эхограмме представлен срок 8 недель гестации. Сканирование конвексным датчиком 6 МГц, экстраэмбриональная структура – желточный мешок, норма. **б** – анэмбриония, увеличение диаметра желточного мешка, фрагментация хориона. Патология.

Fig. 1. a - The echogram shows agestation period of 8 weeks. Scanning by a convection sensor 6 MHz, an extraembryonic structure – a yolk sac, normal condition. **b** – anembryonic gestation, an increased diameter of the yolk sac, fragmentation of the chorion. Pathological condition.

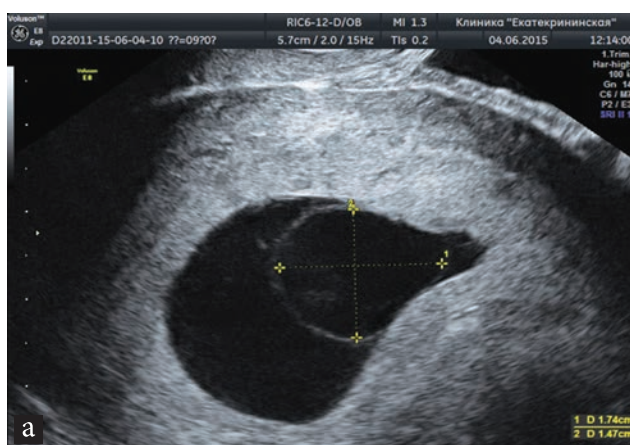


Рис. 2. а – На эхограмме представлен срок гестации – 7 недель, амниотическая полость, анэмбриония. Патология. **б** – фрагментацияхориона, срокгестации 10 недель. Патология.

Fig. 2. a - The echogram shows agestation period of 7 weeks, an amniotic cavity, anembryonic gestation. Pathological condition. **b** - fragmentation of the chorion, a gestation period of 10 weeks. Pathological condition.



Рис. 3. а – на эхограмме представлен гестационный срок 9 недель. Сканирование конвексным датчиком 6 МГц. Методика измерения цереброкорпорального коэффициента. Между курсорами указано расстояние от наивысшей точки темени плода к подбородочному выступу, копчико-теменной размер эмбриона. Норма; **б** – эмбрион 9 недель гестации. Измерение церебро-копорального коэффициента. Норма.

Fig. 3. a – A gestational period of 9 weeks is presented on the echogram. Scanning with a 6-MHz convection sensor. Method for measuring the cerebro-corporeal coefficient. The cursors indicate the distance from the highest point of the crown of the fetus to the mental prominence and the parietal-coccygeal length of the embryo. Normal condition; **b** – a 9 weeks-embryo. Measuring cerebro-corporeal coefficient. Normal condition.



Рис. 4. а – На эхограмме представлен эмбрион 10 недель гестации. Сканирование конвексным датчиком 6 МГц. Методика измерения церебро-корпорального коэффициента (ЦКК). ЦКК равен 2,0 в числовом диапазоне, соответствующем норме. **б** – на эхограмме представлен эмбрион 11 недель гестации, при измерении ЦКК в сроки 9 недель гестации, было получено значение 3,0, что превышает значение нормы. Патология.

Fig. 4. a – Agestion period of 10 weeks is presented on the echogram. Scanning with a 6-MHz convection sensor. Method for measuring a cerebro-corporeal coefficient (CCC). The CCC is 2.0 which fits the normal range. **b** – an 11 weeks-embryo is presented on the echogram; the CCC, measured at 9 weeks, is 3.0, which exceeds the norm. Pathological condition.

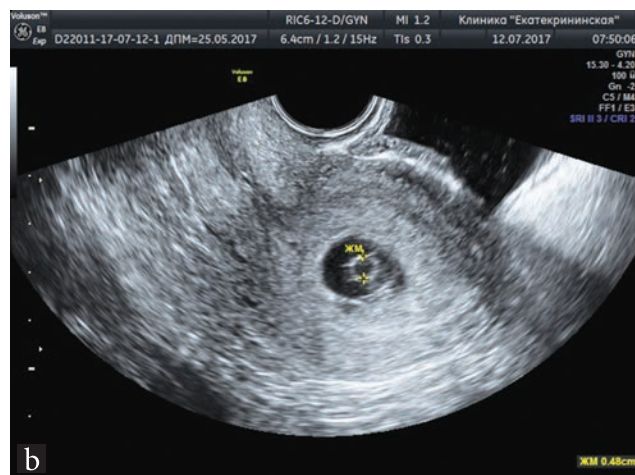
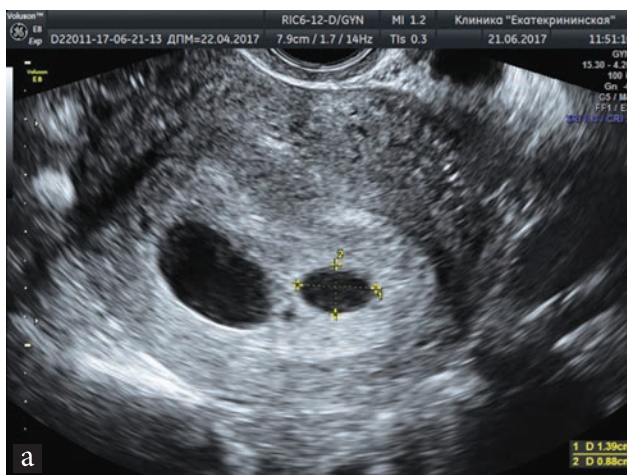


Рис. 5. а – на эхограмме представлен срок гестации – 6 недель, киста хориона. Патология. **б** – желточный мешок, срок гестации 5 недель. Норма.

Fig. 5. a – the gestation period of 6 weeks is presented on the echogram, a chorion cyst. Pathological condition. **b** – a yolk sac, the gestation period of 5 weeks. Normal condition.

Таблица / Table

Чувствительность и специфичность ультразвуковых признаков неблагоприятного исхода беременности для плода

Sensitivity and specificity of ultrasound signs of an adverse outcome of pregnancy for the fetus

Признак	Чувствительность признака (%)	Специфичность признака (%)
нарушение дифференцировки хориона	80,2	68,1
неадекватная васкуляризация хориона	71,1	76,3
неадекватное развитие желточного мешка	76,9	81,5
отсутствие желточного мешка	96,5	98,4
нарушение развития амниона	65,7	66,4
неадекватная васкуляризация желтого тела яичника	81,3	64,6
тонус миометрия	84,2	53,8

(ЦДК). Ультразвуковая анатомия эмбриона без патологии, все измерения соответствовали гестационному сроку. Отмечалась неадекватная васкуляризация желтого тела и гипертонус миометрия различной степени выраженности.

В IV-й группе (n=10) – у 2 (20%) беременных отмечалась фрагментация хориона в сочетании с гипоплазией желточного мешка. Выраженная гипоплазия хориона визуализировалась у 3 (30%) женщин в сочетании с отсутствием кровотока в хорионе. Гипоплазия желточного мешка с 5-й недели гестации диагностировалась в 1 (10%) наблюдении в сочетании с выраженной гипоплазией хориона. Спавшийся амнион – у 2 (20%) пациенток в сочетании с выраженной гипоплазией хориона (5-10 мм). У 2 (20%) визуализировался амнион с неровными границами. 7 (73%) беременных находились на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания в разные сроки гестации на протяжении всей беременности.

Путем расчета чувствительности и специфичности (таблица) были выявлены наиболее информативные параметры неблагоприятного развития беременности. Для расчета чувствительности и специфичности параметров использовались стандартные формулы: Чувствительность = $(A/(A+Г)) \times 100\%$; Специфичность = $(B/(B+В)) \times 100\%$; Точность = $((A+B)/(A+B+В+Г)) \times 100\%$, где А – истинно положительные результаты; Б – истинно отрицательные результаты; В – ложноположительные результаты; Г – ложноотрицательные результаты.

Заключение

Таким образом, параметрами неблагоприятного течения и исхода беременности для плода являются следующие высокоспецифичные признаки: отсутствие желточного мешка, неадекватное развитие желточного мешка, неадекватная васкуляризация хориона. Низкоспецифичными признаками являются: тонус миометрия, неадекватная васкуляризация желтого тела.

Ультразвуковая оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур в сроках гестации с 8-й по 11-ю неделю позволяет прогнозировать особенности течения и неблагоприятный исход беременности для плода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.У., Оразмурадова А.А. *Ранние сроки беременности*. 2-е изд., испр. и доп. Медиабюро Статус презенс, 2009. 57. [Radzinskij V.U., Orazmuradova A.A. *Early pregnancy*. 2-e izd. ispr. idop. Mediabjuro Status prezens, 2009. 57. (In Russ.)].
2. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. *Акушерство*. М.: 2009. 45-57. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurcer M.A. *Obstetrics*. M.: 2009. 45-57. (In Russ.)].
3. Harrington K. Early screening for pre – eclampsia and intrauterine grown restriction. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. 2011; 37(4): 623-624.
4. Блинов А.Ю., Медведев М.В. *Основы ультразвуковой фетометрии*. М.: Реал Тайм, 2012. 10-33. [Blinov A. Ju., Medvedev M. V. *Fundamentals of ultrasonic fetometry*. M.: Real Tajm, 2012. 10-33. (In Russ.)].
5. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Prikaz Minzdrava Ros-sii ot 12 nojabrja 2012g. № 572n Ob utverzhdenii Porjad-ka okazaniya medicinskoj pomoshhi po profilju «akusherstvo i ginekologija»].
6. Медведев М.В. *Основы доплерографии в акушерстве*. М.: Реал Тайм, 2010. 50-55. [Medvedev M.V. *Fundamentals of Doppler in obstetrics*. M.: Real Tajm, 2010. 50-55. (In Russ.)].
7. Медведев М.В. *Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз*. 3-е изд., доп., перер. М.: Реал Тайм, 2012. 9-57, 232-345. [Medvedev M.V. *Prenatal ultrasound. Differential diagnosis and prognosis*. 3-e izd., dop., perer. M.: Real Tajm, 2012. 9-57, 232-345. (In Russ.)].
8. Медведев М.В., Алтынник Н.А. *Основы ультразвукового скрининга в 11-14 недель беременности*. М.: Реал Тайм, 2014. 7-15. [Medvedev M.V., Altynnik N.A. *Bases ultrasound screening at 11-14 weeks of gestation*. M.: Real Tajm, 2014. 7-15].
9. Nicolaides K.N. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011; 31: 7-15.
10. Kagan K.O., Cicero S., Staboulidou I., Wright D., Nicolaides K.N. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2010; 32: 134-137.

Поступила / Received 28.09.2017

Принята в печать / Accepted 20.11.2017

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

Контактная информация: Дьяченко Юлия Юрьевна; тел.: +7(918) 278-98-74; e-mail: dyachenko0701@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина 4.

Corresponding author: Yulia Y. Diachenko; tel.: +7(918) 278-98-74; e-mail: dyachenko0701@mail.ru; Sedin str.4, Krasnodar, Russia, 350063.

М. С. СОБОЛЕВ¹, А. В. ФАЙТЕЛЬСОН¹, О. С. ГУДЫРЕВ², Д. С. Р. РАДЖКУМАР¹,
Г. М. ДУБРОВИН¹, В. И. МЯГКИХ¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИО- И ОСТЕОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ РОЗУВАСТАТИНА, L-НОРВАЛИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
кафедра травматологии и ортопедии, ул. Карла Маркса, 3, г. Курск, 305041.

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
НИИ Фармакологии живых систем, ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение эффективности фармакологической коррекции экспериментального остеопороза розувастатином, L-норвалином и их комбинацией в сравнении со стронция ранелатом.

Материалы и методы. Моделирование гипострогенного остеопороза производилось путем проведения операции двусторонней овариэктомии самкам крыс линии Wistar. Через 4 недели после операции животным вводили изучаемые препараты в течение 4 недель. Через 12 недель у экспериментальных животных анализировали показатели внутрикостной микроциркуляции проксимального метафиза бедра и рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции на основании данных лазер-доплеровской флоуметрии. Расчет и регистрация параметров микроциркуляции производились при помощи лазер-доплеровского флоуметра Biopac systems MP-150 и игольчатого датчика TSD-144, а обработка полученных результатов выполнялась программой AcqKnowledge версий 4.1-4.2. Для комплексной оценки формирования остеопоротических сдвигов и эффективности терапии изучаемыми лекарственными средствами проводили гистоморфометрию проксимальных метафизов бедренных костей. При расчете ширины костных трабекул использовали программу ImageJ версии 1.39.

Результаты. Было установлено, что L-норвалин и розувастатин в исследуемых дозах при монотерапии и в комбинации значительно увеличивают параметры регионарной внутрикостной микроциркуляции вертельной области бедра. Исследуемые лекарственные вещества и их комбинация, по сравнению с препаратом сравнения, обладают эндотелиопротективной активностью. Это обстоятельство благоприятно сказывается на внутрикостной микроциркуляции, которая способствует стабильному течению процесса костного ремоделирования и препятствует прогрессированию развития остеопоротических нарушений. При морфометрическом исследовании было установлено, что L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных дозировках препятствуют снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным остеопорозом.

Заключение. L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных дозировках обладают выраженным остеопротективным действием.

Ключевые слова: остеопороз, эндотелиальная дисфункция, розувастатин, L-норвалин, стронция ранелат

Для цитирования: Соболев М.С., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Раджкumar Д.С.Р., Дубровин Г.М., Мягих В.И. Исследование эндотелио- и остеопротективных свойств розувастатина, L-норвалина и их комбинации при экспериментальном остеопорозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 116-121. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-116-121

For citation: Sobolev M.S., Faitelson A.V., Gudyrev O.S., Rajkumar D.S.R., Dubrovin G.M., Myagkih V.I. Study of endothelial protective and osteoprotective properties of rosuvastatin, l-norvaline and their combinations in experimental osteoporosis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 116-121. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-116-121

**M. S. SOBOLEV¹, A. V. FAITELSON¹, O. S. GUDYREV², D. S. R. RAJKUMAR¹, G. M. DUBROVIN¹,
V. I. MYAGKIH¹**

STUDY OF ENDOTHELIAL PROTECTIVE AND OSTEOPROTECTIVE PROPERTIES OF ROSUVASTATIN,
L-NORVALINE AND THEIR COMBINATIONS IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS

¹ Kursk State Medical University; Department of Traumatology and Orthopedics,
Karla Marxa str., 3, Kursk, Russia, 305041.

² Belgorod State National Research University; RI of Pharmacology of Living Systems,
Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015.

ABSTRACT

Aim. Study of the effectiveness of pharmacological management of experimental osteoporosis with rosuvastatin, L-norvaline and their combination in comparison with strontium ranelate.

Materials and methods. Simulation of hypoestrogenic osteoporosis was performed by bilateral oophorectomy in female Wistar rats. Four weeks after the surgery, the animals were administered study drugs during 4 weeks. After 12 weeks in the experimental animals, the parameters of intraosseous microcirculation of the proximal metaphysis of the femur were analyzed and the coefficient of endothelial dysfunction was calculated on the basis of laser Doppler flowmetry data. Calculation and registration of parameters of microcirculation were performed using the Biopac systems MP-150 laser doppler flowmeter and the TSD-144 needle sensor, and the results were processed using the AcqKnowledge version 4.1-4.2 software. For a comprehensive assessment of the formation of osteoporotic shifts and the effectiveness of therapy with the drugs studied, histomorphometry of the proximal metaphysis of the femurs was performed. When calculating the width of the bone trabecula, ImageJ version 1.39 was used.

Results. It was found that L-norvaline and rosuvastatin in the doses under study in monotherapy and in combination significantly increase the parameters of regional intraosseous microcirculation of the vertex femur region. The investigated drugs and their combination, in comparison with the reference preparation, have an endothelial protective activity. This circumstance favorably affects intraosseous microcirculation, which contributes to the stable course of bone remodeling and prevents progression of osteoporotic disorders. In a morphometric study, it was established that L-norvaline, rosuvastatin, and their combination in these dosages prevented a decrease in the average width of bone trabeculae to the level of animals with experimental osteoporosis.

Conclusion. L-norvaline, rosuvastatin and their combination in these dosages have a significant osteoprotective effect.

Keywords: osteoporosis, endothelial dysfunction, rosuvastatin, L-norvaline, strontium ranelate

Введение

Причиной развития остеопоротических изменений костей является дисрегулированность основных процессов остеогенеза – резорбции и ремоделирования костной ткани [1]. При нарушении регионального кровоснабжения кости ткани происходит уменьшение количества остеобластов и торможение их активности, одновременно с этим активизируют свою деятельность остеокласты. Следовательно, кровоснабжение играет ключевую роль в процессах ремоделирования и репаративной регенерации костной ткани. Строение самих костных микрососудов существенно отличается от сосудов других тканей, в них имеется только эндотелиальный слой, через который непосредственно протекает вся регуляция обменных процессов между остеокластами, остеобластами и кровью [2, 3]. Эндотелиальная дисфункция чаще всего является основной причиной ухудшения микроциркуляторного кровотока, в том числе в костной ткани [4, 5], что, в свою очередь, приводит к нарушению остеогенеза, вызывая тем самым остеопороз [6].

Проведенные ранее исследования продемонстрировали положительные остеопротективные эффекты лекарственных веществ, обладающих эндотелиотропными свойствами, к ним относятся эналаприл, лозартан и резвератрол. Наряду с этими препаратами, также эндотелиопротективными свойствами обладают розувастатин и L-норвалин [4], под воздействием которых возможна нормализация течения ангиогенеза, ведущего к замедлению развития остеопороза. В то же время в доступной литературе не имеется сведений о том, чтобы кто-либо применял остеопротективные свойства указанных препаратов в виде монотерапии и их комбинации. Все это свидетельствует об актуальности темы исследования.

Цель исследования: изучение эффективности фармакологической коррекции экспериментального остеопороза розувастатином, L-норвалином и их комбинацией в сравнении со стронция ранелатом.

Материалы и методы

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ETS № 170.

Моделирование гипоестрогенного остеопороза производилось путем проведения операции двусторонней овариэктомии самкам крыс линии Wistar массой 200-250 г (под наркозом – внутривентральным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг). Через восемь недель у данных животных развивались гипоестроген-индуцированные остеопоротические изменения в спонгиозной костной ткани вертельного отдела бедра (по данным гистоморфометрии).

Животные были разделены на 6 групп (n=20). I группа – контрольная – крысам этой группы была произведена операция ложной овариэктомии (без удаления яичников); II группа – животным выполнена операция билатеральной овариэктомии (модель остеопороза). Животные этих групп в качестве плацебо получали через восемь недель в течение 4 недель ежедневно внутривентрально 1% крахмальный клейстер. Крысам III группы через восемь недель после моделирования гипоестрогенного остеопороза проводилась терапия L-норвалином, который вводился в дозе 10 мг/кг в течение четырех недель. Животным IV группы в аналогичные сроки, что и в предыдущих группах, проводилась терапия розувастатином в дозе 0,86

мг/кг. В V группе крысам проводилось комбинированное лечение L-норвалином и розувастатином в указанных дозировках в те же сроки. Животные VI группы получали терапию препаратом сравнения, стронция ранелатом (Бивалос) в дозе 171 мг/кг с девятой по двенадцатую неделю включительно. Все исследуемые лекарственные средства вводились внутривенно ежедневно в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере.

Через 12 недель у экспериментальных животных анализировали показатели внутрикостной микроциркуляции проксимального метафиза бедра и рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) на основании данных лазер-доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Расчет и регистрация параметров микроциркуляции и КЭД [7] производился при помощи лазер-доплеровского флоуметра Biopac systems MP-150 и игольчатого датчика TSD-144, а обработка полученных результатов выполнялась программой AcqKnowledge версий 4.1-4.2. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Для комплексной оценки формирования остеопоротических сдвигов и эффективности терапии изучаемыми лекарственными средствами проводили гистоморфометрию проксимальных метафизов бедренных костей. При расчете ширины костных трабекул использовали программу ImageJ версии 1.39. Полученные значения ширины костных трабекул выражали в микрометрах (мкм).

Результаты и обсуждение

При измерении внутрикостной микроциркуляции в проксимальном отделе бедра у крыс было выявлено, что данный показатель составил:

- а) в I контрольной группе (ложно-оперированная) – $99,91 \pm 3,41$ ПЕ;
- б) во II группе (модель остеопороза без лечения) – $58,75 \pm 3,76$ ПЕ;
- в) в III группе (терапия L-норвалином) – $92,46 \pm 2,29$ ПЕ;
- г) в IV группе (терапия розувастатином) – $81,88 \pm 3,39$ ПЕ;
- д) в V группе (комбинированная терапия розувастатином и L-норвалином) – $88,02 \pm 3,03$ ПЕ;
- е) в VI группе (терапия стронция ранелатом) – $67,48 \pm 2,98$ ПЕ;

Таким образом, было установлено, что L-норвалин и розувастатин в исследуемых дозах при монотерапии и в комбинации значительно увеличивали параметры регионарной внутрикостной микроциркуляции вертельной области бедра. Данные ЛДФ-грамм в группе крыс, получавших изучаемые препараты и их комбинацию, статистически достоверно отличались от показателей животных с остеопорозом, а также крыс, получавших препарат сравнения стронция ранелат.

Для уточнения роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в формировании нарушений внутрикостной микроциркуляции проводились функциональ-

ные сосудистые пробы: однократно внутривенно вводились растворы ацетилхолина и нитропруссиды (в дозах 40 мкг/кг и 30 мкг/кг соответственно). При введении этих препаратов отмечалось уменьшение микроциркуляторного кровотока с последующей нормализацией показателей микроциркуляции. Причина этого явления состоит в том, что ацетилхолин и нитропруссид вызывают системную вазодилатацию, то есть происходит централизация кровотока и, как следствие, уменьшение объемной скорости кровотока в костной ткани. Реальным показателем развития гипоестрогенной дисфункции эндотелия является коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). Расчет этого коэффициента выполнялся на основании данных ЛДФ-грамм и определялся как отношение площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение нитропруссиды к площади треугольника над кривой восстановления микроциркуляции в ответ на введение ацетилхолина [7].

В контрольной группе крыс КЭД = $1,28 \pm 0,18$, в группе крыс с экспериментальным остеопорозом КЭД = $2,57 \pm 0,23$. Данные результаты говорят о формировании изменений, приводящих к дисфункции эндотелия кровеносного русла в костной ткани после овариэктомии.

КЭД у крыс, получавших L-норвалин, снижался до значения $1,64 \pm 0,21$, а при терапии розувастатином происходило статистически значимое уменьшение этого параметра до $1,72 \pm 0,18$. При комбинированном лечении данными препаратами было выявлено статистически достоверное снижение коэффициента до значения $1,68 \pm 0,25$. Бивалос статистически значимых влияний на данный показатель не оказывал ($2,44 \pm 0,19$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые лекарственные вещества и их комбинация, по сравнению с препаратом сравнения, обладают эндотелиопротективной активностью. Это обстоятельство благоприятно сказывается на внутрикостной микроциркуляции, которая способствует стабильному течению процесса костного ремоделирования и препятствует прогрессированию развития остеопоротических нарушений.

Представленное положение подтверждается результатами гистологических исследований у экспериментальных животных. При микроскопии морфологических срезов вертельных зон бедер крыс, которые получали L-норвалин, розувастатин и их комбинацию, имеет место нормальная микроархитектоника спонгиозной костной ткани, по сравнению с животными с моделированным остеопорозом (рис.).

Объективным оценочным критерием формирования остеопоротических сдвигов и результативности проводимого лечения после двусторонней овариэктомии является гистоморфометрия. Рассчитывалась средняя ширина костных трабекул

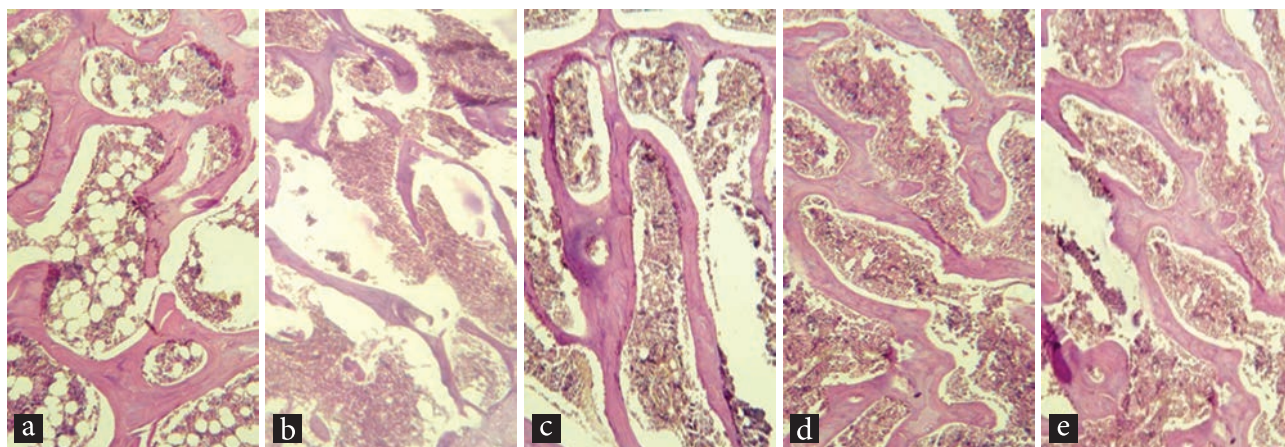


Рис. Гистологическая картина проксимального метафиза бедренной кости у крыс (окр. гематоксилин-эозином, ув. 100).

a – контрольная группа; b – модель остеопороза, без лечения; c – L-норвалин; d – розувастатин; e – комбинация L-норвалина с розувастатином.

Fig. Histologic pattern of proximal metaphysis of the femur in rats (hematoxylin-eosin, magn. 100).

a – control group; b – osteoporosis model, without treatment; c – L-norvaline; d – rosuvastatin; e – combination of L-norvaline and rosuvastatin.

в исследуемой локализации. Так, было выявлено достоверное уменьшение средней ширины костных трабекул у животных с моделью остеопороза ($64,61 \pm 0,54$ мкм) по сравнению с аналогичным показателем у крыс контрольной группы ($96,64 \pm 1,01$ мкм).

При морфометрическом исследовании было установлено, что L-норвалин, розувастатин и их комбинация в указанных ранее дозировках препятствуют снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным остеопорозом – до $81,24 \pm 0,68$ мкм, $75,31 \pm 0,97$ мкм и $84,02 \pm 0,89$ мкм, соответственно. Однако, средняя ширина трабекул не достигала значений контрольных крыс, но статистически значимо превышала параметры, полученные у животных с остеопорозом без лечения и которым проводилась терапия препаратом сравнения стронция ранелатом ($80,19 \pm 0,95$ мкм).

Таким образом, L-норвалин, розувастатин и их комбинация в исследуемых дозировках через два месяца после моделирования остеопороза у крыс обладают остеопротективным действием, заключающимся в замедлении истончения костных трабекул вертельной области бедра.

Эндотелиальный слой внутрикостных сосудов является неотъемлемой частью кости, играет центральную регуляторную роль [8], обладая значительной метаболической активностью, выполняя при этом различные функциональные действия, к которым можно отнести: регуляцию адгезии лейкоцитов, регуляцию сосудистого роста, атромбогенность и тромбогенность стенки сосудов и иммунные функции [7, 9]. Сами эндотелиоциты, продуцируя разнообразные биологически активные вещества, участвуют в регуляции тонуса сосудов [8]. Среди значительного количества медиаторов, которые вырабатываются эндотелиальным слоем,

выделяют вазоконстрикторы: ангиотензин II, эндотелин I и вазодилататоры: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простаглицлин [5, 10, 11]. Эндотелиальная дисфункция – это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров с активизацией синтеза вазоконстрикторов [12]. Основным сосудорасширяющим медиатором является оксид азота, который в результате биосинтеза вырабатывается из аминокислоты L-аргинина при участии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы) [10]. Снижение экспрессии или транскрипции NO-синтазы и уменьшение для нее биодоступности резервов L-аргинина, а также ускорение метаболизма оксида азота ведут к нарушению синтеза последнего при дисфункции эндотелия [13, 14]. Метаболизм L-аргинина в клетках протекает по двум путям: 1-ый – под воздействием аргиназы L-аргинин гидролизруется в орнитин и мочевины; 2-ой – превращение L-аргинина в оксид азота и цитрулин – катализируется NO-синтазой, при этом ферменты аргиназа и NO-синтаза соперничают между собой за общий субстрат – L-аргинин [10]. В ряде исследований было выявлено повышение активности аргиназы с развитием эндотелиальной дисфункции эндотелия. Также аргиназа ингибирует активность синтазы оксида азота, препятствуя продукции оксида азота, а снижение влияния аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции [12].

Заключение

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать заключение, что применение ингибиторов аргиназы является необходимым для повы-

шения выработки оксида азота, что способствует предупреждению развития дисфункции эндотелия. Ингибиторы аргиназы, к которым относится и L-норвалин, блокируют фермент аргиназу, при этом, скорее всего, предотвращая метаморфозу L-аргинина в мочевины и орнитин. Благодаря этому, значительное количество L-аргинина расщепляется под воздействием NO-синтазы с образованием NO. Это позитивно влияет на регионарную микроциркуляцию внутрикостных структур, поддерживая в допустимых пределах гомеостаз в костной ткани.

Еще одной группой лекарственных средств, которые пользуются большой популярностью в комплексном лечении сосудистой патологии, являются статины. Фармакологические действия их основаны на ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, механизм этого влияния состоит в антагонизме к редуктазе ГМГ-КоА, что приводит к снижению концентрации липидов низкой плотности и триглицеридов и, как следствие этого, к снижению уровня холестерина, но влияния статинов на функцию эндотелия более обширны, чем только снижение холестерина. Экспериментально было доказано, что некоторые способны стимулировать транскрипцию гена NO-синтазы в эндотелиоцитах человека, что ведет к улучшению экспрессии NO-синтазы, результат этого – повышение секреции оксида азота в эндотелии [15]. Более того, применение современных статинов, к которым относится и розувастатин, положительно влияет на эластические свойства стенки сосудов, снижает показатели эндотелиальной дисфункции, повышая функциональную активность эндотелиоцитов. Стимуляция продукции NO в эндотелии свойственна всем статинам и не зависит от их влияния на синтез холестерина [16]. Данные свойства положительно влияют на состояние внутрикостной микроциркуляции, тем самым опосредованно улучшают трофику костной ткани, в том числе позитивно воздействуют на остеорегенерацию [16, 17].

С учетом вышесказанного, можно предположить, что L-норвалин и розувастатин, несмотря на разные фармакокинетические эффекты, при комбинированной терапии потенцируют действие друг друга, что положительно действует на процесс костного ремоделирования.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) L-норвалин в дозе 10 мг/кг на модели экспериментального остеопороза, вызванного билатеральной овариэктомией имеет выраженное эндотелиопротективное действие, проявляющееся в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, предотвращает снижение уровня микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на значениях, не отличающихся от ложнопериоперированных животных, а также, увеличивая ширину костных трабекул в среднем на 30% по сравнению

с группой крыс с остеопорозом, предотвращает возникновение микропереломов, то есть обладает выраженным остеопротективным действием;

2) розувастатин, в дозе 0,86 мг/кг на модели экспериментального остеопороза, вызванного билатеральной овариэктомией, обладает эндотелиопротективным действием, снижает коэффициент эндотелиальной дисфункции, статистически значимо увеличивает уровень внутрикостной перфузии в вертельном отделе бедра, эффективно удерживая его на уровне интактных животных, а также имеет выраженное остеопротективное действие;

3) комбинация розувастатина с L-норвалином в указанных ранее дозах на выбранной модели патологии обладает значительным эндотелиопротективным эффектом, предупреждает ухудшение показателей микроциркуляции в костной ткани бедра, удерживая его на уровне, близком к интактным животным, а также обладает более выраженным остеопротективным действием, чем L-норвалин и розувастатин при монотерапии остеопоротических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. *Consilium Medicum*. 2004; 6(2): 8-11. [Benevolenskaya L.I. The problem of osteoporosis in modern medicine. *Consilium Medicum*. 2004; 6(2): 8-11. (In Russ.)].
2. Брошусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. *Украинский ревматологический журнал*. 2003; 4: 3-11. [Broshus V.V. Nitric oxide as a regulator of protective and homeostatic reactions of the body. *Ukrainian rheumatological journal*. 2003; 4: 3-11. (In Russ.)].
3. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca^{2+} -активируемый K^{+} ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP-зависимый механизм. *Кардиология*. 2002; 8: 34-39. [Gribkova I.V., Shubert R., Serebryakov V.P. NO activates the Ca^{2+} -activated K^{+} flow of smooth muscle cells in the rat tail artery via a GMP-dependent mechanism. *Cardiology*. 2002; 8: 34-39. (In Russ.)].
4. Полянская О.С., Покровский М.В. Коррекция L-NAME-индуцированного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1(143): 139-144. [Polyanskaya O.S., Pokrovskii M.V. Correction of L-NAME-induced gestosis in an experiment with an inhibitor of arginase L-norvaline and drugs included in the standard treatment regimen. *Kuban scientific medical bulletin*. 2014; 1(143): 139-144. (In Russ.)].
5. Ходосовский М.Н. К механизму протекторного влияния L-аргинина на печень при ишемии-реперфузии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 40-42. [Hodosovskiy M.N. To the mechanism of protector influence of L-arginine on the liver during ischemia-reperfusion. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2006; 69(3): 40-42. (In Russ.)].
6. Luiking Y.C., Engelen M.P.K.J., Deutz N.E.P. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010; 13(1): 97-104.
7. Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Иванов

А.В., Коклина Н.Ю., Стабровская Н.В., Ванян А.Ш., Нарыков Р.А., Раджжумар Д.С.Р. Остеопротективное действие эналаприла, лозартана и резвератрола при экспериментальном остеопорозе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2011; 22(117): 9-15. [Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Pokrovskii M.V., Ivanov A.V., Koklina N.U., Stabrovskaya N.V., Vanyan A.S., Narykov R.A., Rajkumar D.S.R. Osteoprotective action of enalapril, losartan and resveratrol in experimental osteoporosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2011; 22(117): 9-15. (In Russ.)].

8. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2005; 4: 5-9. [Markov H.M. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2005; 4: 5-9. (In Russ.)].

9. Файтельсон А.В. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза комбинацией резвератрола с эналаприлом. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012; 4(123): 239-244. [Faitelson A.V. Pharmacological correction of experimental osteoporosis with a combination of resveratrol and enalapril. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012; 4(123): 239-244. (In Russ.)].

10. Jahangir E., Vita J.A., Handy D. et al. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vase. Med.* 2009; 14(3): 239-248.

11. Jung C., Gonon A.T., Sjoquist P.-O., et al. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research.* 2010; 85(1): 147-154.

12. Kielstein J.T., Impraime B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *J. C. Circulation.* 2004; 109: 172-177.

13. Alagiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58: 362-366.

14. Bellefontaine N., Hanchate N.K., Parkash J. et al. Nitric oxide as key mediator of neuron-to-neuron and endothelia-to-glia communication involved in the neuroendocrine control of reproduction. *Neuroendocrinology.* 2011; 93: 74-89.

15. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E., Muscari A. Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. *Acta. Cardiol.* 2004; 59(5): 555-564.

16. Bonetti P.O., Wilson S.H., Rodriguez-Porcel M. et al. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 546-554.

17. Williams J.K., Sukhova G.K., Herrington D.M. et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 684-691.

Поступила / Received 18.09.2017

Принята в печать / Accepted 07.11.2017

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

Контактная информация: Файтельсон Александр Владимирович; тел.: +7 (4712) 24-25-60; e-mail: densingh7@gmail.com; Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Corresponding author: Alexander V. Faitelson; tel.: +7 (4712) 24-25-60; e-mail: densingh7@gmail.com; 3, K. Marxa str., Kursk, Russia, 305041.

Э. П. СОРОКИН, Е. Г. БУТОЛИН, Е. В. ШИЛЯЕВА, В. Г. ИВАНОВ

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС У ПОСТРАДАВШИХ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫМИ ТРАВМАМИ, ПОСТУПИВШИХ В СОСТОЯНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Промышленная, д. 52, Ижевск, Россия, 426063

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить особенности нейрогуморального ответа на стресс у пациентов с торакоабдоминальными травмами, находившихся на момент поступления в специализированный стационар в состоянии алкогольного опьянения (АО).

Материалы и методы. Исследовано 244 пострадавших с торакоабдоминальными травмами, 183 из которых на момент госпитализации имели признаки алкогольного опьянения. На основании измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений вычислялся, а затем оценивался в динамике индекс Кердо. У 24 пациентов мужского пола до и после индукции анестезии, во время оперативного вмешательства, через 1, 6, 12, 24 часа после него производился забор проб венозной крови, в которых определялось содержание кортизола, инсулина, тиреотропного гормона, соматотропного гормона, пролактина.

Результаты. Индекс Кердо имеет тенденцию к снижению за время нахождения в стационаре. При этом статистически значимых различий при наличии или отсутствии признаков алкогольного опьянения выявлено не было. Для пострадавших, находящихся при поступлении в состоянии алкогольного опьянения характерно умеренное, но длительно сохраняющееся повышение уровня кортизола. При этом концентрации инсулина, соматотропного и тиреотропного гормонов не выходят за пределы референтных значений. У пациентов без признаков алкогольного опьянения концентрации всех перечисленных биологических веществ имеют тенденцию к кратковременному (до 12 часов после оперативного вмешательства) повышению. Соотношение кортизол/инсулин достоверно выше при наличии признаков алкогольного опьянения, что свидетельствует о преобладании катаболизма и эффективном использовании липидов.

Заключение. Алкогольное опьянение является фактором, влияющим на развитие стрессового ответа и уменьшающим его выраженность у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Ключевые слова: торакоабдоминальная травма, алкогольное опьянение, стрессовый ответ, индекс Кердо

Для цитирования: Сорокин Э.П., Бутолин Е.Г., Шиляева Е.В., Иванов В.Г. Особенности нейрогуморального ответа на стресс у пострадавших с торакоабдоминальными травмами, поступивших в состоянии алкогольного опьянения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24 (6): 122-128. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-122-128

For citation: Sorokin E.P., Butolin Ye.G., Shilyaeva Ye.V., Ivanov V.G. Features of neurohumoral response to stress in patients with thoracoabdominal injuries and alcohol intoxication. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24 (6): 122-128. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-122-128

E. P. SOROKIN, YE. G. BUTOLIN, YE. V. SHILYAEVA, V. G. IVANOV

FEATURES OF NEUROHUMORAL RESPONSE TO STRESS IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL INJURIES AND ALCOHOL INTOXICATION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Promyshlennaya str., 52, Izhevsk, Russia, 426063.

ABSTRACT

Aim. To identify specific neurohumoral response to stress in patients with thoracoabdominal injuries and alcohol intoxication.

Materials and methods. 244 patients with thoracoabdominal injuries were examined. 183 injured had the signs of alcohol intoxication, when they were admitted at the hospital. Blood pressure and heart rate were measured. Kerdo index was calculated and then evaluated over time. Venous blood samples were taken from 24 male patients before and after

induction of anesthesia, during surgery, after 1, 6, 12, 24 hours. Cortisol, insulin, TTH, STH and prolactin were determined in the samples.

Results. Kerdo index decreases during the time of the treatment. Kerdo index changes equally in patients with alcohol intoxication and without it. Cortisol level for the injured with alcohol intoxication increased moderately, but for longer time. The concentration of insulin, STH and TTH do not go beyond the reference values. In patients without signs of alcohol intoxication all of these biological substances have a tendency to a short-term (up to 12 hours after surgery) increase. The ratio of cortisol/insulin was significantly higher, in case the injured had signs of alcohol intoxication, indicating the predominance of catabolism and efficient use of lipids.

Conclusion. An alcohol intoxication is a factor influencing the development of stress-induced response and reducing its severity in patients with thoracoabdominal injuries.

Keywords: thoracoabdominal injury, alcohol intoxication, stress response, Kerdo index

Введение

Травмы – одна из основных причин инвалидизации и смертности среди людей молодого трудоспособного возраста [1, 2]. Вместе с увеличением общего числа травм наблюдается рост числа полиравм. Среди сочетанных травм особое место занимают торакоабдоминальные травмы, характеризующиеся нарушением целостности диафрагмы, в результате которого образуется сообщение между грудной и брюшной полостями. В общей структуре травматизма на торакоабдоминальные травмы приходится 0,5-16,4% [3, 4, 5]. Средний возраст пострадавших при этом составляет 28,7-39,1 лет [7, 8, 9, 10]. В состоянии алкогольного или наркотического опьянения находятся 40,0-73,4% пациентов [4, 5].

Тяжелые травмы, какими в большинстве случаев являются торакоабдоминальные, запускают сложные механизмы адаптации, в том числе стрессовый ответ. Реакция на стресс включает множество гуморальных и нейровегетативных составляющих и является адаптивной при травме. Нарушение каких-либо ее звеньев ведет к формированию патологического ответа и развитию многочисленных осложнений травматической болезни. Из метаболических изменений в посттравматическом периоде необходимо отметить повышение уровня инсулина, катехоламинов, глюкагона, кортизола, гипергликемию [10]. Кроме того доказано, что преобладание секреции АКТГ (адренокортикотропного гормона) сочетается с устойчивостью к стрессу, а гиперсекреция щитовидной железы – с неблагоприятными исходами стресс-реакции на травму [11]. Известно также, что в условиях травматического стресса вероятность летального исхода наибольшая при высоких концентрациях адреналина, кортизола, альдостерона, инсулина, сочетающихся с пониженным содержанием трийодтиронина [11]. Для стресс-реакции характерно усиление процессов катаболизма, одной из характеристик которого является соотношение кортизол/инсулин. Высокие значения данного соотношения сочетаются с эффективной мобилизацией субстратов, в основном липидов, и их адекватным восстановлением. При низких значениях наблюдается повышение уровня потребления углеводов [12]. Маркером стресса также

может быть высвобождение пролактина, который стимулирует секрецию глюкокортикоидов, повышает болевой порог, обеспечивает защиту против острых язв желудка и гипертермии, вызванной стрессом. Стрессовые изменения затрагивают вегетативную нервную систему, функциональные взаимоотношения различных отделов которой позволяет изучить вегетативный индекс Кердо [13]. Употребление алкоголя изменяет течение патологического процесса, приводит к нарушению обмена веществ, влияет на функционирование всех систем организма и процессы репарации, часто сопровождается иммунодефицитом. Алкоголь с одной стороны сам является стрессовым фактором, с другой стороны изменяет реактивность организма в экстремальных ситуациях.

Цель исследования: выявление особенностей нейрогуморального ответа на стресс у пациентов с торакоабдоминальными травмами, находившихся на момент поступления в специализированный стационар в состоянии алкогольного опьянения.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных с торакоабдоминальными травмами, которые были пролечены в отделении торакальной хирургии БУЗ УР «Городская клиническая больница №9 МЗ УР» города Ижевска и в Центре сочетанной травмы БУЗ УР «Республиканская клиническая больница №1 МЗ УР» в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2013 г., а также проспективное исследование пациентов с тем же диагнозом в период с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2016 г.

Критериями исключения явились:

- черепно-мозговые и скелетные травмы, тяжесть которых превышала тяжесть повреждений органов грудной и брюшной полостей,
- возраст менее 15 лет и старше 85 лет,
- беременность,
- тяжелая сопутствующая патология.

Исследовано 244 пациента с торакоабдоминальными травмами. Среди пострадавших встречались как мужчины – 201 (82,4%) пациент, так и женщины – 43 (17,6%). Средний возраст пациентов составил 35,9±10,1 года. На момент поступления в стационар признаки алкогольного опьяне-

ния были у 183 (75,0%) пациентов, отсутствовали – у 61 (25,0%) человека. Все пострадавшие были разделены на две группы. В группу 1 (АО-) вошли пациенты (n=61), не имевшие признаков алкогольного опьянения на момент поступления в стационар. Группу 2 (АО+) составили пострадавшие (n=183) с признаками алкогольного опьянения при поступлении. Средний возраст пациентов группы 1 составил $38,3 \pm 13,5$ лет, группы 2 – $34,9 \pm 8,9$ лет ($\lambda_{\text{эмп}}=1,29$, $p=0,07$). Тяжесть травмы по шкале ISS у пациентов без признаков алкогольного опьянения составила в среднем $22,5 \pm 7,3$ баллов, при их наличии – $20,4 \pm 7,1$ баллов ($\lambda_{\text{эмп}}=1,08$, $p=0,2$). Таким образом, группы были сопоставимы по тяжести полученных травм и возрасту. В группу 1 вошло 17 (27,9%) женщин, в группу 2 – 26 (14,2%), что имеет статистическую значимость ($\chi^2=5,9$, $p<0,05$), но объяснимо особенностями формирования групп. У пострадавших измерялись и фиксировались частота сердечных сокращений и артериальное давление в условиях приемного отделения, операционной и в первые сутки после оперативного вмешательства. На основании полученных сведений вычислялись среднее артериальное давление по формуле $(\text{САД}-\text{ДАД})/3+\text{ДАД}$ и индекс Кердо по формуле $100 \times (1-\text{ДАД}/\text{ЧСС})$ (где САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений). Кроме того, у 24 пациентов мужского пола до (1 этап) и после (2 этап) индукции анестезии, во время оперативного вмешательства (3 этап), через 1(4 этап), 6 (5 этап), 12 (6 этап), 24 (7 этап) часа после него производился забор проб венозной крови, в которых определялось содержание кортизола, инсулина, ТТГ (тиреотропного гормона), СТГ (соматотропного гормона), пролактина.

В условиях операционной мониторинг витальных функций производился с помощью монитора «Mindray BeneView T8» (Китай). Оценивались такие показатели, как ЧСС, САД, ДАД. В условиях отделения реанимации объективные данные (артериальное давление, ЧСС) получены с помощью мониторов «SCHILLER ARGUS LCM PLUS» (Швейцария), «Mindray BeneView T8» (Китай),

«МПР 6-03-«Тритон» (Россия). Определение концентрации биологически активных веществ проводилось методом ИФА (иммуноферментный анализ) на планшетном автоматическом анализаторе «ELISYS Duo» (Германия), наборами для ИФА фирмы «DRG».

Статистический анализ собранных данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for WINDOWS (StatSoft Inc., США). Кроме того, использовались автоматические калькуляторы сайтов www.sfur.org, www.psychol-ok.ru, www.medcalc.org, www.medstatistic.ru. Вычислялись средние значения, ошибки средних, критерий χ^2 , критерий Колмогорова-Смирнова, производилась оценка шансов.

Признаки алкогольного опьянения оценивались согласно Приказа Минздрава России от 18.12.2015 № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)». Исследование соответствовало основным принципам биомедицинской этики. Информированное согласие подписывалось участниками исследования при поступлении в стационар.

Результаты и обсуждение

В условиях приемного отделения статистически значимых различий в параметрах гемодинамики (среднее артериальное давление, ЧСС, индекс Кердо) между двумя группами выявлено не было (табл. 1).

При отсутствии признаков алкогольного опьянения индекс Кердо был меньше или равен 0 в 10 (17,9%) случаях, при их наличии – в 32 (18,1%), что не имеет статистической разницы ($OR=1,02$ [0,46-2,22], $p=0,97$).

Среднее значение индекса Кердо через 24 часа после оперативного вмешательства у пациентов группы 1 составило $22,4$ [9,9-28,5], в группе 2 – $25,3$ [13,7-37,8], что также не имеет достоверных различий ($\lambda_{\text{эмп}}=1,04$, $p=0,2$). При отсутствии признаков алкогольного опьянения отрицательный индекс Кердо выявлен в 6 (15,8%) случаях, при их наличии – в 8 (9,5%) ($OR=1,78$ [0,57-5,55],

Таблица 1 / Table 1

Параметры гемодинамики в условиях приемного отделения у пациентов с торакоабдоминальными травмами в зависимости от наличия признаков алкогольного опьянения

Hemodynamic parameters in patients with thoracoabdominal injuries depending on signs of alcohol intoxication in the Emergency Department

Параметры	срАД, мм рт ст	ЧСС, в минуту	Индекс Кердо
Группа 1	83 [70-96,5]	92 [84-101]	23,9 [10,3-45]
Группа 2	83 [70-93]	90 [80-100]	22,2 [7-40]
$\lambda_{\text{эмп}}$	0,45	0,93	0,39
p	0,99	0,35	0,998

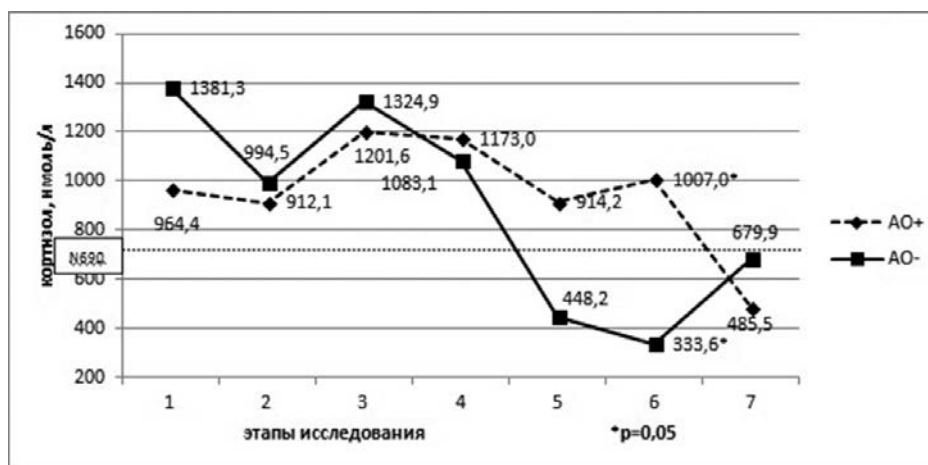


Рис. 1. Уровень кортизола и признаки алкогольного опьянения при поступлении в специализированный стационар у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Fig. 1. Cortisol level and sings of alcohol intoxication in the Emergency Department of specialized hospital in patients with thoracoabdominal injuries.

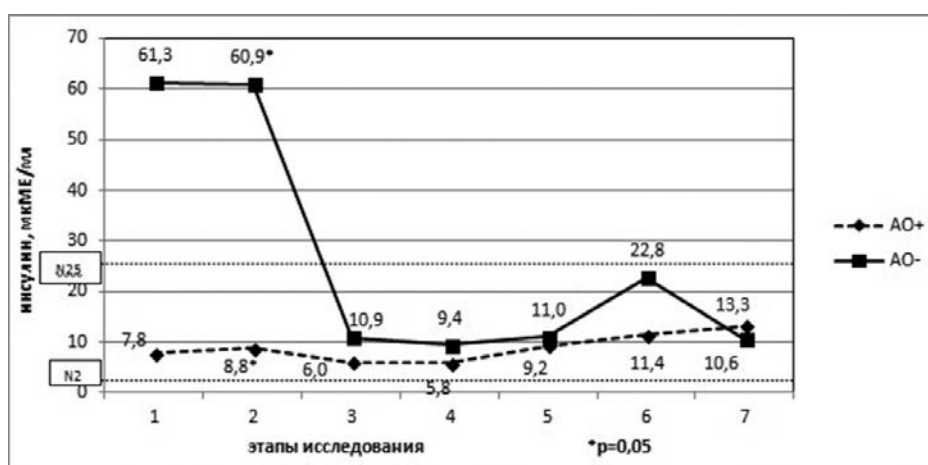


Рис. 2. Уровень инсулина и наличие признаков алкогольного опьянения при поступлении в специализированный стационар у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Fig. 2. Insulin level and sings of alcohol intoxication in the Emergency Department of specialized hospital in patients with thoracoabdominal injuries.

$p=0,3$). В обеих группах в большинстве случаев индекс Кердо убывал от момента поступления в стационар до 24 часов после оперативного вмешательства ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$).

У пациентов, поступивших в приемное отделение специализированного стационара с признаками алкогольного опьянения, отмечалось менее выраженное, но более длительно существующее повышение уровня кортизола, чем в случаях, когда такие признаки отсутствовали (рис. 1).

Несмотря на своевременное и адекватное развитие стрессового ответа у пациентов, не имевших признаков алкогольного опьянения, происходит его истощение после 12 часов стационарного лечения. Алкогольное опьянение сглаживает стрессовую реакцию сразу после получения травмы (невысокие значения уровня кортизола), но при этом в данной группе пострадавших ответ на стресс пролонгирован.

При сравнении содержания инсулина в зависимости от признаков алкогольного опьянения было отмечено достоверное повышение его у пациен-

тов без признаков алкогольного опьянения до и во время оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде признаки алкогольного опьянения не имели достоверного значения для динамики концентрации инсулина (рис. 2).

Получив данные по уровню инсулина у пациентов с торакоабдоминальными травмами, можно отметить, что при наличии признаков алкогольного опьянения стрессовая реакция в предоперационном периоде и во время оперативного вмешательства носит адаптационный характер и не выходит за пределы референтных значений (5,97-8,77 мкМЕ/мл). У пострадавших без признаков алкогольного опьянения при поступлении в стационар стрессовый ответ носит патологический характер и достоверно значительно превышает референтные значения (до 61,29 мкМЕ/мл).

Для более глубокой оценки выраженности стрессового ответа было изучено соотношение кортизола и инсулина у пострадавших с торакоабдоминальными травмами. Увеличение этого показателя свидетельствует о выраженности ка-

Значения соотношения кортизол/инсулин на разных этапах исследования
Cortisol/insulin ratio at different stages of the research

группа	этап	1	2	3	4	5	6	7
АО	Да	-	178,79*	1034,36*	683,26*	185,6*	122,97*	-
	Нет	-	8,91*	54,58*	39,23*	36,96*	15,26*	-

Примечание: * $p=0,05$

таболизма, как составляющей реакции на стресс. Было выявлено, что более высокие показатели данного соотношения наблюдались при наличии признаков алкогольного опьянения (таблица 2).

Это свидетельствует о преобладании в данных группах катаболических процессов в раннем посттравматическом периоде и эффективной мобилизации таких энергетических субстратов, как липиды. При меньших значениях соотношения преобладает катаболизм углеводов и быстрое истощение энергетических запасов организма.

Еще одним маркером стресса может выступать пролактин. Его концентрация превышает референтные значения в обеих группах пациентов до, во время и в течение первых часов после экстренного оперативного вмешательства и через 6 часов послеоперационного периода возвращается к референтным значениям. Достоверных различий в динамике уровня пролактина при наличии или отсутствии признаков алкогольного опьянения выявлено не было (рис. 3).

Значимую роль в формировании стрессового ответа играют гормоны гипофиза, к которым относятся СТГ и ТТГ. Концентрация ТТГ не выходит за пределы референтных значений в обеих группах пострадавших на всех этапах исследования. При этом изменения его уровня у пациентов, находившихся при поступлении в стационар в состоянии алкогольного опьянения, менее выражены, чем при отсутствии признаков алкогольного опьянения. При отсутствии признаков алкогольного опьянения содержание ТТГ существенно выше до и во

время экстренного оперативного вмешательства. К сожалению, статистически достоверные результаты не получены (рис. 4).

Концентрация СТГ также не выходила за пределы референтных значений и незначительно изменялась со временем у пострадавших, поступивших в состоянии алкогольного опьянения. Отсутствие признаков алкогольного опьянения сочеталось с высоким уровнем СТГ до и во время оперативного вмешательства с возвращением к референтным значениям в послеоперационном периоде. Достоверно значимых различий в двух группах пациентов выявлено не было (рис. 5).

Было проведено исследование нейрогуморального ответа на стресс на основании изучения вегетативного индекса Кердо и содержания в периферической крови кортизола, инсулина, пролактина, СТГ, ТТГ у пациентов с торакоабдоминальными травмами. Нейрогенная составляющая стрессового ответа в исследовании представлена вегетативным индексом Кердо. Его значения не имеют статистически значимых различий при наличии или отсутствии признаков алкогольного опьянения. Таким образом, на данный компонент стрессовой реакции оказывают влияние другие факторы, помимо алкоголя, например, кровопотеря. Гуморальная составляющая стресс-ответа представлена множеством разнообразных биологически активных веществ. Реакцией на стресс является увеличение концентрации кортизола в крови. Раннее повышение уровня кортизола отмечено у пациентов, не имевших признаков алкогольного опьяне-

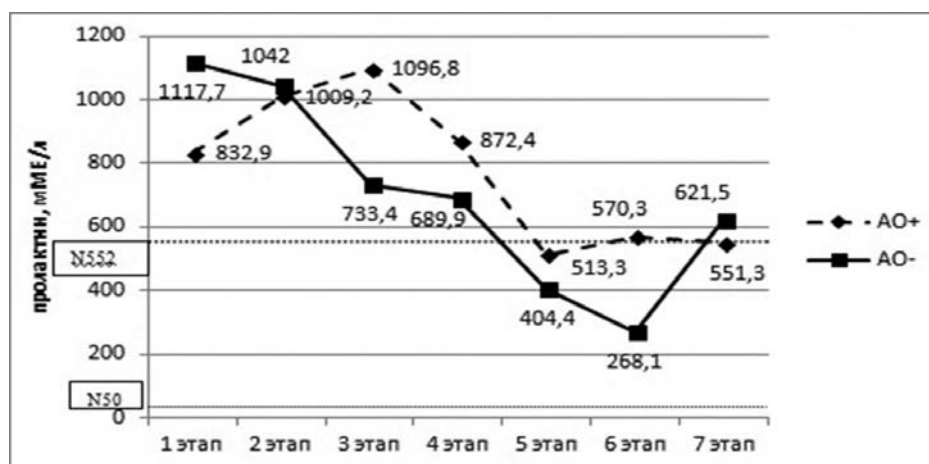


Рис. 3. Уровень пролактина и признаки алкогольного опьянения при поступлении в специализированный стационар у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Fig. 3. Prolactin level and sings of alcohol intoxication in the Emergency Department of specialized hospital in patients with thoracoabdominal injuries.

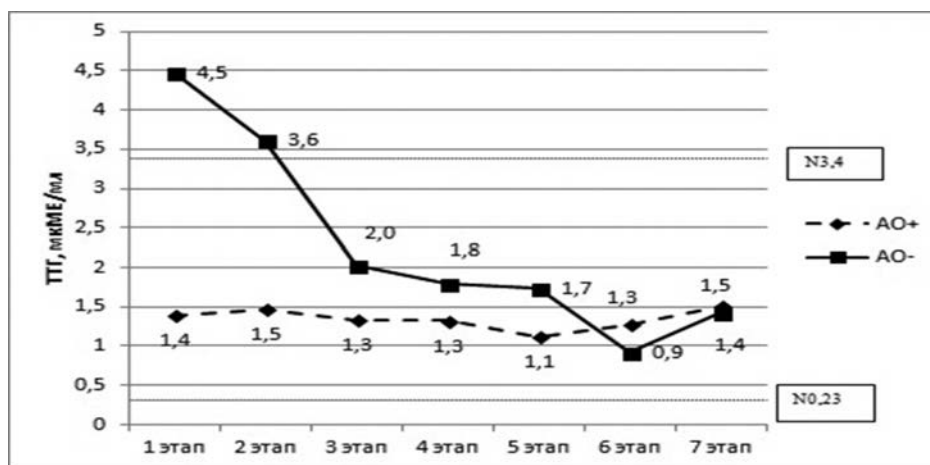


Рис. 4. Уровень ТТГ и признаки алкогольного опьянения при поступлении в специализированный стационар у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Fig. 4. TTH level and sings of alcohol intoxication in the Emergency Department of specialized hospital in patients with thoracoabdominal injuries.

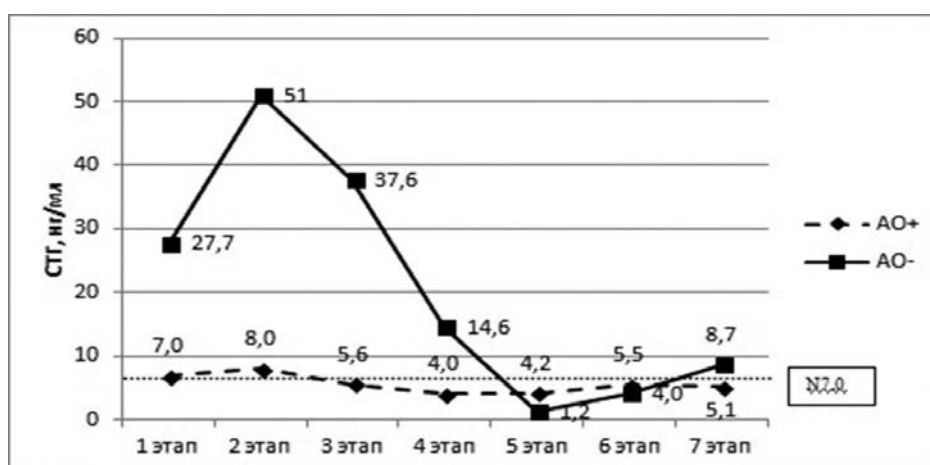


Рис. 5. Уровень СТГ и признаки алкогольного опьянения у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

Fig. 5. STH level and sings of alcohol intoxication in the Emergency Department of specialized hospital in patients with thoracoabdominal injuries.

ния при поступлении в стационар ($1381,3 \pm 1111,0$ нмоль/л). В этой же группе пациентов через 12-24 часа после оперативного вмешательства содержание кортизола снижается до $333,6 \pm 251,8$ нмоль/л, что является свидетельством быстрого истощения реакции на стресс. Изучая изменения содержания инсулина, также можно отметить своевременность, но чрезмерность ответа на стресс у пациентов, не имевших признаков алкогольного опьянения, до и в начале оперативного вмешательства ($61,3 \pm 37,9$ и $60,9 \pm 36,2$ мкМЕ/мл). На тех же этапах у пострадавших при наличии признаков алкогольного опьянения концентрация инсулина составила $7,8 \pm 5,8$ и $8,8 \pm 6,3$ мкМЕ/мл соответственно. Избыточный ответ приводит к быстрому истощению стрессовых механизмов, и уже к концу оперативного вмешательства содержание инсулина у пострадавших без признаков алкогольного опьянения снижается до $10,9 \pm 10,4$ мкМЕ/мл. Между тем, соотношение кортизол/инсулин на всех этапах выше при наличии признаков алкогольного опьянения, что свидетельствует об эффективном использовании в качестве энергетических суб-

стратов липидов, их своевременном восполнении и более длительном поддержании адаптационных механизмов. Высокие концентрации СТГ и ТТГ до и во время оперативного вмешательства характерны для случаев, когда отсутствуют признаки алкогольного опьянения. Изменение уровня этих биологически активных веществ у пациентов, поступивших в стационар в состоянии алкогольного опьянения, незначительное и носит линейный характер. Данная динамика свидетельствует в пользу подавления ответа на стресс алкоголем и его чрезмерного развития с быстрым истощением при отсутствии действия алкоголя, не смотря на недостоверные результаты.

Заключение

В результате проведенного исследования, при изучении гуморального звена стрессового ответа было выявлено, что у пострадавших, находившихся в состоянии алкогольного опьянения при поступлении в стационар, стрессовая реакция была умеренной и пролонгированной, с использованием в качестве энергетического субстрата

липидов. Концентрации биологически активных веществ были близки к референтным значениям. При отсутствии признаков алкогольного опьянения реакция на стресс была чрезмерной и истощалась в течение 12-24 часов после оперативного вмешательства. Таким образом, алкогольное опьянение является фактором, влияющим на развитие стрессового ответа и уменьшающим его выраженность у пациентов с торакоабдоминальными травмами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dang C.V. The Polytraumatized Patient. 2015; URL: www.emedicine.medscape.com/article/1270888.
2. Menaker J., Scalea T.M. Penetrating Thoraco-abdominal Injury. Trauma Reports. 2010; 11 (6); URL: www.ahcmedia.com/articles/20941-penetrating-thoraco-abdominal-injury.
3. Агаларян А.Х. Особенности диагностики и хирургического лечения повреждений диафрагмы у пострадавших с политравмой. Политравма. 2015; 1: 29-41. [Agalarjan A.H. Features of diagnosis and surgical treatment of diaphragm injuries in the victims with polytrauma. Politravma. 2015; 1: 29-41. (In Russ.)].
4. Кукушкин А.В. Торакоабдоминальные ранения. Вестник Ивановской медицинской академии. 2011; 16(1): 39-45. [Kukushkin A.V. Thoracoabdominal wounds. Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2011; 16(1): 39-45. (In Russ.)].
5. Сорокин Э.П., Мальчиков А.Я., Грицан А.И. и др. Социальный портрет пострадавших с сочетанной травмой. Политравма. 2014; 1: 15-28. [Sorokin E.P., Mal'chikov A.Ya., Gritsan A.I., Voronchikhin A.Ye., Shilyaeva Ye.V.. Social portrait of victims with combined trauma. Politravma. 2014; 1: 15-28. (In Russ.)].
6. Корженевский В.К. Торакоабдоминальная травма: подходы к стандартизации, лечебно-диагностический алгоритм. Медицина-Урал. 2013; 3: 15-17. [Korzhenevskij V.K. Thoracoabdominal injury: approach to the standardization, medical-diagnostic algorithm. Medicina-Ural. 2013; 3: 15-17. (In Russ.)].
7. Taskesen F., Arianoglu Z., Boyuk A. et al. An easily overlooked cause of mortality in trauma: rupture of diaphragm. Ann Ital Chir. 2016; 87: 225-229.
8. Thiam O., Konate I., Gueye M. L. et al. Traumatic diaphragmatic injuries: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. Springerplus. 2016; 5(1): 1614.
9. Сорокин Э.П., Грицан А.И., Пономарев С.В. и др. Особенности анестезиологического обеспечения при экстренных оперативных вмешательствах у пациентов с торакоабдоминальными травмами. Медицинский вестник юга России. 2016; 4: 50-55. [Sorokin E.P., Gritsan A.I., Ponomarev S.V., Shilyaeva Ye.V. Features of anesthesia at urgent operative interventions in patients with thoracoabdominal injuries. Medicinskij vestnik juga Rossii. 2016; 4: 50-55. (In Russ.)].
10. Hasenboehler E., Williams A., Leinase I. et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. World Journal of Emergency Surgery. 2006; URL: www.wjes.org/content/1/1/29.
11. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. Донецк: Новый мир, 2008. 239 с. [Yel'skij V.N., Zjablicev S.V. Neurohormonal regulatory mechanisms in traumatic brain injury. Doneck: Novyj mir, 2008. 239 p. (In Russ.)].
12. Меньшиков И.В. Участие ацетилхолинэстеразы эритроцитов в процессах гормональной регуляции при адаптации к физическим нагрузкам. Физиология человека. 2003; 2: 57-61. [Men'shikov I.V. The Role of Erythrocytic Acetylcholinesterase in Hormonal Regulation of Adaptation to Physical Exercise. Human Physiology. 2003; 2: 57-61. (In Russ.)].
13. Юрченко С.А., Сергеев Н.И., Тихонова Л.В. Показатели корреляции результатов, полученных при исследовании функциональной активности вегетативной нервной системы традиционными методами и математическим анализом variability сердечного ритма в предоперационном периоде. Новости хирургии. 2010; 18(1): 80-89. [Jurchenko S.A., Sergeenko N.I., Tihonova L.V. Correlation of the results obtained in the study of the functional activity of the autonomic nervous system by traditional methods and mathematical analysis of heart rate variability in the perioperative period. Novosti hirurgii. 2010; 18(1): 80-89. (In Russ.)].

Поступила / Received 29.07.2017

Принята в печать / Accepted 19.09.2017

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

Контактная информация: Сорокин Эдуард Павлович; тел.: (3412) 66-58-33; e-mail: ep.sorokin@yandex.ru; Россия, 426063, г. Ижевск, ул. Промышленная, д. 52.

Corresponding author: Eduard P. Sorokin; tel.: 8(3412) 66-58-33; e-mail: ep.sorokin@yandex.ru; 52, Promyshlennaya str., Izhevsk, Russia, 426063.

А. Н. СТЕБЛЮК¹, Н. В. КОЛЕСНИКОВА², В. Э. ГЮНТЕР³, М. М. ТЛИШ², Т. В. ЛЫСЫХ¹,
Л. В. СЕЛЮКОВА¹, А. А. ЦЕРКОВНАЯ⁴, Е. С. МАРЧЕНКО³

УРОВЕНЬ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В КЛИНИКЕ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРИТА И В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИОТЕРАПИИ ВЕК

¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова Министерства здравоохранения России», ул. Красных партизан, д. 6, Краснодар, Россия, 350012.

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

³НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ ТГУ, ул. 19 Гвардейской дивизии, д. 17, Томск, Россия, 634045.

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Димитрова, 146, Краснодар, Россия, 350040.

АННОТАЦИЯ

Цель. Сравнительная оценка состояния цитокинового профиля слезной жидкости глаз пациентов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита и при использовании курса криотерапии век автономным криоаппликатором из никелида титана.

Материалы и методы. Клинические исследования проводились у 65 пациентов с демодекозным блефаро-конъюнктивитом (ДБК). Исследовалась слеза глаза, взятая на 3, 7 и 30 сутки после проведения традиционного лечения, и с использованием криотерапии век автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана, охлажденным в жидком азоте. В исследуемой биологической жидкости (слеза) пациентов с ДБК оценивали содержание цитокинов (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлен противоположный характер изменений баланса цитокинов и соотношения его про- и противовоспалительного звена в сроки наблюдения. Достоверное увеличение содержания в слезной жидкости обследуемых IFN α и IL2 в динамике после криостимуляции может свидетельствовать об адекватной активации клеточного звена иммунитета при взаимодействии с антигенами клещей Demodex, а также об усилении механизмов регенерации.

Заключение. Анализ полученных данных свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности лечения ДБК методом криотерапии век.

Ключевые слова: цитокины, слеза пациентов, глазной демодекоз, криоаппликатор из никелида титана

Для цитирования: Стеблюк А.Н., Колесникова Н.В., Гюнтер В.Э., Тлиш М.М., Лысых Т.В., Селюкова Л.В., Церковная А.А., Марченко Е.С. Уровень локальной продукции цитокинов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита и в условиях использования криотерапии век. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 129-133. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-129-133

For citation: Steblyuk A.N., Kolesnikova N.V., Gunter V.E., Tlish M.M., Lysykh T.V., Seliukova L.V., Tserkovnaya A.A., Marchenko E.S. Level of local production of cytokines in the clinic of traditional treatment of demodectic blepharitis and in conditions of lid cryotherapy use. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 129-133. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-129-133

А. Н. СТЕБЛЮК¹, Н. В. КОЛЕСНИКОВА², В. Э. ГЮНТЕР³, М. М. ТЛИШ², Т. В. ЛЫСЫХ¹,
Л. В. СЕЛЮКОВА¹, А. А. ЦЕРКОВНАЯ⁴, Е. С. МАРЧЕНКО³

LEVEL OF LOCAL PRODUCTION OF CYTOKINES IN THE CLINIC OF TRADITIONAL TREATMENT OF DEMODECTIC BLEPHARITIS AND IN CONDITIONS OF LID CRYOTHERAPY USE

¹S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Krasnodar Branch, Krasnykh Partisan str., 6; Krasnodar, Russia, 350012.

²Kuban State Medical University, Sedina str, 4, Krasnodar, Russia, 350063.

³Research Institute of Shape Memory Material under Siberian Physico-technical Institute and Tomsk State University, 19 Gvardejskoj divizii str., 17, Tomsk, Russia, 634045.

⁴State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncological Dispensary No.1", Ministry of Public Healthcare of Krasnodar Region, Dimitrova str., 146, Krasnodar, Russia, 350040.

ABSTRACT

Aim. A comparative cytokine profile assessment of the lacrimal fluid of the eyes of patients in the clinic of traditional treatment of demodectic blepharitis, and using the course of cryotherapy of the eyelids by an autonomous cryoapplicator made of titanium nickelide.

Materials and methods. Clinical studies were conducted in 65 patients with demodectic blepharoconjunctivitis (DBC). A tear of the eye was taken on the 3rd, 7th and 30th days after the traditional treatment, and using cryotherapy of the eyelids by an autonomous cryoapplicator made of porous permeable titanium nickelide cooled in liquid nitrogen. In the studied biological fluid (tear) of patients with DBC, the content of cytokines (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) was evaluated by an enzyme immunoassay.

Results. The opposite nature of the changes in the balance of cytokines and the ratio of its pro and anti-inflammatory links in the time of observation was revealed. A significant dynamic increase of IFN α and IL2 content in the lacrimal fluid of the examined after cryostimulation can evidence for an adequate activation of cellular immune link under its interaction with Demodex mite antigens, as well as for reinforcing the regeneration mechanisms.

Conclusion. The analysis of obtained data evidences for the high efficiency of clinical and immunological effect of lid cryotherapy method for DBC treatment.

Keywords: cytokines, patients' tear, eye demodecosis, cryoprobe of titanium nickelide

Введение

Заболевания век и конъюнктивы в условиях общего анатомического пространства и тесного микроциркуляторного взаимодействия склонны составлять единый комплекс патологически изменённых структур дегенеративного, воспалительного, онкогенного характера и последствий перенесённой травмы. К одним из наиболее часто встречающихся подобных состояний придаточного аппарата глаза относятся блефариты (блефароконъюнктивиты) – двустороннее воспаление краёв век и конъюнктивы, отличающиеся хроническим, стойким, пролонгированным на многие месяцы и годы течением. Причинённые болезнью постоянные или периодические страдания – это ощущения «инородного тела» в глазах, рези, зуд, покраснения глаз, сухость или слезотечение, зрительный дискомфорт и заметные косметические дефекты приводят пациентов к невольной самоизоляции и серьёзному хроническому психоэмоциональному напряжению. Актуальность поиска решения задачи подчёркнута малой эффективностью известного арсенала методик лечения данного заболевания. Это связано с разнообразием этиологии, возбудителей, клинических форм болезни (иногда слабо проявляемой симптоматики), факторами, приводящими к ятрогении диагностирования, сложности выбора фармпрепаратов и тактики и объёмов предлагаемого лечения. Процесс часто осложняется появлением ячменей, халазионов, деформации краёв век, трихиаза, мадароза, синдрома «сухого» глаза, краевого кератита и др.

Установлено, что в 81,7-92% наблюдений блефароконъюнктивиты являются демодекозными (ДБК). В этиологии воспалительных заболеваний переднего отдела глаз (ВЗПОГ) глазной демодекоз превалирует, являясь частым ассоциантом в случаях микст-инфекций. Кроме клещей обнаруживаются вирусы (11,6-17,6%), хламидии (6,9-8,1%), бактериальные инфекции (0,5-3,9%), грибы и микоплазии. При наличии бактериальной инфекции преобладают штаммы *Staphylococcus aureus*

и *Staphylococcus epidermidis*. Аллергические заболевания переднего отрезка глаза при этом составляют 7,6-10,6% [1].

Долговременный паллиативный характер лечения демодекозного блефарита мало удовлетворяет врача и пациента. Известны более эффективные способы лечения придаточного отдела глаза, включающие применение контактного криовоздействия автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана. Пористый никелид титана по комплексу технических характеристик максимально соответствует функции криоаппликатора. Его проницаемая пористость обеспечивает быстрое пропитывание пор жидким хладагентом, а при контакте с соприкасаемой средой – интенсивное испарение жидкого азота и поддержание стабильной температуры процесса без примораживания к тканям. Второй канал отвода тепла и охлаждения обеспечивается теплоемкостью и теплопроводностью самого материала, которая у никелида титана достаточна для эффективной работы устройства. Использование нового криогенного оборудования адаптированного для работы на придаточном аппарате глаза создаёт возможность применения его в офтальмологии. Наилучшие результаты криотерапии достигаются при воздействии холодом на поражённую болезнью ткань с целью её оздоровления [2].

Известно, что дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конечном итоге ведёт к патологии регенерации в виде длительно незаживающих ран, грубого рубцевания, развития тяжёлых экссудативных реакций и т.д. [3]. Как известно, оценка локального уровня цитокинов в слезной жидкости, куда они попадают вследствие разрушения клеток конъюнктивы или роговицы, позволяет более точно выявить изменения, происходящие в органе зрения [4, 5]. В частности, повышение концентрации интерлейкина-1 (IL1) и фактора некроза опухоли (TNF α) в слезной жидкости и сыворотке крови является прогностически

неблагоприятным признаком в течение послеоперационного периода, коррелирующим с развитием осложнений посттравматического процесса у пациентов с ранениями роговицы [6].

В связи с изложенным, а также учитывая сведения об известном преобладании роли местного иммунитета над системным при воспалении иммунологически привилегированного глаза [7, 8], целью исследования явилось изучение локального уровня содержания про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с демодекозным блефаритом при традиционном его лечении в сравнении с криотерапией век автономным криоаппликатором из никелида титана в динамике.

Материалы и методы

Материалом для исследования явилась слезная жидкость 65 пациентов (130 глаз) с демодекозным блефаритом, взятая на 3, 7 и 30 сутки в период и после 2 недельного курса лечения с использованием криотерапии век автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана (34 пациента) – основная группа (№ 1) и в период и после проведенного месячного традиционного курса лечения демодекозного блефарита (31 пациент) – группа сравнения (№ 2). Среди наблюдавшихся было 28 мужчин и 37 женщин в возрасте от 22 до 73 лет. У всех больных был собран анамнез с выяснением обстоятельств возникновения заболевания, проведенного лечения, факторов, приводящих к рецидивам заболевания и наличия сопутствующих заболеваний глаз. Всем больным проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, кератометрию, компьютерную периметрию, тонометрию, ультразвуковые исследования (эхобиометрию, эхоскопию), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию. Для оценки изменений цитокинов в слезной жидкости при блефарите использовали соответствующий материал от условно здоровых лиц (25 человек – группа контроля). Все выполненные исследования проводились согласно Хельсинской Декларации ВМА 2000 года и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 года. Критериями включения явилось добровольное согласие пациентов на лечение. Исследование одобрено этическим комитетом КубГМУ: заключение этического комитета (протокол № 30, дата заседания 17.09.2014 года).

Криотерапия век в основной группе пациентов выполнялась контактной аппликацией объемного элемента (положительное решение на изобретение № 2017115298) из проницаемо-пористого никелида титана, охлажденного в жидком азоте, с экспозицией 5-7 секунд с кратностью повторений 4-5 за сеанс. Лечение проводилось ежедневно или через день в количестве 5-10 процедур на каждый глаз в амбулаторных условиях, контроль осуществлялся на щелевой лампе фирмы Karl Zeiss (Гер-

мания). Местная анестезия не проводилась. Из микроинструментов использовался стерильный анатомический микропинцет, автономный криоаппликатор из пористо-проницаемого никелида титана (Россия), адаптированный к работе на придаточном аппарате глаза, а также аппарат Дьюара (Россия) заполненный жидким азотом. Стерилизации криоинструмента производилась в день криотерапии в системе STERRAD® NX (США) с последующим применением жидкого азота. После процедур в качестве фармакологических средств поддержки использовался спиртовой раствор валокордина, производитель Krewel Meuselbach (Германия), в наружной обработке краёв век 2 раза в день в течение 2 недель. Лабораторные исследования (акарограмма, посев с конъюнктивы), проба Ширмера проводились у всех пациентов в динамике. Фотодинамическое наблюдение осуществлялось на фото-щелевой лампе Торсон (Япония), оснащённой системным компьютерным блоком и специализированным программным обеспечением.

В группе сравнения из известных, протоколно применяемых средств и способов лечения демодекозного блефарита использовали блефарогель № 2 (гликодем), производитель ООО Гельтек – Медика (Россия), обработка краёв век осуществлялась спиртовым раствором валокордина 2 раза в день 1 месяц. Общее лечение не проводилось в сроки наблюдения, противовоспалительные и десенсибилизирующие препараты пациентам обеих групп не назначались.

В исследуемой биологической жидкости (слезная жидкость) пациентов основной (группа 1) и группы сравнения (группа 2) оценивали содержание цитокинов (IL1 β , IL8, IFN α , IL2, IL10) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия). Для расчета статистических показателей с определением Т-критерия Стьюдента использовались программы «Microsoft Excel» и пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Проведёнными исследованиями показано, что при соприкосновении рабочей части криоинструмента с поражёнными демодекозом тканями происходит резкое (ударное) холодовое воздействие, локализованное в месте контакта с уничтожением возбудителя и слабо пенетрирующее на окружающие, здоровые ткани. У пациентов после криостимуляции век наблюдались следующие изменения: численность взрослых особей клещей уменьшалась с каждой последующей процедурой (данные акарограммы). Многие взрослые особи были разрушены, неподвижны, нимфы разорваны и скручены. Постепенно с увеличением количества процедур (№ 5-10) наблюдалось уменьшение количества взрослых особей

(от 9-10 клещей на 8 ресницах до 1-2 клещей на 12 ресницах) и яиц, а по окончании лечения констатированы случаи устранения клещей в зоне придаточного аппарата глаза. При этом у всех пациентов имело место улучшение субъективных ощущений: исчезали зуд, жжение в области век, чувство «песка» и боль в глазу. В результате криогенного лечения в отдалённые сроки (1-1,5 месяца и более) исчезли ломкость и выпадение ресниц, и мелкие гнойнички по свободному краю век, дистрофические изменения луковиц, чешуйчатые неровности, шероховатости стержней ресниц, депигментация и муфтообразные утолщения. У пациентов в группе сравнения в сроки лечения 1 месяц наблюдалось снижение численности взрослых особей клещей до 3-4 клещей на 8 ресницах с незначительным улучшением субъективных ощущений у пациентов.

Оценка локального содержания цитокинов у пациентов с блефаритом позволила выявить их локальный дисбаланс, что может нарушить существующие взаимосвязи на местном уровне иммунной защиты и привести к патологии регенерации.

При сравнительной оценке криостимуляции (КС) и традиционной терапии (ТТ) блефарита установлено, что при исходно высоком содержании провоспалительного IL8 уже в ранние сроки после криостимуляции (через 3 суток) наблюдается снижение его локальной концентрации в 1,13 раза, тогда как на 3-и сутки после традиционной терапии уровень содержания в слезной жидкости IL8, напротив, возрастал в 1,3 раза относительно исходного (таблица). В дальнейшем наблюдался

сходный характер изменения локального уровня IL8 в сравниваемых группах в виде более выраженного его снижения при использовании криостимуляции (в 1,3 раза на 7-е сутки и в 1,8 раза на 30-й день мониторинга).

Два вида клещей *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* являются облигатными паразитами кожи лица человека у 30-90%, и ресничного края век 23-80% здорового населения (бессимптомное носительство). С возрастом частота обнаружения клещей растёт, достигая максимума у лиц старше 60 лет. Под влиянием экзо- и эндофакторов симбиоз нарушается, и клещ из сапрофита становится паразитом, происходит сенсибилизация организма к клещевому аллергену (продукты жизнедеятельности и распада клещей), и появляются клинические проявления демодекоза в виде различных воспалительных форм заболеваний кожи и глаз. Начинается с сезонных обострений, преобладающих у населения в южных регионах, и в связи с неблагоприятными бытовыми и профессиональными условиями. Операции на глазном яблоке при катаракте или глаукоме являются одним из факторов риска обострения ДБК [9, 10].

Определение некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости пациентов с демодекозным блефаритом продемонстрировало высокую патогенетическую значимость IL8, уровень которого в 14 раз превышал таковой у практически здоровых лиц. Наряду с этим обращает на себя внимание достоверное снижение провоспалительного IL1 β (в 1,4 раза) и тенденция к снижению IFN α , IL2 и IL10, что является отра-

Таблица / Table

Изменение локального содержания цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом в динамике после криостимуляции (группа №1), традиционной терапии (группа №2) и группы контроля ($M \pm m$, p)

The change of local cytokine level in lacrimal fluid of blepharitis patients in dynamics after cryostimulation (group №1), traditional treatment (group №2), and control group ($M \pm m$, p)

Группа	IFN α , пкг/мл	IL1 β , пкг/мл	IL2, пкг/мл	IL8, пкг/мл	IL10, пкг/мл	IL2/IL10, у.е.
Блефарит, до лечения, n=65	7,69 $\pm$ 0,83	0,94 $\pm$ 0,12	1,35 $\pm$ 0,08	157,8 $\pm$ 11,32*	10,76 $\pm$ 0,98	0,13 $\pm$ 0,04
Через 3 дня после КС, (группа №1) n=34	14,31 $\pm$ 1,02**^	0,98 $\pm$ 0,09	1,69 $\pm$ 0,15	139,93 $\pm$ 11,54*	8,86 $\pm$ 0,76	0,20 $\pm$ 0,03
Через 3 дня после ТТ, (группа №2) n=31	2,11 $\pm$ 0,19**^	0,84 $\pm$ 0,04	0,99 $\pm$ 0,07^	205,13 $\pm$ 15,72**^	13,45 $\pm$ 1,12^	0,07 $\pm$ 0,003
Через 7 дней после КС, n=34 (группа №1)	14,51 $\pm$ 0,95**^	0,99 $\pm$ 0,04	2,43 $\pm$ 0,21**^	125,17 $\pm$ 10,46**^	2,54 $\pm$ 0,22**^	0,96 $\pm$ 0,05
Через 7 дней после ТТ, n=31 (группа №2)	0,61 $\pm$ 0,05**^	0,50 $\pm$ 0,02**^	1,04 $\pm$ 0,05	175,80 $\pm$ 15,22**^	14,54 $\pm$ 1,11^	0,07 $\pm$ 0,003
Через 30 дней после КС, n=34 (группа №1)	14,42 $\pm$ 1,12**^	0,98 $\pm$ 0,07	2,47 $\pm$ 0,22**^	87,53 $\pm$ 7,94**^	9,56 $\pm$ 0,45	0,26 $\pm$ 0,02**^
Через 30 дней после ТТ, n=31 (группа №2)	7,70 $\pm$ 0,52	1,03 $\pm$ 0,06	1,15 $\pm$ 0,06	120,50 $\pm$ 10,84**^	11,10 $\pm$ 0,85	0,10 $\pm$ 0,03
Здоровые (контроль), n=25	8,40 $\pm$ 0,75	1,29 $\pm$ 0,15	1,75 $\pm$ 0,21	11,30 $\pm$ 2,90	11,77 $\pm$ 0,98	0,15 $\pm$ 0,06

Примечание: * – достоверность отличий от контроля ($p < 0,02$, $p < 0,01$),

^ – достоверность отличий от исходного уровня.

жением существенного дисбаланса в системе локальных цитокинов при данном патологическом процессе (таблица).

При оценке провоспалительного IL1 β в динамике после криостимуляции и традиционного лечения не было выявлено достоверных изменений, однако обращает на себя внимание тот факт, что после криостимуляции имела место тенденция к возрастанию величины данного провоспалительного цитокина, а при традиционной терапии – снижение, наиболее выраженное на 7-е сутки наблюдения. Между тем достоверное увеличение содержания в слезной жидкости обследуемых IFNa и IL2 в динамике после криостимуляции может свидетельствовать об адекватной активации клеточного звена иммунитета при взаимодействии с антигенами клещей *D. folliculorum* и *D. brevis*, а также об усилении механизмов регенерации. При этом традиционная терапия сопровождалась изменениями противоположного характера в виде снижения содержания данных цитокинов в слезной жидкости пациентов пропорционально срокам наблюдения. Наряду с этим показано, что в отличие от традиционного лечения терапевтическое использование автономного криоаппликатора, изготовленного из пористо-проницаемого никелида титана, вызывает прогрессирующее снижение противовоспалительного IL10, наиболее выраженное на 7-е сутки наблюдения (в 4 раза относительно исходного уровня), что свидетельствует о поляризации баланса Th1/Th2-цитокинов в сторону усиления Th1-цитокина (IL2) в ущерб Th2-цитокину (IL10), необходимой для активации клеточного иммунитета (таблица). Расчет баланса Th1/Th2 по основным цитокинам (IL2/IL10) подтверждает данный характер изменений и свидетельствует о прогрессирующем в динамике наблюдений усилении активности цитотоксических реакций в клеточном иммунитете, адекватных для данного патологического процесса. Так соотношение IL2/IL10 было увеличено после криотерапии в 1,5 раза (на 3-и сутки), в 7,4 раза (на 7-е сутки) и в 2 раза (на 30-е сутки) (таблица).

Заключение

Анализ полученных данных в целом свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности лечения криотерапии век у пациентов с демодекозным блефаритом, пролеченных при помощи автономного криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. Уфа, 2004. 94 с. [Aznabaev M.T., Mal'hanov V.B., Gumerova E.I. *Demodekoz glaz*. Ufa: 2004. 94 p. (In Russ.)].
2. Мельник Д.Д., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Пористо-проницаемые криоаппликаторы из никелида титана в медицине. Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2010; 9: 304. [Mel'nik D.D., Gjunter V.E., Dambaev G.C. i dr. *Medicinskie materialy i implantaty s pamjat'ju formy. Poristo-pronicaemye krioapplikatory iz nikelida titana v medicine*. Tomsk: Izd-vo "NPP MIC"; 2010. 9: 304 p. (In Russ.)].
3. Вялов С.Л., Пшениснов К.П., Куиндоз Д. Современные представления о регуляции процесса заживления ран: обзор литературы. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 1999; 1: 49-56. [Vjalov S.L., Pshenisnov K.P., Kuindoz D. *Sovremennye predstavlenija o reguljacii processa zazhivlenija ran: obzor literatury. Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoj i jesteticheskoi hirurgii*. 1999; 1: 49-56. (In Russ.)].
4. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Догодова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. *Фундаментальные исследования*. 2014; 2: 110-116. [Markelova E.V., Kirienko A.V., Chikalovec I.V., Dogadova L.P. *Harakteristika sistemy citokinov i ee rol' v patogeneze pervichnyh glaukom. Fundamental'nye issledovanija*. 2014; 2: 110-116. (In Russ.)].
5. Бурилов К.Б., Костенев С.В., Трунов А.Н. Оценка содержания провоспалительных цитокинов в слезной жидкости после формирования роговичного клапана механическим микрокератомом и фемтосекундным лазером. *Офтальмохирургия*. 2013; 4: 34-37. [Burirov K.B., Kostenev S.V., Trunov A.N. *Assessment of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal fluid after formation of corneal flap using mechanical microkeratome and femtosecond laser. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013; (4): 34-37. (In Russ.)].
6. Nishi O., Nishi K., Ohmoto Y. Effect of interleukin-1 receptor antagonist on the blood-aqueous barrier after intraocular lens implantation. *Brit. J. Ophthalmol.* 1994; 78(2): 917-920.
7. Mondal S.K. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in conjunctiva. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2008; 51(3): 407-408.
8. Nichols J.E., Niles G.A., Roberts N.G. Human lymphocytes apoptosis after exposure to influenza A virus. *J. Virol.* 2001; 75(13): 5921-5929.
9. Васильева А.М., Чемоданова Л.Е. Диагностика и клиника демодекоза век. *Офтальмологический журнал*. 1979; 1: 40-42. [Vasil'eva A.M., Chemodanova L.E. *Dagnostika i klinika demodekoza vek. Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1979; 1: 40-42. (In Russ.)].
10. Канюков В.Н., Банников В.К., Мальгина Е.К. Демодекоз глаз: проблемы и пути решения. *Офтальмохирургия*. 2015; 1: 48-52. [Kanyukov V.N., Bannikov V.K., Malgina E.K. *Eye demodocosis: problems and ways of solution. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015; (1): 48-52. (In Russ.)].

Поступила / Received 20.09.2017

Принята в печать / Accepted 02.11.2017

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

Контактная информация: Стеблюк Алексей Николаевич; тел.: (918) 265-19-56; e-mail: okocentr@mail.kuban.ru; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6.

Corresponding author: Aleksey N. Steblyuk; tel.: (918) 265-19-56; e-mail: okocentr@mail.kuban.ru; 6 Krasnyh Partizan str., Krasnodar, Russia, 350012.

А. Г. ХИТАРЬЯН ^{1,2}, К. С. ВЕЛИЕВ ^{1,2}, С. А. ДЕГТЯРЕНКО ¹, Е. А. ХИТАРЬЯН ¹, А. А. ЛЕДЕНЕВ ¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница СКЖД на ст. Ростов – Главная «ОАО «РЖД» г.Ростов-на-Дону, хирургическое отделение, г.Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева 92а

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022.

АННОТАЦИЯ

Цель. улучшение результатов лечения тяжёлых форм хронической венозной недостаточности (4-6 CEAP) с использованием методов минимально инвазивной флебологии.

Материалы и методы. В исследование включены 158 пациентов в возрасте 26-72 лет (средний возраст 49,5±1,2 года) с хронической венозной недостаточности (4-6 CEAP). Всем пациентам проводились следующие методы обследования: оценка субъективной и объективной симптоматики, дуплексное ультразвуковое сканирование, лабораторные методы обследования.

Результаты. Проведенное сравнительное исследование эндовазальной лазерной облитерации большой и малой подкожных вен в сочетании с эндоскопической субфасциальной диссекцией недостаточных перфорантных вен (SEPS) в контрольной группе и комбинированного использования ЭВЛК и микропенной эхо-склеротерапии в основной группе показали значительные преимущества в основной группе в виде значительного снижения болевого синдрома, уменьшения послеоперационных осложнений, значительного уменьшения сроков реабилитации. Исследование продемонстрировало отсутствие значимого различия между основной и контрольной группами респондентов по критериям рецидивов заболевания в позднем послеоперационном периоде (различие по частоте регистрируемых неудовлетворительных эффектов от изучаемых лечебных вмешательств в отдаленном послеоперационном периоде статистически не значимо (p=0,67)).

Заключение. Значительные преимущества комбинированного использования ЭВЛК и микропенной эхо-склеротерапии в основной группе в ближайшем послеоперационном периоде свидетельствуют об эффективности данного метода у больных с хронической венозной недостаточностью (4-6 CEAP).

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (4-6 CEAP), эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК), микропенная эхо-склеротерапия, эндоскопическая субфасциальная диссекция недостаточных перфорантных вен (SEPS)

Для цитирования: Хитарьян А.Г., Велиев К.С., Дегтяренко С.А. и др. Оценка эффективности использования минимально инвазивного способа лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24(6): 134-138. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-134-138

For citation: Khitaryan A.G., Veliev K.S., Degtyareno S.A., E.A. Khitaryan, A.A. Ledenev Efficiency assessment of minimally invasive treatment of severe forms of chronic venous insufficiency of lower extremities. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 134-138. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-134-138

A. G. KHITARYAN ^{1,2}, K.S. VELIEV^{1,2}, S.A.DEGTYARENO¹, E. A. KHITARYAN ¹, A. A. LEDENEV ¹

EFFICIENCY ASSESSMENT OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SEVERE FORMS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF LOWER EXTREMITIES

¹ Railway Clinical Hospital on the Railway Station Rostov-Mail Station North Caucasus Railway, Russia, department of surgery 344011, Rostov-on-Don, st. Varfolomeeva, 92a

² 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 improve the results of treatment of severe chronic venous insufficiency (CEAP 4-6) using the methods of minimally invasive phlebology.

Materials and methods. The study included 158 patients aged 26-72 (mean age 49,5±1,2) suffering from chronic

venous insufficiency (CEAP 4-6). All patients underwent the following examination methods: assessment of subjective and objective symptoms, duplex ultrasound scan and laboratory examinations.

Results. Comparative study of endovenous laser hemadostenosis of great and small saphenous veins in combination with subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS) in the control group and the combined use of endovenous laser coagulation and microfoam echo-sclerotherapy in the main group showed significant benefits in the primary group in the form of a significant reduction of pain syndrome, decrease of postoperative complications, a significant reduction of terms of rehabilitation. The study demonstrated the absence of significant differences between main and control groups of respondents according to the criteria of recurrence of the disease in the late postoperative period (difference in frequency of the detected unsatisfactory effects of the studied medical interventions in the late postoperative period was not statistically significant ($p=0,67$)).

Conclusions. Positive dynamics of the combined use of endovenous laser coagulation and microfoam echo-sclerotherapy of the main group in the immediate postoperative period demonstrate the effectiveness of this method in patients with chronic venous insufficiency (CEAP 4-6).

Keywords: chronic venous insufficiency of lower extremities (CEAP 4-6), endovenous laser treatment, microfoam echo-sclerotherapy, subfascial endoscopic perforator vein surgery (SEPS)

Введение

Хронические заболевания венозной системы нижних конечностей являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической ангиологии. Число лиц, страдающих хронической венозной недостаточностью, составляет 9-22%, 2% которых страдают от трофических нарушений, а 1% являются стойкими инвалидами в трудоспособном возрасте [1, 2, 3].

Одним из важнейших звеньев сложной цепи развития трофических нарушений при хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК) является перфорантная недостаточность [1, 4]. В пользу существенной роли несостоятельных перфорантных вен в патогенезе ХВННК говорит увеличение частоты выявления несостоятельных перфорантных вен с нарастанием тяжести заболевания [5, 6].

Среди способов лечения больных с данной патологией оперативное лечение остается наиболее патогенетически обоснованным [1, 7]. В традиционном оперативном лечении преобладают операции стандартного объема, которые нередко оказываются недостаточными в одних ситуациях и чрезмерными в других. Они характеризуются большей травматичностью, не удовлетворяют эстетическим требованиям, сопровождаются длительным периодом послеоперационной нетрудоспособности. Поэтому дальнейшее совершенствование «классической флебэктомии» определило приоритет использования минимально инвазивных приемов и методик, в том числе радиочастотной абляции, эндовазальной лазерной коагуляции и др. [8, 9].

В современной флебологии наибольшее распространение получили такие минимально инвазивные методики как эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК) и микропенная эхо-склеротерапия. У каждого из этих двух методов имеются свои достоинства и недостатки – ЭВЛК перфорантной вены более дорогостоящая, высокотехнологичная и трудоемкая процедура, вместе с тем отличается большей надежностью при перфорантах большого диаметра. Эхо-склеротерапия перфоранта тех-

нически более простая манипуляция и имеет низкую себестоимость. При этом частота ежегодного рецидива в зависимости от используемых методов лечения колеблется от 3 до 28% [10, 11].

Проблема совершенствования минимально инвазивных методов лечения у больных ХВН нижних конечностей, обеспечивающего радикальность, ускорения сроков медико-социальной реабилитации с достижением хороших функциональных и эстетических результатов актуальна и отличается приоритетным медико-социальным значением.

Материалы и методы

Исследования проведены на 158 пациентах в период с 2013 по 2017 гг. в условиях флебологического центра НУЗ «Дорожной клинической больницы СКЖД на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД». Отбор больных осуществлялся в соответствии с международной классификацией CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) 1994 года. По классификации CEAP с клиническим классом C4 было 102 пациента (64,8%), с C5 классом – 41 пациент (25,6%), с классом C6 – 15 пациентов (9,6%).

В работе использовался диодный хирургический лазер Diomax производства компании Gebruder Martin GmbH, Германия ([http://www.etalon66.ru/catalog/0/44/137/Показания к применению диодного лазера производства компании GEBRUDER MARTIN GmbH, ДИОМАКС](http://www.etalon66.ru/catalog/0/44/137/Показания_к_применению_диодного_лазера_производства_компании_GEBRUDER_MARTIN_GmbH,_ДИОМАКС)). Энергия воздействия на перфорант 150 Дж, время воздействия – 10 секунд. Воздействие производят в импульсном режиме, продолжительность импульса 5 мс, длина волны 980 нанометров.

При склеротерапии использовалась пенная форма 3% раствора этоксисклерола 2 мл, приготовленная по методике Тессари/ДСС (Пена Тессари/ДСС образуется при помощи шприца с двойной системой).

Соноагиосканирование с доплеровским картированием проводилось с помощью УЗИ аппарата фирмы SonoScape, линейным датчиком Ultrasonic Transducer (модель L743); 10.5-5.0 MHz в положении больного стоя и лежа.

Все больные, в соответствии с задачами работы, были включены в 2 группы :

I (контрольная группа) – 76 пациентов, с варикозной болезнью нижних конечностей (ХВН 4-6 кл. класса по CEAP), которым по показаниям выполнялась эндовазальная лазерная облитерация большой и малой подкожных вен в сочетании с эндоскопической субфасциальной диссекцией перфорантных вен (SEPS).

II (основная группа) – 82 пациента, репрезентативных с I группой по возрасту, клиническому диагнозу, тяжести процесса и другими сопоставимыми показателям, которым по показаниям проводилась эндовазальная лазерная облитерация большой и малой подкожных вен в сочетании с минимально инвазивными методами устранения патологического низкого вено-венозного рефлюкса, включающими применение эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) и микропенной эхо-склеротерапии. У пациентов основной группы при малом диаметре перфорантных вен (2-3,5 мм) и низкой скорости кровотока (2,0-4,5 см/сек), выявленных на основании соноангиографического ультразвукового исследования проводилась только микропенная эхо – склеротерапия. При диаметрах вен более 3,5 мм и скоростью кровотока более 4,5 см/сек облитерация перфоранта осуществлялась согласно разработанному способу комбинированного использования ЭВЛК и микропенной эхо-склеротерапии (патент № 2570291 «способ минимально инвазивного лечения венозной недостаточности нижних конечностей» от 14 августа 2014г.).

Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде нами проведен сравнительный анализ результатов лечения на основании выраженности болевого синдрома, поскольку известно, что раннее его развитие (в течение первых 4-х часов после операции), интенсивный характер и длительное существование являются основными факторами риска перехода в хроническую форму.

У пациентов основной группы болевой синдром отсутствовал у 67,4% (106 пациентов), и лечение проводили в амбулаторных условиях. Незначительно выраженный болевой синдром, регистрировался у 32,6% пациентов и не требовал в раннем послеоперационном периоде обезболивающих препара-

тов и только у 3,6% пациентов основной группы потребовалось однократное введение ненаркотических анальгетиков (кеторол 2,0 в/м), в то время, как у всех пациентов контрольной группы после SEPS регистрировался болевой синдром, требующий соответствующего обезболивания. Из них выраженный болевой синдром наблюдался у 24,2%, что потребовало использования опиоидных анальгетиков. 75,8% пациентов в послеоперационном периоде, в связи с умеренно выраженным болевым синдромом, были назначены ненаркотические анальгетики (кеторол 2,0 в/м 2 р./сут.). Средняя продолжительность обезболивания препаратами НПВС в контрольной группе составила $2,4 \pm 1,3$ (m) дня.

Абсолютное большинство больных основной группы было выписано на амбулаторное лечение в течение 1 суток послеоперационного периода.

Осложнения в исследуемых группах носили местный характер (таблица). Лимфорея в контрольной группе из послеоперационной раны определялась в 10,5% случаев (8 пациентов). Вероятно, причиной данного осложнения явилось повреждение лимфатических коллекторов во время хирургических манипуляций что потребовало адекватного дренирования и послеоперационной компрессии нижних конечностей, назначения НПВС и флеботоников. Полное прекращение лимфорей происходило в течение $12,4 \pm 2,3$ (m) дня. Гематомы регистрировались в 12,8% случаев (10 пациентов).

В 5 случаях (6,4%) наблюдались субфасциальные гематомы, нагноение раневой поверхности в контрольной группе было зарегистрировано у 5,7% (4 пациента).

Устранение возникших послеоперационных осложнений у этих больных привело к увеличению длительности их лечения после операции от 17 до 22 дней.

В основной группе мы не наблюдали ни одного случая лимфорей. В 1,2 % случаев (1 пациент) в основной группе регистрировалась небольшая гематома, обширных гематом зарегистрировано не было. Встречаемость экхимозов, наоборот, составила 25,8% (21 пациент). Нагноение раневых поверхностей и тромбозов глубоких вен так же не было зарегистрировано.

Таким образом, при сопоставлении данных осложнений, полученных при объективном обследовании выявило, что в основной группе процент

Таблица / Table

Послеоперационные осложнения у исследуемых групп больных

Postoperative complications in the study groups of patients

Осложнения	I (контрольная) группа, n=76		II (основная) группа, n=82	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лимфорея	8	10,5	0	0
Гематомы, потребовавшие дренирования	10	12,8	1	1,2
Нагноение раны	4	5,7	0	0
Онемения, парестезии, нарушение чувствительности	2	2,6	0	0

Примечание: X₂₁₋₂ = 7,2

встречаемости гематом был в 10 раз меньше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$), хотя экхимозы регистрировались значительно чаще в основной группе и их число превышало показатели контрольной на 18,9% ($p \leq 0,05$). Полученные цифры можно объяснить меньшей травматичностью вмешательства за счет использования минимально инвазивных технологий, что снижало процент осложнений и, следовательно, длительность лечения.

Отдаленные результаты лечения больных ВРВНК были изучены через 3,6 и 12 мес. после выполнения традиционного и минимально инвазивного методов хирургического лечения. В исследовании с оценкой отдаленных результатов участвовало 54 (71,1%) пациентов контрольной группы и 71 (86,6%) пациент основной группы.

В контрольной группе через 6 мес. регресс ХВН без рецидива трофической язвы наблюдались у 43 (79,6%) пациентов. Рецидив трофической язвы через 6 мес. наблюдался у 1 пациента (1,8%), через 12 мес. – у 3 (3,9%). В основной группе через 12 мес. рецидив горизонтального рефлюкса отмечен у 2 (2,8%) пациентов, что послужило причиной рецидива трофической язвы у 1 больного и потребовало проведения повторной ЭВЛК перфоранта.

Трофические язвы в обеих группах локализовались преимущественно в области эпителизовавшихся ранее язв и, в основном, в области медиальной лодыжки.

При проведении соноангиографического исследования пациентов основной группы методом УЗД уделялось большое внимание оценке перфорантных вен, так как известно, что в 95% случаях с рецидивом варикозной болезни ангиосканирование выявляет недостаточные перфорантные вены и формирование патологического рефлюкса в ранее состоятельной перфорантной вене, которые служат основной причиной возвратного варикоза [11]. Наиболее тщательно были обследованы места расположения перфорантных вен голени.

Проведя статистический анализ в группах исследования через 12 мес. после хирургического вмешательства было установлено, что проведение минимально инвазивного хирургического лечения у пациентов с тяжелыми формами ХВН нижних конечностей не приводит к увеличению частоты их рецидива на протяжении одного года наблюдения. В контрольной группе, у пациентов подвергшихся вмешательству и затем использовавших регулярную компрессию и флеботропные средства, частота рецидива венозных язв оказалась сопоставимой с пациентами основной группой исследования ($p \leq 0,05$). Рецидив рефлюкса в основной группе по перфорантным венам с низкой и умеренной скоростью кровотока отмечался в 32% случаев соответственно, против 68% – с высокой скоростью что, по-видимому, связано с вымыванием склерозанта из просвета вены. Так же отметили, что на эффективность эхо-склеротерапии влияет диаметр перфоранта.

Рецидив рефлюкса по перфорантным венам в

контрольной группы с низкой и умеренной скоростью кровотока отмечался в 16% случаев против 84 % – с высокой скоростью. Так же отметили, что на эффективность минимально инвазивного хирургического лечения влияет диаметр перфоранта. Так, при оценке рецидивов патологических рефлюксов перфоранты с малым диаметром (2-3,5 мм) в контрольной группе определялись в 40,0% случаев, перфоранты с большим диаметром ($>3,5$ мм) отмечались в 30,0% случаев. В основной группе рецидивы патологических рефлюксов у перфорантов с малым диаметром (2-3,5 мм) выявлялись в 12,5% случаев, с большим диаметром ($>3,5$ мм) – в 65,5% соответственно.

Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие значимого различия между основной и контрольной группами респондентов по критериям рецидивов заболевания в позднем послеоперационном периоде (различие по частоте регистрируемых неудовлетворительных эффектов от изучаемых лечебных вмешательств в отдаленном послеоперационном периоде статистически не значимо, $p = 0,67$).

На основании физикальных данных, нами статистически обработан собранный материал в основе которого лежит шкала оценки тяжести ХВН VCSS (Venous Clinical Severity Score) (рисунок).

Установлено статистически значимое улучшение тяжести заболевания по опроснику VCSS в группе контроля ($p = 0,003$) и в основной группе ($p = 0,0002$) через год после проведенного лечения.

До лечения средняя величина выборки (M) со средней ошибкой средней величины (m) составляла $21,3 \pm 1,2$, после проведенного лечения показатель в контрольной группе составил $7,1 \pm 0,9$, в основной группе – $5,8 \pm 0,7$. Тем самым, значения снижались в результате лечения в обеих группах, но величина снижения имела в разных группах неравнозначный характер. При сравнении показателей в группах исследования достоверной разницы между наличием, выраженностью и постоянством симптомов заболевания через год после проведенного лечения нами не наблюдалось ($p \geq 0,005$), что говорило об отсутствии различий выраженности эффективности лечения в группах исследования.

Заключение

Современные минимально инвазивные методы широко используются в хирургической практике. Их особенные преимущества были обнаружены при лечении больных с тяжелыми формами ХВН (клинический класс CEAP 4-6). Проведенное сравнительное исследование эндовазальной лазерной облитерации большой и малой подкожных вен в сочетании с эндоскопической субфасциальной диссекцией недостаточных перфорантных вен (SEPS) в контрольной группе и комбинированного использования ЭВЛК и микропенной эхо-склеротерапии в основной группе показали значительные преимущества в основной группе в виде значительного снижения болевого синдрома, уменьшения послеоперационных осложнений,

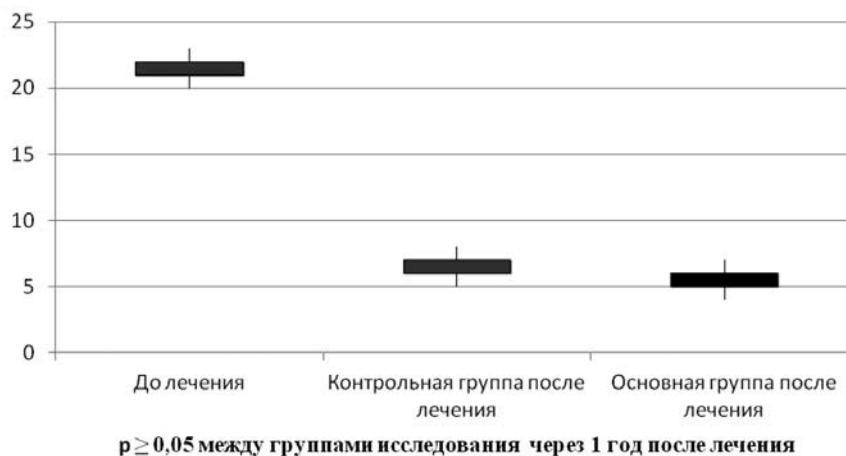


Рис. Динамика качества жизни по опроснику VCSS у больных с тяжелыми формами ХВН нижних конечностей до и через 12 мес. после лечения, $M \pm m$.

Fig. Dynamics of life quality according to the VCSS questionnaire in patients with severe forms of CVI of the lower extremities before and 12 months after treatment, $M \pm m$.

значительного уменьшения сроков реабилитации.

SEPS, наиболее популярная в 90-х и 2000-х годах, требует стационарного лечения и приводит к осложнениям в 30% случаев. Изучение отдаленных результатов показывает, что у больных, перенесших SEPS низкий уровень рецидива горизонтального вено-венозного сброса. Вместе с тем, использование минимально инвазивных методов достоверно не увеличивает частоту рецидивов заболевания и реканализации перфорантов. Отдаленные результаты лечения характеризуются сопоставимыми параметрами при их оценке по опроснику VCSS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельев В.С. Варикозная болезнь – современное состояние старой хирургической проблемы. *Анналы хирургии*. 1999; 2: 6-10. [Savel'ev V.S. Varicose vein disease – the current state of the old surgical problems. *Annals of surgery*. 1999; 2: 6-10. (In Russ., English abstract)].
2. Стойко Ю.М., Лыткин М.И., Шайдаков Е.В. *Венозная гипертензия в системе полых вен*. С-Петербург, 2002. 276. [Stoyko Yu.M., Lytkin M.I., Shaydakov E.V. *Venoznaya gipertenziya v sisteme polykh ven*. St-Petersburg, 2002: 276. (In Russ.)].
3. Callam M.J. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg*. 1994; 81(2): 167-173.
4. Rhodes J.M., Gloviczki P., Canton L.G. et al. Factors affecting clinical outcome following endoscopic perforator vein ablation. *Am J Surg*. 1998; 176: 162-167.
5. Ярич А.Н., Брюшков А.Ю., Золотухин И.А. Недостаточность перфорантных вен при варикозной болезни: патогенетическое значение и методы коррекции. *Флебология*. 2010; 4: 29-34. [Yarich A.N., Bryushkov A.Yu., Karalkin A.V., Zolotukhin I.A. Incompetence of perforating veins in patients with primary varicosis: role in the pathogenesis and methods of correction. *Phlebology*. 2010; 4: 29-34. (In Russ., English abstract)].

gy. 2010; 4: 29-34. (In Russ., English abstract)].

6. Nelzen O. Leg ulcers: economic aspects. *Phlebology* 2000; 15(3-4): 110-114.

7. Хитарьян А.Г., Гусарев Д.А., Велиев К.С., Леденев А.А., Ефанов С.Ю., Лукашевич Г.Н. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование малоинвазивной коррекции низкого горизонтального вено-венозного сброса. *Анналы хирургии*. 2015; 1: 31-36. [Khitaryan A.G., Gusarev D.A., Veliev K.S., Ledenev A.A., Efanov S.Yu., Lukashevich G.N. Prospective randomized comparative study of minimally invasive correction of low horizontal weino-venous reset. *Annals of surgery*. 2015; 1: 31-36. (In Russ., English abstract)].

8. Богачев В.Ю., Кириенко А.И., Золотухин И.А. и др. Эндовазальная лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004; 10(1): 93-100. [Bogachev V.Y., Kiriienko A.I., Zolotukhin I.A., Bryushkov A.Yu., Kuravleva O.V. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein in varicose disease. *Angiology and vascular surgery*. 2004; 10(1): 93-100. (In Russ., English abstract)].

9. Салимжанов Н.Н. Лазерные технологии в сосудистой хирургии. *Амбулаторная хирургия* 2003; 1(9): 39-41. [Salimzhanov N.N. Laser technology in vascular surgery. *Ambulatory surgery*. 2003; 1(9): 39-41. (In Russ., English abstract)].

10. Липницкий Е.М. *Лечение трофических язв нижних конечностей*. М.: Медицина, 2001. 160 с. [Lipnitskiy Ye.M. *Lecheniye troficheskikh yazv nizhnikh konechnostey*. M.: Meditsina, 2001. 160 p. (In Russ., English abstract)].

11. Чернышев В.Н., Крыгин С.Г. Применение эндоскопической технологии пересечения коммуникантных вен голени при хронической венозной недостаточности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1997; 3(2): 94-104. [Chernyshev V.N., Krygin S.G. Application of endoscopic techniques of intersection of the communicating veins of the leg in chronic venous insufficiency. *Angiology and vascular surgery*. 1997; 3(2): 94-104. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 06.07.2017

Принята в печать / Accepted 29.09.2017

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

Контактная информация: Хитарьян Александр Георгиевич; тел.: 8(918) 558-07-60; (863) 298-07-60; e-mail: khitaryan@gmail.com; 344011, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92а.

Corresponding author: Alexander G. Khitaryan; tel.: 8(918) 558-07-60; (863) 298-07-60; e-mail: khitaryan@gmail.com; 92, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, Russia, 344011.

Н. Н. ЧЕСНОВА

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ФЛЕБОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Нижегородская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Минина и Пожарского д.10/1, Нижний Новгород, Россия, 603005.

АННОТАЦИЯ

Цель. Проведение маркетингового анализа российского и регионального фармацевтического рынка флеботропных лекарственных препаратов, применяемых в комплексной терапии и для профилактики варикозной болезни вен нижних конечностей, без язв и воспалений.

Материалы и методы. Контент-анализ; социологический опрос / анкетирование; метод группировки; сегментационный и ассортиментный анализы.

Результаты. Проведен контент-анализ ассортимента флеботропных лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ, контент-анализ ассортимента флеботропных лекарственных препаратов регионального коммерческого оптового и розничного звена, экспертная оценка ассортимента флеботропных лекарственных препаратов.

Заключение. Сформированы контуры российского коммерческого сектора рынка, регионального коммерческого оптового и розничного секторов рынка флеботропных лекарственных препаратов. По результатам экспертной оценки получен приоритетный ассортимент флеботропных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: флеботропные лекарственные препараты, контур фармацевтического рынка, экспертная оценка

Для цитирования: Чеснова Н.Н. Маркетинговое исследование рынка флеботропных лекарственных препаратов, применяемых в лечении и профилактике варикозной болезни нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 139-144. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-139-144

For citation: Chesnokova N.N. Market research of phlebotropic drugs applied in treatment and prevention of chronic venous diseases. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 139-144. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-139-144

N. N. CHESNOKOVA

MARKET RESEARCH OF PHLEBOTROPIC DRUGS APPLIED IN TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC VENOUS DISEASES

Federal State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Pozharsky and Minin square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603005.

ABSTRACT

Aim. Conducting a market analysis of the Russian and regional pharmaceutical market of phlebotropic drugs applied in complex therapy and prevention of lower extremity varicose vein disease without ulceration and inflammation.

Materials and Methods. Content analysis, sociological survey/questionnaire; grouping method; segmentation and assortment analyses.

Results. A content analysis of the range of phlebotropic drugs registered in the territory of the Russian Federation, a content analysis of the range of phlebotropic drugs of regional commercial wholesale and retail level, an expert assessment of the range of phlebotropic drugs.

Conclusion. The outlines of the Russian commercial market sector, the regional commercial wholesale and retail sectors of the phlebotropic drugs market were formed. Based on the results of the expert evaluation, a priority assortment of phlebotropic drugs was obtained.

Keywords: phlebotropic drugs, outlines of the pharmaceutical market, expert assessment

Введение

Все морфологические и функциональные нарушения венозной системы принято называть хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) [1]. Распространенность варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБНК) среди взрослого населения колоссальна и составляет, по разным данным, порядка 25-38%, причем с возрастом этот показатель только увеличивается [2]. Из-за высокой распространенности в популяции, а также склонности к непрерывному рецидивирующему и прогрессирующему течению, варикозная болезнь нижних конечностей нередко приводит к развитию тяжелых осложнений, к которым относят: тромбофлебит, трофические язвы, кровотечения из варикозных вен, хроническая венозная недостаточность [3]. Среди применяемых направлений в лечении данного заболевания принято выделять компрессионную терапию, фармакотерапию, флебосклерозирующее и хирургическое лечение. В качестве фармакотерапии применяется целенаправленная, патогенетическая терапия флеботропными лекарственными препаратами (ФЛП).

Современная фармацевтическая промышленность предлагает широкий выбор различных флеботропных лекарственных препаратов. Разобраться в предлагаемом ассортименте, систематизировать и проанализировать существующие тенденции его реализации в разных сегментах фармацевтического рынка стало целью нашего исследования. Результаты анализа могут быть полезны и использованы практическими работниками медицинского и фармацевтического секторов здравоохранения.

Цель исследования: проведение маркетингового анализа российского и регионального фармацевтического рынка флеботропных лекарственных препаратов, применяемых в комплексной терапии и для профилактики варикозной болезни вен нижних конечностей, без язв и воспалений.

Материалы и методы

В работе были использованы методы: контент-анализ; социологический опрос / анкетирование; метод группировки; сегментационный и ассортиментный анализы. Объекты исследования: Государственный реестр лекарственных средств, Государственный регистр ЛС, справочник Видаль, прайс-листы оптовых и розничных фармацевтических организаций г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области, статистические данные по объемам оптовой и розничной реализации указанных организаций.

Исследование включало следующие этапы: 1) контент-анализ ассортимента ФЛП, зарегистрированных на территории РФ; 2) контент-анализ ассортимента ФЛП регионального коммерческого оптового и розничного звена; 3) экспертная оценка ассортимента ФЛП.

Контент-анализ ассортимента лекарственных

препаратов (ЛП) проводился по ряду критериев: производственный признак, состав, лекарственные формы (ЛФ) и анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ/АТС-классификация). По результатам составлялся общий ассортиментный контур. Ассортимент ФЛП, зарегистрированный на фармацевтическом рынке РФ, сформирован с помощью контент-анализа источников информации (Государственный реестр ЛС, Государственный регистр ЛС, справочник Видаль) [4, 5, 6]. Контент-анализ регионального оптового сектора фармацевтического рынка проводился по прайс-листам и статистическим данным оптовых организаций «Протек», «Катрен», «Пuls», работающих на территории Нижнего Новгорода и Нижегородской области (данные за 2013-2015гг.) и входящих, по данным DSM Group за 2015 год, в тройку лидеров по объёму продаж в России и регионе (их общая доля на рынке прямых поставок ЛС за 1-2 кв. 2016 по РФ – 47,2%) [7]. Контент-анализ регионального розничного сектора фармацевтического рынка проводился по прайс-листам и статистическим данным аптечных сетей «Нижегородская аптечная сеть», «Ладушка», «Максавит», доля которых в регионе по количеству аптек составила 28% [8].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного контент-анализа информационного массива всех ЛП, применяемых для лечения и профилактики ВБНК и зарегистрированных на территории РФ, выявлено 19 международных непатентованных наименований (МНН) и 34 торговых наименования (ТН). ФЛП, применяемые для лечения и профилактики ВБНК, зарегистрированные на территории Российской Федерации, по своему составу являются комбинированными ЛП (однако, с минимально возможным перевесом) – 50,01%; относятся к группе биофлавоноидов – 64,71%, которые представлены таблетками и капсулами среди ЛФ, применяемых внутрь (58,82%) и гелями среди наружных ЛФ (50,00% от общего числа наружных ЛФ); производителями в большинстве случаев являются иностранные компании – 73,53%, большая часть которых принадлежит Болгарии, Франции и Словении – по 14,71% (в совокупности – 44,13%). Общий ассортиментный контур фармацевтического рынка флеботропных ЛП, зарегистрированных на территории РФ, можно представить в виде рисунка 1.

Флеботропные ЛП, используемые в терапии и для профилактики варикозной болезни вен нижних конечностей, представленные в региональном (Нижегородском) оптовом секторе, по своему составу являются монокомпонентными лекарственными препаратами – 55,54%; относятся к группе биофлавоноидов – 66,67%, которые представлены таблетками и капсулами среди ЛФ, применяемых внутрь (55,55%) и гелями среди наружных ЛФ (48,15% от общего числа наружных ЛФ); про-



Рис. 1. Ассортиментный контур ФЛП российского фармацевтического рынка.
Fig. 1. Assorted outline of PD of the Russian pharmaceutical market.

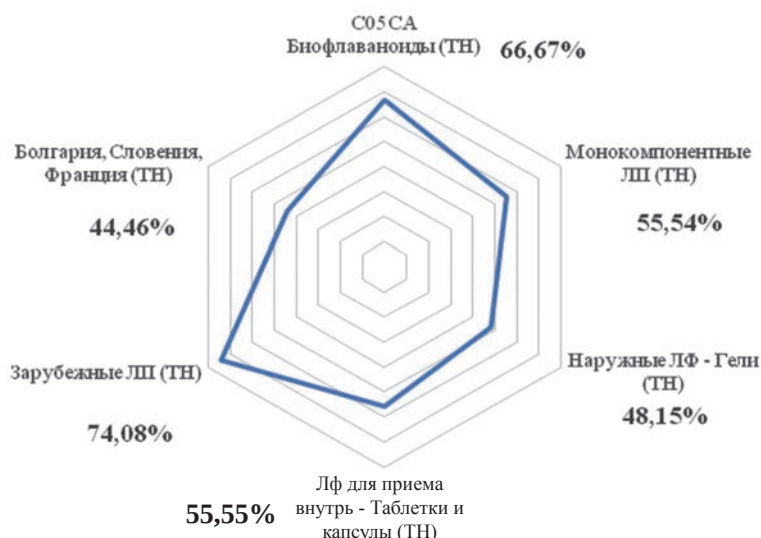


Рис. 2. Ассортиментный контур ФЛП регионального коммерческого оптового сектора.
Fig. 2. Assortment outline of the PD of the regional commercial wholesale sector.

изводятся в большинстве случаев иностранными компаниями – 74,08%, большая часть которых принадлежит Болгарии, Словении и Франции – по 14,82% (в совокупности – 44,46%). Ассортиментный контур ФЛП регионального оптового сектора фармацевтического рынка можно представить в виде рисунка 2.

Флеботропные ЛП, используемые в терапии и для профилактики варикозной болезни вен нижних конечностей, представленные в региональном (Нижегородском) розничном секторе, по своему составу являются монокомпонентными лекарственными препаратами – 59,30%; относятся к группе биофлавоноидов – 65,38%, которые представлены таблетками и капсулами среди ЛФ, применяемых внутрь (57,7%) и гелями среди наружных ЛФ (50,00% от общего числа наружных ЛФ); производителями в большинстве случаев являются иностранные компании – 73,08%, большая

часть которых принадлежит Болгарии и Словении – по 15,38% (в совокупности – 30,76%).

Ассортиментный контур ФЛП регионального розничного сектора фармацевтического рынка можно представить в виде рисунка 3.

Далее в исследование были включены социологический опрос и оценка экспертного мнения медицинских и фармацевтических специалистов относительно флеботропных лекарственных препаратов, применяемых в терапии и при профилактике варикозной болезни вен нижних конечностей, без язв и воспалений. В первую очередь нами было определено количество участников – респондентов. Среди медицинских специалистов – это, прежде всего, врачи – флебологи, а также ангиологи, терапевты, сердечно-сосудистые хирурги, хирурги. Однако, согласно действующему Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 №1183н «Об утверждении

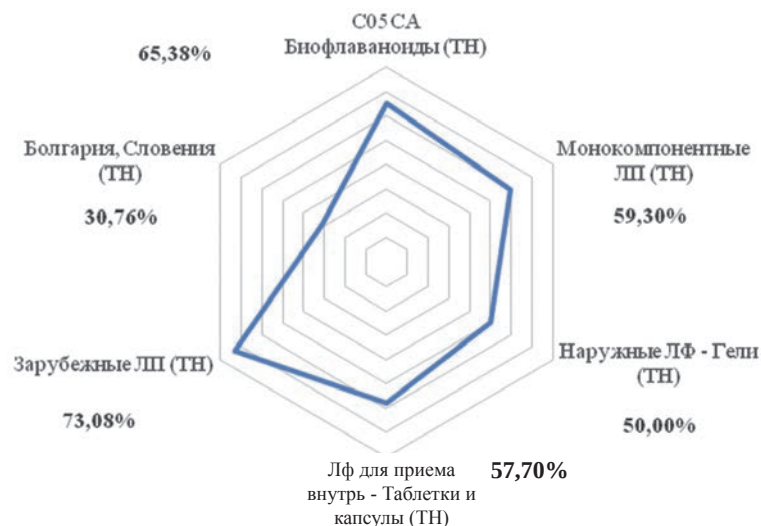


Рис. 3. Ассортиментный контур ФЛП регионального коммерческого розничного сектора.

Fig. 3. Assortment outline of the PD of the regional commercial retail sector.

Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников», должности специалиста с высшим медицинским образованием «врач-флеболог» и «врач-ангиолог» отсутствуют. Соответственно, определение минимального объема выборки для социологического опроса среди экспертов – врачей было возможно осуществить только для должностей «сердечно-сосудистый хирург», «хирург» и «терапевт». На практике к специалистам, преимущественно осуществляющим ведение пациентов с заболеваниями вен нижних конечностей, относят врачей – сосудистых хирургов. Так, согласно данным Медицинского информационно-аналитического центра, в 2015 году врачей, занимающих данную должность, в Нижнем Новгороде и Нижегородской области числилось 39 человек.

Определение минимального объема выборки осуществляется по формуле:

$$n = \frac{[0,25 \times t^2 \times N]}{[d^2 \times N + 0,25 \times t^2]} \quad [1]$$

где t – нормализованное отклонение (при $P=0,95$, $t=1,96$),

d – допустимая ошибка (0,05-0,1),

N – объем генеральной совокупности (в нашем случае – это количество врачей-сосудистых хирургов). Подставив значения в формулу [1], получаем минимальный объем выборки – 35 человек. Однако, 39 специалистов – это общий показатель по Нижегородской области и самому городу. В силу ограниченности во времени исследования и ресурсных возможностей, нам удалось опросить 22 специалиста, работающих в различных медицинских организациях.

Для участия в исследовании экспертной оценки ЛП среди фармацевтических специалистов удалось пригласить 500 человек, работающих в

АО г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области. Расчет оптимальной выборки по экспертам – фармацевтическим специалистам проводили также по формуле 1. Для определения объема генеральной выборки были использованы следующие данные: общее число аптечных организаций по Нижегородской области (в том числе и по г. Н. Новгороду), за исключением аптек в медицинских организациях, минимальное количество возможных работников в одной аптечной организации – 3 человека (заведующий, 2 фармацевтических специалиста). Согласно данным Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Нижегородской области на 01.01.2015 года общее количество аптечных организаций (кроме аптек МО) составило 1662 [9]. Минимальный объем выборки по фармацевтическим специалистам составил 357 человек. Таким образом, представленные в исследовании результаты экспертной оценки удовлетворяют необходимому условию репрезентативности.

Для проведения данного этапа исследования нами были составлены две анкеты – для медицинских специалистов и фармацевтических специалистов. Анкеты содержали ряд параметров для оценки флеботропных лекарственных препаратов (ЛП), разделенных по способу применения на две группы – для внутреннего и наружного применения (перечень ФЛП, представленный в анкетах составлен согласно данным проведенного контент-анализа российского фармацевтического рынка). Приглашенным для участия в исследовании экспертам первоначально присваивался балл с точки зрения их компетентности (в расчет общей суммы баллов для каждого эксперта включались стаж работы по специальности, при наличии квалификационная категория и ученая степень). Далее этот балл суммировался с общей оценкой каждого лекарственного препарата, присвоенной этим экспертом. В свою очередь, лекарственный препарат

**Приоритетный ассортимент ФЛП (системного действия) для лечения
и профилактики ВБНК по результатам экспертной оценки**

Priority assortment of PD (systemic action) for treatment and prophylaxis of lower extremity
varicose vein disease according to the results of expert evaluation

Специалисты	Группа №1 (ТН ЛП)	Группа №2 (ТН ЛП)	Группа №3 (ТН ЛП)
Медицинские специалисты	Детралекс, таб. п/о Флебодиа, таб. п/о Антистакс, капс.	Вазокет, таб. Венарус, таб п/о Троксевазин, капс. Троксерутин, капс.	Венорутон, капс. Гинкор-Форт, капс. Флебোфа, таб. Эскузан, р-р Троксерутин Врамед, капс Троксерутин Зентива, капс. Венорутон, таб. шип. Троксерутин-Мик, капс. Докси-Хем, капс. Эскузан-20, р-р Венолек, таб. п/о
Фармацевтические специалисты	Детралекс, таб. п/о Флебодиа, таб. п/о Троксевазин, капс.	Венарус, таб п/о Троксерутин, капс. Антистакс, капс. Эскузан, р-р Вазокет, таб.	Троксерутин Зентива, капс. Эскузан-20, р-р Троксерутин Врамед, капс Венорутон, капс. Докси-Хем, капс. Флебофа, таб. Троксерутин-Мик, капс. Венолек, таб. п/о Гинкор-Форт, капс. Венорутон, таб. шип.

Таблица 2 / Table 2

**Приоритетный ассортимент ФЛП (наружного действия) для лечения
и профилактики ВБНК по результатам экспертной оценки**

Priority assortment of PD (external use) for treatment and prophylaxis of lower extremity
varicose vein disease according to the results of expert evaluation

Специалисты	Группа №1 (ТН ЛП)	Группа №2 (ТН ЛП)	Группа №3 (ТН ЛП)
Медицинские специалисты	Лиотон 1000 гель Антистакс гель	Венолайф гель Троксевазин гель Тромблесс гель Гепариновая мазь Долобене гель Венорутон гель Гепарин гель Троксерутин гель Индовазин гель Гинкор Форт гель Троксевазин Нео гель Гинкор гель	Троксерутин Врамед гель Гепарин Акригель 1000 Венитан гель Венитан Форте гель Троксевазол гель Лавенум гель Доктор Тайсс Венен гель Венабос гель
Фармацевтические специалисты	Долобене гель Троксевазин гель Лиотон 1000 гель Индовазин гель Гепариновая мазь Венолайф гель Троксерутин гель Тромблесс гель	Троксевазин Нео гель Антистакс гель Гепарин, гель Троксерутин Врамед гель Венорутон гель	Венитан гель Венитан Форте гель Доктор Тайсс Венен гель Гинкор Форт гель Гинкор гель Гепарин Акригель 1000 Троксевазол гель Лавенум гель Венабос гель

оценивался экспертом по 8 параметрам. Для медицинских специалистов критериями были выбраны: степень знакомства с ЛП, частота назначения, ценовая доступность, физическая доступность, фармакотерапевтическая эффективность, удоб-

ство применения, безопасность, престиж торговой марки. Для фармацевтических специалистов критериями были выбраны: степень знакомства с ЛП, уровень спроса, ценовая и физическая доступность, частота выписки, удобство использования,

частота рекомендаций и престиж торговой марки. После этого лекарственные препараты группировались согласно формуле Стерджесса. Таким образом, было выделено три группы лекарственных препаратов и определен их рейтинг – приоритетный ассортимент ЛП для лечения и профилактики ВБНК (табл. 1, 2).

Медицинские специалисты отнесли в приоритетный ассортимент ФЛП системного действия Детралекс таблетки, 500мг, Флебодиа таблетки, 600 мг, Антистакс капсулы, 180мг, наружного действия – Лиотон гель и Антистакс гель (последний не был включён в анкетный перечень ФЛП, поскольку официально не зарегистрирован как лекарственный препарат, назван самими экспертами). Фармацевтические специалисты в первую группу ФЛП системного действия включили также Детралекс таблетки, 500мг, Флебодиа таблетки, 600 мг, а вот Антистакс, капсулы 180мг попали только во вторую группу, вместо них – Троксевазин капсулы, 300мг. Существенное отличие в оценке экспертов-фармацевтических работников состав приоритетной группы ФЛП наружного действия – её составляют 8 торговых наименований, среди которых присутствуют ЛП, формально не относящиеся, согласно классификации Российских клинических рекомендаций по лечению ХЗВ, к флеботропным и которые также не были включены в анкетный перечень (Гепариновая мазь, Лиотон 1000, Долобене гель).

Заключение

В результате проведенного исследования сформированы контуры российского коммерческого сектора рынка ФЛП, регионального коммерческого оптового и розничного секторов рынка ФЛП.

По результатам экспертной оценки получен приоритетный ассортимент ФЛП: среди ЛП системного действия – это Детралекс таблетки, 500мг, Флебодиа таблетки, 600 мг, Антистакс капсулы, 180мг (медицинские специалисты), Детралекс таблетки, 500мг, Флебодиа таблетки, 600 мг и Троксевазин капсулы, 300мг (фармацевтические специалисты); среди ФЛП наружного действия – Лиотон гель и Антистакс гель (медицинские специалисты), гели Долобене, Троксевазин, Лиотон 1000, Индовазин, Венолайф, Троксерутин, Тромблесс и Гепариновая мазь (фармацевтические специалисты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И. Российские клинические рекомендации по диагностике и лече-

нию хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013; 7(2): 48. [Savel'ev V.S., Pokrovsky A.V., Zatevakhin I.I. Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic venous diseases. *Phlebology*. 2013; 7(2): 48. (In Russ.)].

2. Горелик С.Г., Литынский А.В., Поляков П.И. Варикозная болезнь нижних конечностей, особенности у лиц старших возрастных групп. *Фундаментальные исследования*. 2012; 5(2): 276-280. [Gorelik S.G., Litynsky A.V., Polyakov P.I. Varicose disease of lower extremities especially in patients older age groups. *Basic research*. 2012; 5(2): 276-280. (In Russ., English abstract)].

3. Савельев В.С. *Флебология* / под ред. В.С. Савельева М.: Медицина, 2001. 438. [Savel'ev V.S. *Phlebology*. M.: Medicine, 2001. 438. (In Russ.)].

4. Государственный регистр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>. [*The state register of medicines*. [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.rlsnet.ru> (In Russ.)].

5. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-GRLS>. [*The state register of medicines*. [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-GRLS> (In Russ.)].

6. *Справочник Видаль*. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ЮБМ Медика Рус, 2013. 1640. [*Reference Vidal. Medications in Russia: Reference book*. M.: YUBM Medic Rus, 2013. 1640 (In Russ.)].

7. Совокупный рейтинг фармацевтических дистрибьюторов по итогам 1-2 кв. 2016 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ims-health-sovokupnyj-rejting-farmatsevticheskix-distribjutorov-po-itogam-1-2-kv-2016-g.html#.WPOX2Om1v4g>. [The aggregate rating of pharmaceutical distributors on the results of Q1-2 2016 [Electronic resource] – Access mode: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ims-health-sovokupnyj-rejting-farmatsevticheskix-distribjutorov-po-itogam-1-2-kv-2016-g.html#.WPOX2Om1v4g> (In Russ.)].

8. Петрухина И.К., Ягудина Р.И. Анализ концентрации аптечных организаций на фармацевтическом рынке Приволжского федерального округа. *Ремедиум*. 2015; 12: 41. [Petrukhina I.K., Yagudina R.I., Kurkin V.A. Analysis of concentration medical drugstores in the pharmaceutical market of Volga Federal District. *Remedium*. 2015, 12: 41. (In Russ., English abstract)].

9. Территориальный орган Росздравнадзора по Нижегородской области [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://52reg.roszdravnadzor.ru/> [Territorial body Roszdravnadzora po nizhegorodskoy oblasti [Electronic resource]. – Mode of access: <http://52reg.roszdravnadzor.ru/>. (In Russ.)].

Поступила / Received 21.05.2017

Принята в печать / Accepted 30.09.2017

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

Контактная информация: Чеснокова Наталья Николаевна; тел.: 8(915) 947-69-86; e-mail: Chesnok888@yandex.ru; Россия, 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 225, кв. 88.

Corresponding author: Natalia N. Chesnokova; tel.: 8(915) 947-69-86; e-mail: Chesnok888@yandex.ru; 225, Vaneev str., r. 88, Nizhny Novgorod, Russia, 603136.

В. В. ЮРЧЕНКО ¹, Р. Б. ОСУМБЕКОВ ²

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАКРЫТИЯ РЕТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕРФОРАЦИИ, ВОЗНИКШЕЙ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПАПИЛЛОСФИНКТЕРТОМИИ, САМОРАСШИРЯЮЩИМСЯ СТЕНТОМ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» Министерства образования и науки Российской Федерации, ул. А. Невского, д. 14, Калининград, Россия, 236000.

²Высшее учебное заведение Киргизской Республики «Ошский государственный университет», ул. Ленина, 331, г. Ош, Киргизская республика, 723500.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить возможность временной компрессии перфорационного канала, локализующегося в непосредственной близости от папиллотомического соустья с помощью эндобилиарного стентирования.

Материалы и методы. На основании клинических наблюдений проводилось экспериментальное сравнение 2 технологий стентирования при возникновении ретродуоденальной перфорации через карманы фатерова сосочка и при пробных канюляциях после проведения предрассечения: саморасширяющимся эндопротезом и тугое каркасное стентирование несколькими пластиковыми стентами.

Результаты. Закрытие перфорации обеспечивается саморасширяющимися стентами при её возникновении в 2 мм от папиллотомического соустья. При возникновении последней через карманы ампулы большого дуоденального сосочка и тугое стентирование, и стентирование саморасширяющимся стентом обеспечивают её герметичное закрытие.

Заключение. При возникновении ретродуоденальной перфорации во время пробных канюляций после проведения предрассечения фатерова сосочка герметичное закрытие перфорации на расстоянии не более 2 мм от папиллотомического соустья обеспечивается стентированием саморасширяющимся эндопротезом. При возникновении ретродуоденальной перфорации через карманы ампулы большого дуоденального сосочка оба способа (тугое стентирование и стентирование саморасширяющимся стентом) обеспечивают герметичное закрытие перфорации.

Ключевые слова: эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретродуоденальная перфорация, профилактика флегмоны забрюшинного пространства, стентирование желчных протоков

Для цитирования: Юрченко В.В., Осумбеков Р.Б. Возможности закрытия ретродуоденальной перфорации, возникающей при эндоскопической папиллосфинктеротомии, саморасширяющимся стентом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 145-149. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-145-149

For citation: Yurchenko V.V., Osumbekov R.B. Options for closure of retro-duodenal perforation after endoscopic papillosphincterotomy with a self-expanding stent. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 145-149. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-145-149

V. V. YURCHENKO ¹, R. B. OSUMBEKOV ²

OPTIONS FOR CLOSURE OF RETRO-DUODENAL PERFORATION AFTER ENDOSCOPIC PAPILLOSPHINCTEROTOMY WITH A SELF-EXPANDING STENT

¹ Higher Education State Baltic Federal University named by I. Kant Ministry of Education of the Russian Federation, A. Nevskogo str., 14, Kaliningrad, Russia, 236000.

² Kyrgyzstan Postgraduate of Osh State University, International Medical Faculty, Lenin str., 331, Osh, Kyrgyz Republic, 723500.

ABSTRACT

Aim. To explore the possibility for a temporary compression of the perforation hole by endobiliary stenting in close proximity of papillotomy anastomosis.

Materials and methods. On the basis of clinical observations, two stenting technologies were compared experimentally in case of retro-duodenal perforation development through the pockets of hepaticopancreatic ampulla and in trial cannulation after the pre-scattering: self-expanding endoprosthesis and tight frame stenting with several plastic stents.

Results. Closure of the perforation is provided due to a self-expanding stent, when it occurs in 2mm from papillotomy anastomosis. In case of perforation through the pockets of the ampoule of the major duodenal papilla both tight stenting and self-expanding stenting provide a tight closure.

Conclusion. In case of retro-duodenal perforation during trial cannulation after the pre-dissection of hepaticopancreatic ampulla, the tight closure of the perforation at a distance of no more than 2 mm. from papillotomy anastomosis is provided by stenting self-expanding endoprosthesis. In case retro-duodenal perforation through the pockets of the ampulla of the Major duodenal papilla occurs, both methods (tight stenting and stenting by a self-expanding stent) ensure tight closure of the perforation.

Keywords: endoscopic papillosphincterotomy, retroduodenal perforation, retroperitoneal space phlegmon prevention, bile-duct stenting

Введение

Развитие в последние годы эндобилиарного стентирования внепечёчных желчных протоков раздвинуло сферу его клинической применимости: от традиционного [1] – с целью дренирования супрастенотического расширения – до каркасного [2, 3]. Однако изобретение саморасширяющихся эндопротезов не ограничивает горизонты клинической применимости стентирования дренирующей и каркасной функцией – покрытые саморасширяющиеся стенты способны закрывать перфорации и дефекты оболочечно-слоистых органов – подобные возможности уже давно используются при эндоскопическом лечении трахеопищеводных свищей [4]. Очевидно, что при раскрытии саморасширяющегося эндопротеза происходит компрессия рядом лежащих тканей [5], что давно используется для сдавливания микроциркуляторного русла, например при гемобилии [6] и позволяет использовать данную технологию для закрытия дефектов и перфорационных каналов в этих тканях, однако

данные возможности в настоящее время не исследованы. Компрессию тканей также вызывает тугое стентирование несколькими эндопротезами [3], но при данной технологии происходит менее равномерное распределение «центробежных» сил ввиду существования нескольких точек их приложения (рис. 1), между ними происходит не сдавливание, а растяжение тканей, что, конечно, само по себе тоже может вызвать компрессию дефекта, но, вероятно, менее надёжную.

Таким образом, возможности тугого стентирования пластиковыми стентами а posteriori при ретродуоденальных перфорациях в настоящее время также остаются не исследованными. Очевидно, что само по себе сдавливание тканей в области перфорации не способно надёжно закрыть её, особенно на фоне инсуффляции желудочно-кишечного тракта воздухом [1]. В настоящее время предложено существенное количество способов внутрисветного эндоскопического закрытия перфораций, хотя и не обладающих 100% надёж-

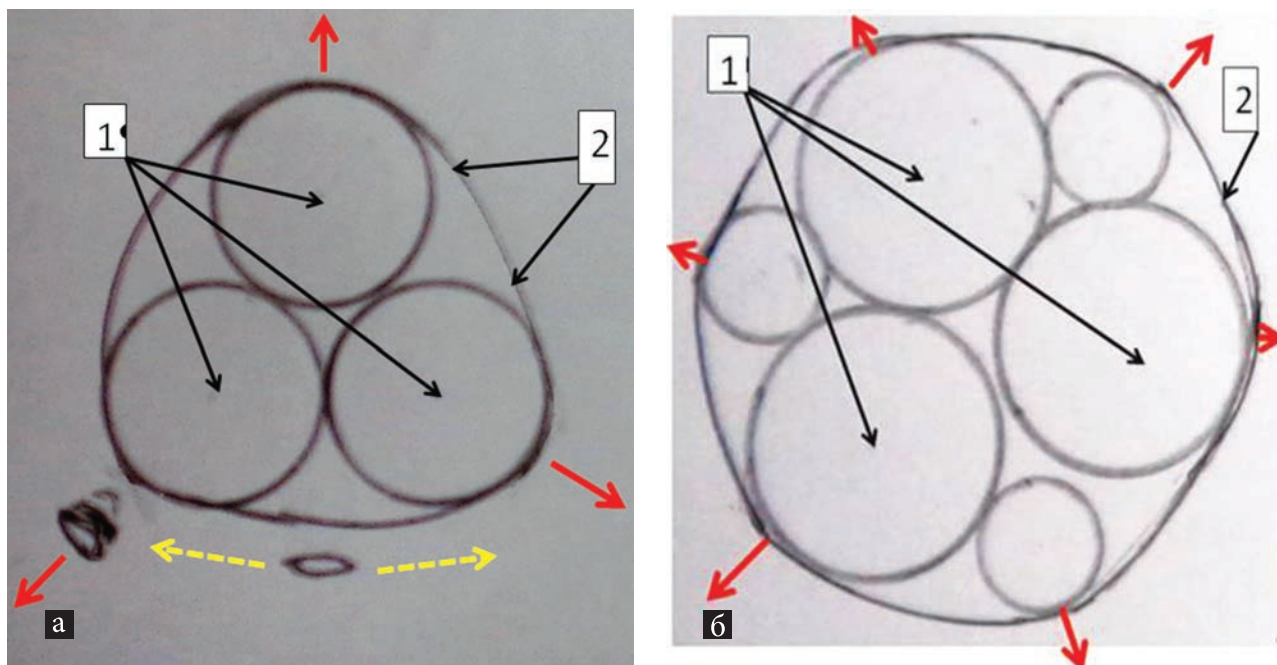


Рис. 1. А – показано направление растягивающих (жёлтые вектора) и сдавливающих усилий (красные вектора) при тугом (каркасном) стентировании тремя пластиковыми эндопротезами (1) папиллотомического соустья (2), **Б** – показано, что у сдавливающих усилий 6 точек приложения и они преобладают над растягивающими.

Fig. 1. А – shows the direction of the stretching (yellow vectors) and compressive forces (red vectors) with taut (sternal) stenting with three plastic endoprosthesis (1) of the papillotomy anastomosis (2), **Б** – demonstrates that the compressive forces have 6 application points and they prevail over the stretching ones.

ностью [5, 7] и высокой клинической применимостью [8] вследствие технических сложностей из-за ригидности инструментария, снижающей его маневренность в условиях ограниченного пространства двенадцатиперстной кишки (ДПК), но при использовании в комплексе со стентированием способных дать реальный клинический эффект. Существенным недостатком открытого оперативного лечения является его высокий риск [9]. В связи с вышеизложенным, с учётом некоторого ограничения клинической применимости эндобилиарного стентирования при ретродуоденальных перфорациях, связанных с их обязательной локализацией в непосредственной близости с устьем общего желчного протока в ампуле большого дуоденального сосочка (в случае перфорации возникшей при пробных канюляциях после проведения предразсечения [5]) или через её карманы (при проведении ЭПСТ по канюляционному варианту) [3] использование их в комплексе с прочими способами внутрисветного закрытия дефекта обладает очевидной клинической перспективой.

Цель исследования: изучить возможности профилактики флегмоны забрюшинного пространства при ретродуоденальной перфорации за счёт компрессии рядом лежащих тканей с помощью тугого стентирования и стентирования саморасширяющимся стентом, а также детализировать их технологию.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 4 пациента с ретродуоденальной перфорацией, проходивших в период 2010 – 2017 гг. стационарное лечение в областной клинической больнице Калининградской области (2012 – 2017 гг.) и центральной городской клинической больницы (2013 – 2017 гг.), Ошской городской больнице (Республика Киргизия, г. Ош,

2012 – 2017 гг.), Главном военно-морском клиническом госпитале Балтийского флота (2014 – 2017 гг.), у которых интраоперационно при проведении ЭПСТ по введению рентгенконтрастного препарата в забрюшинную клетчатку (рис. 2) была выявлена ретродуоденальная перфорация на расстоянии не более 1,2 мм (расстояние, соответствующее диаметру катетера) от папиллотомического соустья (3 наблюдения) и через карманы ампулы большого дуоденального сосочка (1 наблюдение).

В одном наблюдении проведение саморасширяющегося эндопротеза через папиллотомическое соустье дополнялось только активной аспирацией дуоденального содержимого через назодуоденальный зонд (для проведения которого использовался гастроскоп GIF-XQ30), в двух наблюдениях, включая перфорацию через карманы ампулы фатерова сосочка (рис. 3), стентирование саморасширяющимся эндопротезом использовалось в комплексе с введением в перфорационный канал клея «Сульфакрилат» (1-1,5 мл) и активной аспирацией дуоденального содержимого через назодуоденальный зонд. В одном наблюдении сначала после введения клея в перфорацию было проведено тугое стентирование папиллотомического соустья тремя пластиковыми эндопротезами «Endo-flex» диаметром 8 Fr., однако, при дальнейшем осмотре перфорации на фоне перистальтики определялось неполное её зияние, в связи с чем, пластиковые стенты были экстрагированы и проведён саморасширяющийся стент «Boston Scientific». С целью дальнейшего исследования сравнительной способности стентов закрывать перфорацию проводилось экспериментальное моделирование этого осложнения на трупном материале, заключавшееся в создании ретродуоденальной перфорации через интактный фатеров сосочек (1-я группа – 20 наблюдений) и после его рассечения (2-я группа – 40 наблюдений), после чего в каждой группе проводилось тугое стентирование тремя силиконовыми трубками, вводимыми в ампулу большого дуоденального сосочка из общего желчного протока и имитирующими пластиковые стенты (по 10 наблюдений), и силиконовой трубкой конусовидной формы, имитирующей при осторожном введении саморасширяющийся эндопротез (10 наблюдений в группе с интактным БДС и по 30 наблюдений в группе «после рассечения БДС», причём из этих 30 у 10 пациентов перфорация была в 1 мм от папиллотомического соустья, у 10 – в 2 мм и у 10 – в 3 мм), вводимой острым концом в папиллотомическое соустье со стороны просвета ДПК до лёгкого сопротивления, соответствующему давлению саморасширяющегося эндопротеза при раскрытии 3 мм (50 мм вод. ст. (для измерения давления использовался напоромер НМП-52-МЗУ)), после чего ватным тампоном на слизистую оболочку ДПК наносился 1% спиртовой раствор метиленового синего.

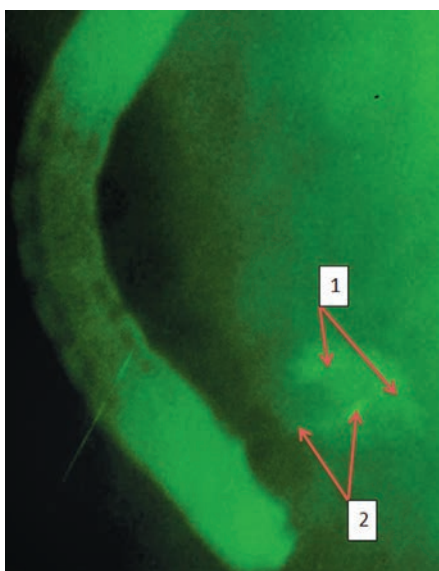


Рис. 2. Определяется ретродуоденальная перфорация (1) через карман БДС катетром для ЭРХПГ (2).

Fig. 2. Retro-duodenal perforation (1) is determined through the pocket of MDP using catheter for ERCP (2).

Характеристика герметичности закрытия ретродуоденальной перфорации различными способами стентирования в эксперименте

Characteristic of tightness of closure of retro-duodenal perforation by various methods of stenting in the experiment

Способы стентирования (n=60)	Эффективность компрессии*					
	0,5 часа		1 час		12 часов	
	абс	%	абс	%	абс	%
Тугое стентирование при перфорации через карманы фатерова сосочка, n=10	-	-	-	-	-	-
Тугое стентирование при пробных канюляциях, n=10	9	90	1	10	-	-
Стентирование саморасширяющимся стентом при перфорации через карманы фатерова сосочка, n=10	-	-	-	-	-	-
Стентирование саморасширяющимся стентом при пробных канюляциях**, n=10	-	-	-	-	-	-
Стентирование саморасширяющимся стентом при пробных канюляциях***, n=10	-	-	-	-	1	10
Стентирование саморасширяющимся стентом при пробных канюляциях****, n=10	2	20	6	60	2	20

Примечание: * – эффективность компрессии оценивалась по отсутствию пропитывания метиленового синего через дефект.

** – перфорация располагалась в 1 мм от папиллотомического соустья.

*** – перфорация располагалась в 2 мм от папиллотомического соустья.

**** – перфорация располагалась в 3 мм от папиллотомического соустья.

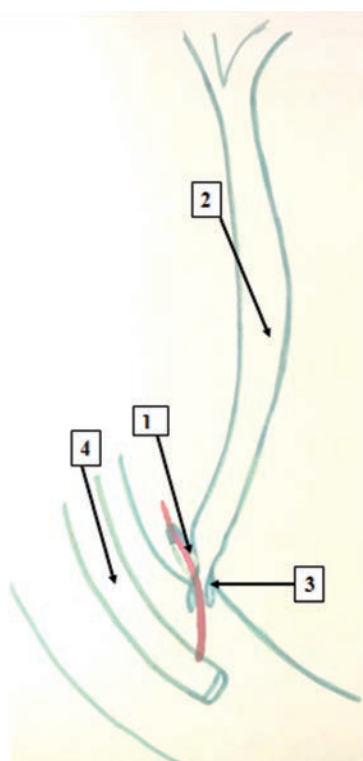


Рис. 3. Определяется ретродуоденальная перфорация через карман БДС (1). 2 – гепатикохоledох, 3 – БДС, 4 – дуоденоскоп.

Fig. 3. Retro-duodenal perforation through the pocket of the MDP (1) is determined. 2 – hepaticocholedochus, 3 – MDP, 4 – duodenoscope.

Область перфорации со стороны забрюшинного пространства осматривалась на предмет пропитывания метиленового синего через перфорацию через полчаса, через 1 час и через 12 часов.

Все пациенты в раннем послеоперационном периоде получали сопоставимую антибактериальную терапию (антибиотики и сульфаниламиды внутривенно), дезинтоксикационную и спазмолитическую терапию.

ЭПСТ проводилась дуоденоскопами фирм «Olympus» и «Pentax» моделей JF 1T10 и FG-29F. Использовались стандартные папиллотомы типа Демлинга фирмы «Olympus». Использовался коагулятор «Olympus» модели UES-10 и электрохирургическая система ERBE VIO 300 D, предрасщепление проводилось в смешанном режиме короткими (2-3 секунды) экспозициями.

Статистический анализ экспериментального материала проводился с использованием непараметрических критериев, различие стандартизованных процентных показателей определялись по критерию углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение

В трёх клинических наблюдениях, в которых использовалось введение сульфакрилата в область перфорации, послеоперационный период прошёл гладко: в течение первых пяти дней отмечался субфибрилитет, в наблюдении без пломбировки перфорации послеоперационный период осложнился инфильтратом забрюшинного пространства, рассосавшегося в течение 1,5 месяца антибактериальной, противовоспалительной и физиотерапии.

Очевидно, что существует возможность создать относительно равномерное давление по окружности папиллотомического соустья, используя несколько стентов разного диаметра, что позволит мелкокалиберным стентам заполнять простран-

ство между крупнокалиберными (рис. 1), однако в реальности осуществить подобное стентирование крайне затруднительно ввиду технической сложности проведения мелкокалиберных эндопротезов в пространстве между крупнокалиберными.

При моделировании герметичности сдавления перфорации стентированием полученные данные показывают (таблица), что надёжное закрытие перфорации обеспечивают саморасширяющиеся стенты при возникновении перфорации в 2 мм от папиллотомического соустья. При возникновении ретродуоденальной перфорации через карманы ампулы большого дуоденального сосочка и тугое стентирование, и стентирование саморасширяющимся стентом обеспечивают герметичное закрытие перфорации.

Заключение

При возникновении ретродуоденальной перфорации во время пробных канюляций после проведения предрасщепления фатерова сосочка герметичное закрытие перфорации на расстоянии не более 2 мм от папиллотомического соустья обеспечивается стентированием саморасширяющимся эндопротезом. При возникновении ретродуоденальной перфорации через карманы ампулы большого дуоденального сосочка оба способа (тугое стентирование и стентирование саморасширяющимся стентом) обеспечивают герметичное закрытие перфорации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балалыкин А.С. *Эндоскопическая абдоминальная хирургия*. М.: ИМА-пресс, 1996; 152 с. [Balalykin A.S. *Endoscopic*

abdominal surgery. Moscow: IMA-press, 1996. 152 p. (In Russ.).]

2. Юрченко В.В. Значение деформации желчных протоков в развитии постхолецистэктомического синдрома. *ЭуКГ*. 2016; 10: 63-67. [The meaning of bile ducts angulation in postcholecystectomy syndrome develop. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016; 10: 63-67. (In Russ.).]

3. *Advanced digestive endoscopy: ERCP*. Edited by Cotton P.B., Leung, J.W.C. Blackwell Publishing Ltd, 2005. 425.

4. Tröbs R, Finke W. Endoscopic Detection and Surgical Repair of Congenital Tracheo-Esophageal-Fistula (TEF) ± Esophageal Atresia (EA). *Open Journal of Pediatrics*. 2014; 4(1): 283-290. DOI: 10.4236/ojped.2014.44039.

5. Юрченко В.В. К вопросу о «трудных канюляциях» фатерова сосочка. *Эндоскопическая хирургия*. 2016; 3: 17-21. DOI: 10.17116/endoskop201622317-21 [Yurchenko V.V. To the question of "difficult canulation" of Vater papilla. *Endoscopic surgery*. 2016; 3: 17-21. (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop201622317-21].

6. Larson RA, Solomon J, Carpenter JP: Stent graft repair of visceral artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2002; 36(6): 1260-3. DOI: 10.4172/2329-6925.1000204.

7. Baron TH, Gostout CJ, Herman L. Hemoclip repair of a sphincterotomy induced duodenal perforation. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52(4): 566-68. DOI: 10.18528/gii150009.

8. Solomon M, Schlachterman A, Morgenstern R. Iatrogenic duodenal perforation treated with endoscopic placement of metallic clips: a case report. *Case Rep. Med*. 2012; 12: 12-4. DOI: 10.5772/52814.

9. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, Katkhouda N, Parekh D, Jabbour N, Garry D: Management of duodenal perforation after ERCP and sphincterotomy. *Annals of Surgery*. 2000; 232(2): 191-198. DOI: 10.12691/js-3-1-4.

Поступила / Received 28.07.2017

Принята в печать / Accepted 15.10.2017

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

Контактная информация: Юрченко Владимир Владимирович; тел.: +7(911) 484-01-37, +7(401) 292-15-36; e-mail: yurchenkovld@mail.ru; Россия, 236000, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14.

Corresponding author: Vladimir V. Yurchenko; tel.: +7(911) 484-01-37, +7(401) 292-15-36; e-mail: yurchenkovld@mail.ru; 14, A. Nevskogo str., Kaliningrad, Russia, 236000.

Т. Б. МАКУХИНА, В. В. МАКУХИНА

ЭКТОПИЧЕСКАЯ СТЕНОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Систематизация и анализ опубликованных данных для уточнения терминологии, факторов риска, методов диагностики и лечебной тактики для внематочной (эктопической) стеночной беременности.

Материалы и методы. Поиск информации, опубликованной в электронных библиографических базах данных PubMed и Cochrane Library, по ключевым словам. Ограничения: английский язык, период до 31 октября 2017 года включительно. Для анализа отбирались работы, содержащие информацию о факторах риска, методах и критериях диагностики, сведения о методах лечения, либо проспективного наблюдения с эктопической стеночной беременностью. Работы распределялись по категориям: клинический случай/серия случаев, обзор, клиническое исследование, рандомизированное контролируемое исследование, систематический обзор/мета-анализ; выделялись абстракты и полноразмерные статьи.

Результаты. Обнаружено 1425 источников, соответствующих ключевым словам. Из включенных согласно критериям 1006 работ 236 представлены статьями и 770 – абстрактами; в том числе 863 клинических случаев, 129 обзоров, 5 клинических исследований, 4 рандомизированных контролируемых исследования, 5 систематических обзоров. Эктопическая стеночная беременность включает различные формы со специфическими факторами риска, в ряде случаев возможно доношивание беременности до срока жизнеспособности плода. Основным методом диагностики является ультразвуковое исследование. Сроки диагностики и методы лечения не стандартизированы.

Заключение. Ввиду редкости патологии и высокого риска серьезных осложнений, включая утрату фертильности и смерть, необходим национальный аудит стеночных эктопических беременностей с формированием базы данных для анализа исходов и расчета индивидуального прогноза. Для повышения информированности врачей о редких формах эктопической беременности и совершенствования стандартов оказания медицинской помощи необходима разработка клинических рекомендаций.

Ключевые слова: стеночная эктопическая беременность, интрамуральная эктопическая беременность, интерстициальная эктопическая беременность, эктопическая беременность в трубном углу, шеечно-перешеечная беременность, беременность в рубце после кесарева сечения

Для цитирования: Макухина Т.Б., Макухина В.В. Эктопическая стеночная беременность (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 150-160. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-150-160

For citation: Makukhina T.B., Makukhina V.V. Ectopic mural pregnancy (literature review). *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2017; 24(6): 150-160. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-150-160

T. B. MAKUKHINA, V. V. MAKUKHINA
ECTOPIC MURAL PREGNANCY

Federal State Budget 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. Systemization and analysis of published data to define terminology, risk factors, diagnostic methods and treatment strategy for ectopic mural pregnancy.

Materials and methods. Keyword search of information published on electronic bibliographic databases PubMed and Cochrane Library. Limitations: English language, period till October 31, 2017 inclusive. For analysis we curated studies containing information about risk factors, diagnostic methods and criteria and treatment methods or prospective observation of ectopic mural pregnancy. The studies were divided in following categories: case report, review, clinical trial, randomized clinical investigation, systematic reviews and meta-analyses; abstracts and articles were calculated separately.

Results. We found 1425 sources corresponding to the keywords. Among 1006 studies included in the review according to inclusion criteria there were 236 articles and 770 abstracts of which there were 863 case reports, 129 reviews, 5 clinical trials, 4 randomized clinical investigations, 5 systematic reviews. Ectopic mural pregnancy includes different forms with specific risk factors; in some cases pregnancy prolongation till fetus livability is possible. The main diagnostic method is

ultrasound. Diagnostic terms and treatment methods are not standardized.

Conclusion. Due to the rarity of this pathology and high risk of dangerous complications including fertility loss and lethal outcomes there is a need for a national audit of mural ectopic pregnancies with a database establishment for possible outcomes analysis and an individual prognosis assessment. It is necessary to develop clinical guidelines to raise the level of doctors' awareness about the rare forms of ectopic pregnancies and improve standards of medical treatments.

Keywords: mural ectopic pregnancy, intramural ectopic pregnancy, interstitial ectopic pregnancy, cesarean (caesarean) scar pregnancy, isthmico-cervical ectopic pregnancy, cervico-isthmic ectopic pregnancy; angular ectopic pregnancy

Внетубарная внематочная беременность (ВБ) представляет собой имплантацию оплодотворенной яйцеклетки за пределами полости матки и маточной трубы [1]. При относительно небольшой частоте встречаемости (от 5,0% до 8,3% в структуре ВБ) эта патология отличается высоким риском массивных кровотечений, вплоть до летального исхода [2-5]. Рост числа случаев внутетубарных ВБ в последние десятилетия связан как с изменением структуры факторов риска, так и с совершенствованием методов ранней диагностики, что требует пересмотра диагностических и лечебных протоколов [6].

Согласно МКБ-10 (2016) в структуре ВБ выделяют следующие формы:

О 00.0 – абдоминальная (брюшная) беременность

О 00.1 – трубная беременность: (1) беременность в маточной трубе, (2) разрыв маточной трубы вследствие беременности, (3) трубный аборт

О 00.2 – яичниковая беременность

О 00.8 – другие формы внематочной беременности (1) шеечная, (2) в роге матки, (3) интралигаментарная, (4) стеночная

О 00.9 – неуточненная внематочная беременность.

Особого внимания заслуживает «Внематочная (эктопическая) стеночная беременность» О 00.8(4), поскольку в настоящее время в отечественной литературе отсутствуют общепринятые диагностические критерии, единая терминология, а также общепринятая лечебная тактика при этой форме заболевания. К сожалению, не все специалисты имеют достаточный уровень подготовки для своевременной диагностики данной патологии. При первичном обращении правильный диагноз устанавливается лишь в 61% случаев [7]. Необходимость совершенствования алгоритмов диагностических и лечебных мероприятий при редких формах ВБ очевидна.

Целью данного обзора стали систематизация и анализ опубликованных данных для уточнения терминологии, факторов риска, методов диагностики и лечебной тактики для внутетубарных ВБ, которые могут быть отнесены в подрубрику МКБ-10 (2016) О00.8(4) «Внематочной (эктопической) стеночной беременности» (ectopic mural pregnancy).

Материалы и методы

Стратегия: поиск информации, опубликованной в электронных библиографических базах дан-

ных PubMed и Cochrane Library, по ключевым словам: «mural ectopic pregnancy», «intramural ectopic pregnancy» (IMEP), «interstitial ectopic pregnancy» (IEP), «cesarean (caesarean) scar ectopic pregnancy» (CSP), «isthmico-cervical ectopic pregnancy», «cervico-isthmic ectopic pregnancy» (CIP); «angular ectopic pregnancy», «low implantation ectopic pregnancy». Ограничения: английский язык, период до 31 октября 2017 года включительно.

Отбор исследований: работы распределялись по категориям: клинический случай/серия случаев (case report), обзор (review), клиническое исследование (clinical trial), рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) (randomized clinical investigation), систематический обзор/мета-анализ (systematic reviews and meta-analyses); выделялись абстракты и полноразмерные статьи. Для анализа отбирались работы, содержащие информацию о факторах риска, методах и критериях диагностики, сведения о методах лечения, либо проспективного наблюдения пациенток с внематочной (эктопической) стеночной беременностью, включая интерстициальную, ангулярную, интрамуральную, перешеечную локализацию и беременность в рубце после кесарева сечения.

Результаты и обсуждение

Систематизированный поиск обнаружил 1425 источников, соответствующих ключевым словам. Процесс селекции работ представлен в таблице 1. Из дальнейшего анализа исключены дублирующие ссылки, недоступные абстракты и работы, не содержащие информации согласно критериям отбора (всего 419 источников). Из включенных 1006 работ 236 представлены полноразмерными статьями, а 770 – абстрактами.

Стеночная беременность (mural ectopic pregnancy)

По данному запросу в соответствии со стратегией поиска обнаружено всего две публикации: обе в формате «Case report» (табл. 2). Одна [8] описывает беременность в рубце после кесарева сечения, вторая [9] включает три клинических случая: интерстициальной, интрамуральной и ангулярной беременностей. Авторы отмечают рубец на матке как механизм патогенеза заболевания, боль как ведущий клинический симптом и органосохраняющее лечение лапароскопическим доступом как метод выбора при ранней диагностике.

Таблица 1 / Table 1

Результаты информационного поиска

Information Search Results

Ключевые слова	Всего публикаций	Статьи	Абстракты	Недоступные абстракты	Дублирующие ссылки	Не соответствуют критериям отбора
<i>mural ectopic pregnancy</i>	12	1	1	–	1	10
<i>intramural ectopic pregnancy</i>	132	12	45	32	8	43
<i>interstitial ectopic pregnancy</i>	603	75	369	124	5	35
<i>angular pregnancy</i>	51	10	32	9	2	–
<i>low implantation ectopic pregnancy</i>	71	1	9	–	1	61
<i>cesarean (caesarean) scar ectopic pregnancy</i>	481	133	295	30	3	23
<i>isthmico–cervical pregnancy/ cervico–isthmic pregnancy</i>	75	4	19	3	1	49
Всего	1425	236	770	198	21	221
<i>Исключены</i>	419	–	–	198	–	221
<i>Включены</i>	1006	236	770	–	–	–

Таблица 2 / Table 2

Структура публикаций

Structure of publications

	клинический случай/серия случаев	обзор	клиническое исследование	РКИ	систематический обзор/мета-анализ
<i>mural ectopic pregnancy</i>	2	–	–	–	–
<i>intramural ectopic pregnancy</i>	52	5	1	–	–
<i>interstitial ectopic pregnancy</i>	408	43	1	1	1
<i>angular pregnancy</i>	27	5	–	–	–
<i>low implantation ectopic pregnancy</i>	6	4	–	–	1
<i>cesarean (caesarean) scar ectopic pregnancy</i>	348	69	3	3	5
<i>isthmico–cervical pregnancy/ cervico–isthmic pregnancy</i>	20	3	–	–	–
Всего	863	129	5	4	5*

Примечание: 5* включает дублирующие ссылки

Интрамуральная беременность (*intramural ectopic pregnancy*) (ИМЕР)

Частота ИМЕР в структуре внематочной беременности (ЕР) – менее 1% [10, 11, 12]. Глубина публикаций – с 1951 года. Первое доступное анализу описание выполнено более 60 лет назад [13]. Начиная с 2003 год отмечается стабильная частота публикаций по теме – от 5 до 12 публикаций в год.

В доступной литературе удалось обнаружить описание 52 случаев ИМЕР, все публикации име-

ли формат «Case report» (табл. 2). В 11 случаях термин ИМЕР использовался для описания интерстициальной беременности, беременности в рубце после кесарева сечения, а также шейной беременности. Из 5 обзорных публикаций: одно исследование касалось интерстициальной беременности, один обзор – ангулярной беременности и один – беременности в роге матки.

Факторы риска. Среди факторов риска для ИМЕР отмечены травма миометрия вследствие гистероскопии, кюретажа, миомэктомии либо кеса-

рева сечения, вспомогательные репродуктивные технологии, аденомиоз [10, 12, 14].

Методы и критерии диагностики. Основной метод диагностики – ультразвуковое исследование (УЗИ) [12, 15]. Диагностическими УЗ-критериями ИМЕР являются: расположение плодного яйца/продукта зачатия выше внутреннего зева шейки матки, но медиальнее интерстициального отдела маточной трубы; локация трофобласта ниже (глубже) зоны эндо-миометрального перехода (полностью, либо частично); отсутствие децидуальной реакции вокруг трофобласта; повышенный перитрофобластический кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) [15].

Известна сложность диагностики ИМЕР методом ультразвуковой визуализации (УЗИ). Патология может быть ложно интерпретирована как фиброид или маточная беременность, пузырный занос [12, 15, 16]. Лучшее понимание ультразвуковых диагностических критериев повышает осведомленность о заболевании [12]. Рост разрешающей способности ультразвуковых машин предполагает повышение частоты диагностики данной патологии в будущем [15]. Трехмерная УЗ-реконструкция дает четкую визуализацию зоны эндо-миометрального перехода, что может быть полезно при диагностике частичной ИМЕР [17]. Опытный специалист в ультразвуковой диагностике должен быть способен поставить правильный диагноз без использования альтернативных методов визуализации [15]. При диагностических сложностях рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) [12, 14, 18].

Методы лечения. Ведение пациенток с ИМЕР зависит от точной локализации, глубины инвазии в миометрий, срока гестации, наличия признаков жизнеспособности и желания пациентки. При неразвивающейся частичной ИМЕР целесообразно выскабливание полости матки (D@C) под УЗ-контролем. При полной ИМЕР выжидательная тактика, либо химиотерапия с использованием метотрексата (MTX) более приемлемы [15]. Однако, согласно анализу опубликованных клинических случаев, в большинстве случаев ИМЕР выполнялось хирургическое лечение лапаротомическим доступом, часто выполнялась гистерэктомия, поскольку у многих пациенток имел место разрыв матки с профузным кровотечением [10]. В последние годы описаны лапароскопические органосохраняющие методики лечения ИМЕР [18-20], а также гистерорезектоскопическая техника [11, 21]. Ранняя диагностика ИМЕР позволяет повысить прогноз для сохранения фертильности [11, 15, 18, 19, 22] (табл.3).

Остается дискуссионной тактика ведения при прогрессирующей желанной беременности у асимптомных пациенток, поскольку повышается риск вставания плаценты с высокой вероятностью гистерэктомии, а также риск разрыва матки [15]. Автор предлагает ранний ультразвуковой скан в

5-6 недель гестации при всех последующих беременностях после прерывания ИМЕР [15].

Интерстициальная беременность (interstitial ectopic pregnancy) (IEP)

Частота патологии в структуре ВБ от 2 до 11% [2, 3, 4, 5, 12, 23-25]. Глубина публикаций – с 1928 года, отмечен рост числа публикаций с 1998 года (18 за год). В 2014 году опубликовано 30 исследований. Несмотря на значительное количество работ, согласно критериям поиска, обнаружено только одно РКИ по данной патологии. Большинство публикаций представлено в формате Case report (табл. 2).

Факторы риска. Среди факторов риска, характерных для данной локализации ВБ, отмечены ипсилатеральная сальпингэктомия [12], а также вспомогательные репродуктивные технологии [25].

Методы и критерии диагностики. Ведущим диагностическим методом является УЗИ [16, 25]. Диагностическими критериями ИЕР являются: «пустая» полость матки, визуализация интерстициальной линии, соединяющей плодное яйцо с латеральной частью полости матки, а также «мантия» миометрия вокруг плодного яйца [16, 26]. Дифференциальный диагноз с маточной беременностью в ряде случаев затруднен. Это ведет к повышению риска смерти до 2,5%, что в 7 раз выше в сравнении с ВБ других локализаций, ввиду массивной кровопотери [16, 24, 27]. МРТ рассматривается как дополнительная опция в сложных случаях [28, 29].

Методы лечения. Предпочтение отдается хирургическим методам [1, 27], среди которых возможны операции как открытым доступом, так и лапароскопическим [25, 30].

Нехирургические методы могут применяться у гемодинамически стабильных пациенток (локальная и/или системная химиотерапия MTX) [24, 25, 30]. Однако авторы указывают на зависимость эффективности медикаментозного лечения от исходного уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови [31]. Уровень ХГЧ выше 5000 мМЕ/мл рассматривается как относительное противопоказание к химиотерапии, при этом успешные результаты получены в 85% наблюдений [12]. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) также успешно применяется в сочетании с консервативной терапией [32, 33]. Описана также выжидательная тактика [24, 25]. В исследовании L.C.Y. Poop (2014) [25] на 19 пациентках частота успешного исхода при выжидательной тактике составила 89,5%.

Что касается прогноза для фертильности, не найдено различий в количестве последующих маточных беременностей в зависимости от выбранного метода лечения. Частота повторных ИЕР после медикаментозного, либо хирургического лечения составляет 9,4% [34]. Отсутствие стандартизации методов, как оперативного лечения, так и консервативной терапии не позволяет сопоста-

Результаты различных методов лечения ИМЕР

Results of various treatments for IMEP

Авторы, год публикации	Возраст, лет	Срок гестации, недели	Метод лечения	Вид ИМЕР	Ближайшее наблюдение	Отдаленный исход
<i>Nabeshima H, 2010</i>	38	8	лапароскопическая резекция дна матки	полная	–	ХГЧ спустя 3 месяца – норма
<i>Lazović, V., 2010</i>	32	–	D@C дважды, повторные дозы MTX	полная	лапароскопическое удаление персистирующих масс	хорошее самочувствие спустя месяцы
<i>Bannon K., 2013</i>	–	6	D@C	полная	однократная доза MTX	удаление персистирующих масс лапароскопическим методом da Vinci спустя 4 месяца
<i>Memtsa M., 2013</i>	38	8	D@C	частичная	наблюдение	беременность 2 года спустя, роды
	33	41	D@C	частичная	наблюдение	беременность год спустя, роды
	38	6	MTX местно	полная	сильная боль, диагностическая лапароскопия	хорошее самочувствие год спустя
	37	11	выжидательная тактика	частичная	гистерэктомия в 20 недель	–
<i>Capogna MV., 2014</i>	37	10	лапаротомия, резекция дна матки	полная	повторные дозы MTX	хорошее самочувствие 3 недели спустя
<i>Wang J., 2013</i>	20	7	гистеро-резектоскопия + системное введение MTX	полная	повторные дозы MTX	–

вить полученные в разных выборках результаты [35, 36, 37]. Следует учитывать, что каждая выборка включала небольшую серию наблюдений.

Беременность в трубном углу (angular pregnancy)

Данная патология относится к редким формам ВБ, частота в структуре ВБ неизвестна. Глубина публикаций – с 1934 года (единичные работы), имеет место стабильная публикационная активность по теме с 1981 по 2017 год (8 работ в год). РКИ по теме отсутствуют. Большинство публикаций представлено в формате Case report (табл. 2).

Факторы риска. Среди факторов риска выделяют рубец на матке [9], вспомогательные репродуктивные технологии [38], предшествующие ВБ, медицинские вмешательства (сальпингэктомия, юретаж), а также курение [39].

Методы и критерии диагностики. Ведущим методом диагностики является УЗИ [40, 41]. Однако, по данным Nadi M (2017) [39], только 75% редких форм ВБ, включая ИЕР, ангулярную и беременность в роге матки, диагностируют методом УЗИ до операции. Диагностическим критерием является имплантация плодного яйца в углу полости

матки медиально по отношению к устью маточной трубы и круглой связке. Окружающая плодное яйцо ткань эндометрия продолжается в эндометрий полости матки [40]. Как дополнительный метод рекомендуется МРТ [28, 42, 43], трех-четырехмерное УЗИ [40, 42, 44, 45].

Дифференциальный диагноз проводится с ИЕР, беременностью в роге матки, с ИМЕР [40, 46]. В сложных клинических ситуациях для топической локализации однократно использовались термины «angular-interstitial» [47] и «angular-cornual» [48] беременность.

В опубликованных работах удалось обнаружить 27 клинических случаев ангулярной беременности. Из них 20 были прерваны в первом триместре, 3 – во втором, а 4 пролонгированы до срока родов. Наиболее грозным осложнением при пролонгировании беременности является разрыв матки [40, 49, 50].

Методы лечения. Среди методов лечения при диагностике в первом триместре преобладают D@C (в т.ч. под контролем лапароскопии) и консервативное лечение MTX [40, 48]. При пролонгировании ангулярной беременности возможно донашивание до срока жизнеспособности плода [40,

51]. В случае фатального кровотечения/разрыва матки выполняется гистерэктомия [49].

Шеечно-перешеечная беременность (isthmico-cervical pregnancy/cervico-isthmical pregnancy) (CIP)

Шеечно-перешеечная локализация плодного яйца встречается с частотой 1:10 000 беременностей [52]. Систематические обзоры и РКИ по данной патологии отсутствуют. В исследованных источниках обнаружено описание 26 клинических случаев с 1980 года (табл. 2). Из них диагностированы в 1 триместре – 18.

Факторы риска. К факторам риска данной патологии относят высокий паритет, возраст матери, выскабливания полости матки (включая аборт), миому матки, нарушения менструальной функции, абнормальное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии [53, 54].

Методы и критерии диагностики. Все авторы отмечают ценность УЗИ в ранней диагностике данной локализации беременности [55-60]. ЦДК и энергетический Допплер дают дополнительную информацию для подтверждения диагноза [57, 58, 60].

Диагностические критерии CIP: «пустая полость матки» [58, 61], укороченная шейка матки, низкая локализация плодного яйца [61]. Strobelt N.L., (2001) [62] выделяет 2 критерия для УЗ-диагностики CIP: 1) сохраненный и сомкнутый цервикальный канал, и 2) плодное яйцо выполняет более половины полости матки. Для ранней диагностики CIP при укорочении шейки матки и невозможности визуализации внутреннего зева необходимо картировать уровень бифуркации маточных артерий, поскольку плацентация в шейку матки может быть причиной массивного кровотечения [60, 63]. Для дифференциальной диагностики истинной шеечной беременности с CIP также важно лоцировать сомкнутый внутренний зев [61, 63]. При диагностике во 2-3 триместрах в случае гистерэктомии диагноз подтверждался гистологически [55, 64]

Ряд авторов объединяет эту локализацию с беременностью в рубце после кесарева сечения как «беременность, расположенную ниже внутреннего зева» («pregnancy located below the internal os») [16, 59]. Jurkovic D. (2007) [16] уточняет эхографические критерии для этой группы пациенток: плодное яйцо лоцируется ниже внутреннего зева; наличие трофобластического кровотока по данным ЦДК; отрицательный тест «скольжения» («sliding organs sign»), т.е. невозможность сместить плодное яйцо относительно внутреннего зева шейки матки. Tsai S.W. (2013) [57], подробно описывая эхографические критерии шеечной беременности и CSP, не выделяет критериев CIP, ограничившись замечанием, что в эту группу попали пациентки со спорными диагнозами. Автор вводит новый термин «эктопическая беременность низкой имплантации» («low-lying-implantation ectopic pregnancy»), включая в него шеечную беременность, CSP и прочие нетипичные имплантации в нижнем сег-

менте матки. В сложных ситуациях рекомендуется использовать МРТ [61, 65]. Некоторые авторы рассматривают перешеечную беременность как вариант шеечной [66]. Другие авторы [63, 67], наоборот, выделяют «low-lying implantation/cervicoisthmical pregnancy» и проводят дифференциальный диагноз с истинной шеечной беременностью, которая в МКБ-10 имеет отдельную подрубрику.

Методы лечения. Ввиду редкости патологии тактика лечения не стандартизована [58, 61]. Все авторы отмечают высокий риск угрожающих жизни осложнений при пролонгировании беременности [29, 56, 58]. В анализированном массиве публикаций при диагностике CIP в первом триместре в 15 случаях выполнено прерывание беременности (вакуум-аспирация, либо D@C – 5, химиотерапия (MTX) – 3, сочетание MTX и D@C – 4, гистерэктомия – 3); в двух случаях ввиду кровотечения беременность прервана во 2 триместре, в 9 случаях беременность окончилась родами, при этом получено 8 живых детей, ввиду профузного кровотечения выполнена гистерэктомия в 8 случаях, в одном случае пациентка погибла.

Хотя в литературе описаны случаи родоразрешения живым плодом при перешеечно-шеечной беременности (11 случаев живорождения описаны с 1980 по 2005, 5 случаев – с 2005), почти все случаи требовали проведения гемотрансфузии и гистерэктомии [64, 66]. При ранней диагностике CIP беременность пролонгировалась только после информированного отказа пациентки от прерывания [64]. Нами обнаружено лишь два сообщения о случаях родоразрешения с сохранением матки: в одном случае [68] выполнено кесарево сечение в 34 недели с метростомией; во втором [69] CIP диагностирована методом УЗИ в 8 недель, далее выполнено кесарево сечение в 37 недель с последующей системной химиотерапией, ЭМА и отсроченной гистерорезектоскопией. Авторы единодушны, что при ранней диагностике возможна консервативная терапия с сохранением органа и репродуктивной функции [29, 55, 56, 58, 60].

Беременность в рубце после кесарева сечения

(caesarean/cesarean scar pregnancy) (CSP)

Частота CSP составляет от 1:1800 до 1:2216 всех беременностей, или 6,1 % от всех эктопических беременностей у женщин, имевших хотя бы одно кесарево сечение в анамнезе [70, 71]. Число подтвержденных случаев CSP возросло за последние 10 лет как с ростом числа оперативных родоразрешений, так и с совершенствованием ультразвуковой диагностики в первом триместре беременности [71, 72, 73]. Согласно критериям поиска обнаружено 69 обзорных публикаций, 3 РКИ и 5 систематических обзоров с мета-анализом методов лечения (табл. 2).

Факторы риска. Риск патологической имплантации не коррелирует с числом ранее выполненных кесаревых сечений [74]. Техника кесарева

сечения не влияет на частоту формирования тканевого дефекта в области рубца и частоту осложнений при последующей беременности [56].

Методы и критерии диагностики. В клинической практике большинство специалистов имеют крайне ограниченный личный опыт и компетентность в дифференциальном диагнозе и лечении внутриматочной эктопической беременности [57]. Между тем, беременность в рубце может прогрессировать во врастающую/предлежащую плаценту с высоким риском серьезных осложнений для здоровья матери [75-78].

Ведущий метод диагностики – УЗИ. Диагностические критерии: 1) плодное яйцо лоцируется на уровне внутреннего зева шейки матки в передней стенке в проекции мышечного дефекта в области рубца после кесарева сечения отдельно от полости матки, либо маточной трубы; части плода не определяются в полости матки, либо в цервикальном канале; плодное яйцо пролабирует в миометрий и фиброзную ткань рубца после кесарева сечения с истончением миометрия между плодным яйцом и стенкой мочевого пузыря; трофобластический тип кровотока по данным ЦДК (высокая скорость, низкое сосудистое сопротивление потока крови вокруг плодного яйца); 4) отрицательный симптом «скольжения» (sliding organs sign) при дозированных тракциях вагинальным датчиком; 5) «выбухание» плаценты; 6) плацентарные лакуны [1, 16, 70, 71].

Сроки диагностики дискутируются. Timor-Tritsch IE (2016) [79] предлагает метод ранней дифференциальной УЗ-диагностики CSP и маточной беременности между 5 и 10 неделями гестации, определяя положение центра плодного яйца, с чувствительностью 93,0% и специфичностью 98,9%. Zosmer N. (2015) [77] не рекомендует формулировать окончательный диагноз ранее 7 недель беременности. Согласно Практическим рекомендациям (Practice Guideline) ISUOG, хотя содержание рутинного ультразвукового скана в первом триместре у женщин с кесаревым сечением в анамнезе может быть пересмотрено в будущем, в настоящее время недостаточно доказательств для внесения изменений в практику [80].

Методы лечения. Для пациенток, желающих сохранить фертильность, «первая линия» лечения – это консервативные методы. Данный подход включает применение различных вариантов химиотерапии (метотрексат, этопосид, актиномицин Д, циклофосфамид) как местно, так и системно, а также эндоскопические техники (лапароскопия или гистероскопия) самостоятельно, либо как вспомогательный метод с/без гемостатическими техниками (баллонная тампонада, лигирование маточных артерий, серкляж, швы на шейке матки [1].

Лапароскопия рекомендована в предпочтение перед лапаротомией у клинически стабильных пациенток ввиду сокращения времени операции и реабилитационного периода, меньшей кровопотери и уменьшения длительности госпитализации [1].

В тоже время у пациенток с массивным внутрибрюшным кровотечением, нуждающихся в экстренном гемостазе, предпочтительна лапаротомия [4].

Проведение лечения в ранних сроках гестации улучшает отдаленные результаты [57]. Пациентки с сывороточным уровнем ХГЧ выше 6000 мМЕ/мл имеют более высокий риск дополнительных вмешательств, включая локальное введение MTX, D&C или ЭМА [70, 74]. Вакуум-аспирация/D&C рекомендуется как безопасный самостоятельный метод лечения в ранних сроках беременности, либо как адьювантная терапия [70, 81]. По данным Tsai S.W. (2013) [57] дополнительный лапароскопический гемостаз требовался у каждой 4-й пациентки.

Между тем, многочисленные работы указывают на трудности элиминации хориона при вращении в стенку матки и необходимость использования сложных технологий, включая гистероскопическую резекцию CSP, ЭМА, тотальную лапароскопическую гистерэктомию, робот-ассистированную лапароскопию, которые не всегда доступны в рутинной клинической практике. [75, 82-86]. В тоже время, системное и местное применение лекарственной терапии рассматривается как безопасное и эффективное лечение CSP [1]. MTX – наиболее широко используемый препарат (самостоятельно, либо в комбинации с фолиевой кислотой). Несмотря на выбранный метод лечения, сывороточный уровень ХГЧ должен снизиться до нуля, между тем как персистирующие массы трофобласта могут обнаруживаться как после медикаментозного, так и после хирургического лечения, исключая гистерэктомию [70, 82].

Наибольшую сложность представляет консультирование асимптомных пациенток с желанной беременностью, ввиду невозможности дать точный прогноз по исходу беременности [87]. В серии из 10 пациенток с CSP с сердечной деятельностью эмбриона, выбравших выжидательную тактику, 8 (80%) потребовалась гистерэктомию [88]. Выжидательная тактика не может рассматриваться как приемлемый выбор в большинстве случаев и допустима лишь при снижении концентрации сывороточного ХГЧ и отсутствии сердечной деятельности плода [89]. В тоже время, такие пациентки нуждаются в тщательном наблюдении ввиду риска разрыва и других осложнений [1]. К осложнениям после медикаментозного, либо хирургического лечения относят формирование артерио-венозной мальформации, сопровождающейся обильным кровотечением, с частотой 8,5 – 14% и требующей ЭМА, либо гистерэктомии [74, 75]. Частота повторных CSP варьирует и достигает 25% в сериях с малым числом наблюдений [90, 91].

Заключение

Согласно выполненному анализу литературы, термин «стеночная беременность» не получил ши-

рокого распространения в клинической практике. Авторы подавляющего большинства публикаций предпочитают указывать конкретную топическую локализацию эктопической нидации, поскольку критерии диагностики и протоколы лечения отличаются.

«Стеночная» ВБ включает интерстициальную, ангулярную, интрамуральную, перешеечную и беременную в рубце после кесарева сечения. Все перечисленные локализации плодного яйца при пролонгировании беременности имеют риск разрыва матки и опасного для жизни кровотечения. Локализация эктопической имплантации обуславливает тяжесть патологии.

Необходимо совершенствование классификации ВБ с выделением в рамках «стеночной» ВБ формы «эктопическая беременность низкой имплантации», объединяющей случаи эктопической имплантации, при которых в отдельных случаях возможно пролонгирование беременности до периода жизнеспособности плода.

«Стеночные» формы ВБ имеют специфические факторы риска, отличные от других форм ВБ. К ним относятся операции на матке, включая кесарево сечение, выскабливания полости матки, рассечение синехий, консервативную миомэктомию а также вспомогательные репродуктивные технологии.

Ультразвуковое исследование и прежде всего трансвагинальная эхография, является основным методом диагностики стеночных ВБ, поскольку динамика сывороточного уровня ХГЧ при данной патологии не отличается от маточной беременности. Для дифференциальной диагностики с маточной беременностью необходимы надежные эхографические критерии. Ранняя трансвагинальная эхография показана всем пациенткам с факторами риска при подтверждении факта беременности, поскольку ранняя диагностика и своевременное индивидуализированное лечение позволяют снизить число осложнений.

Предложено множество методов лечения «стеночных» форм ВБ, включая хирургию, медикаментозную терапию и выжидательную тактику. Однако, оптимальный метод неясен. Отсутствие четких алгоритмов объясняется немногочисленностью исследований по отдельным клиническим формам, малым числом наблюдений в выборках. Единичные РКИ по методам лечения объясняют отсутствие систематизированных обзоров с мета-анализами по проблеме, на основании которых возможна разработка клинических рекомендаций.

При ранней диагностике стеночной ВБ низкой имплантации до этапа врастания хориона в стенку матки возможно удаление плодного яйца методом вакуум-аспирации/D@C полости матки под УЗ-контролем. При персистирующем повышенном уровне ХГЧ в сывортке крови возможно сочетание малоинвазивного вмешательства с системной/локальной химиотерапией MTX по стандартному протоколу.

В отличие от всех остальных форм ВБ при прогрессировании отдельных форм стеночной ВБ (CIP, CSP) возможно донашивание беременности до срока жизнеспособности плода. При этом, сохраняется риск угрожающего жизни кровотечения на протяжении всей беременности, ввиду формирования патологии прикрепления/предлежания плаценты. Таким образом, пациентки с этой патологией нуждаются в экспертном консультировании по тактике лечения. При информированном отказе пациентки от прерывания беременности в отдельных случаях в отсутствие кровотечения возможно пролонгирование беременности при амбулаторном наблюдении в центрах, обладающих оснащением для оказания высокотехнологичной помощи. Необходим национальный аудит для формирования базы данных о всех случаях пролонгирования «стеночных» ВБ с анализом исходов и расчетом индивидуального прогноза.

Вышеперечисленные особенности стеночной ВБ требуют разработки клинических рекомендаций для повышения информированности врачей о редких формах ВБ и совершенствования стандартов оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shen L, Fu J, Huang W, Zhu H, Wang Q, Yang S, Wu Tet_al-2014-Interventions for non-tubal ectopic pregnancies (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 7. Art. No.: CD011174. DOI: 10.1002/14651858.CD011174.
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction*. 2002; 17(12): 3224-30.
3. Centre for Maternal and Child Enquiries, CMACE (2011). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer, 2006–08: the eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *British Journal Obstetrics & Gynaecology*, 118 (S1), 1-203.
4. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(4): 379-87.
5. Orazulike NC, Konje JC. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2013; 9(4): 373-85.
6. Ngu SF, Cheung VY. Non-tubal ectopic pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2011; 115(3): 295-7.
7. Makukhina T., Makukhina V. Low-lying-implantation ectopic pregnancies treatment and outcomes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016; 48(Suppl. 1): 228.
8. Sekiguchi A, Okuda N, Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Ultrasound detection of lacunae-like image of a cesarean scar pregnancy in the first trimester. *J Nippon Med Sch*. 2013; 80(1): 70-3.
9. Zorn B, Lumbroso P, Fingerhut A. 3 new cases of pregnancy of the uterine horn. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1984 Jul-Sep; 79(7-9): 541-5. French.
10. Kirk E, McDonald K, Rees J, Govind A. Intramural ectopic pregnancy: a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 168: 129-33.
11. Wang J., X. Xie J Sonographic Diagnosis of Intramural Pregnancy. *Ultrasound Med*. 2013; 32: 2212-2219.
12. Panelli D.M, Phillips C.H., Brady P.C. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a re-

view. *Fertility Research and Practice*. 2015; 1: 15.

13. Buttenberg D. Intramural pregnancy]. *Zentralbl Gynakol*. 1955; 77(26): 1018-24. German.

14. Chida H, Kikuchi A, Murai M, Sasaki Y, Kanasugi T, Isurugi C, Oyama R, Sugiyama T. Intramural Pregnancy Implanted Into a Myometrial Defect Caused by Curettage: Diagnosis With Transvaginal Sonography and Preconception and Postconception Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2016 Sep; 35(9): 2066-7. doi: 10.7863/ultra.15.11071

15. Memtsa M., Jamil A., Sebire N., Jauniaux E. and Jurkovic D.. Diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42: 359-362.

16. Jurkovic D, Mavrelis D. Catch me if you scan: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30: 1-7.

17. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jul; 34(1): 1-11. doi: 10.1002/uog.6432.

18. Bannon K, Fernandez C, Rojas D, Levine EM, Locher S. Diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Sep-Oct; 20(5): 697-700. doi: 10.1016/j.jmig.2013.02.023.

19. Nabeshima H, Nishimoto M, Utsunomiya H, Arai M, Ugajin T, Terada Y, Yaegashi N. Total laparoscopic conservative surgery for an intramural ectopic pregnancy. *Diagn Ther Endosc*. 2010; 2010:504062. doi: 10.1155/2010/504062. Epub 2010 Oct 11.

20. Lazović B., Milenković V. Intramural ectopic pregnancy. *Arch Oncol*. 2010; 18(1-2): 30-1.

21. Wu PJ, Han CM, Wang CJ, Lee CL. Early detection and minimally invasive management of intramural pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Jan-Feb; 20(1): 123-6. doi: 10.1016/j.jmig.2012.08.783.

22. Capogna M.V., Costantini A., Santomaro N., Piccione E., Boninfante M.: Intramural ectopic pregnancy: report of a singular case of intramural pregnancy. *It. J. Gynaecol. Obstet*. 2014; 26(4): 37-40.

23. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology*. 2007; 245(2): 385-97.

24. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 15-29.

25. Poon LC, Emmanuel E, Ross JA, Johns J. How feasible is expectant management of interstitial ectopic pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Mar; 43(3): 317-21. doi: 10.1002/uog.12565. Epub 2014 Feb 12.

26. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Human Reproduction*. Update 2014; 20(2): 250-61.

27. Ngu S, Hamontri S, Chua I, Chern B, Siow A. Laparoscopic management of 53 cases of cornual ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2009; 92: 448-52.

28. Parker RA, Yano M, Tai AW, Friedman M, Narra VR, Menias CO. MR imaging findings of ectopic pregnancy: a pictorial review. *Radiographics*. 2012 Sep-Oct; 32(5): 1445-60; discussion 1460-2. doi: 10.1148/rg.325115153. Review.

29. Takeda A, Koike W, Hayashi S, Imoto S, Nakamura H. Magnetic resonance imaging for diagnosis and management of unruptured interstitial pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Sep; 41(9): 1384-93. doi: 10.1111/jog.12718. Epub 2015 Jul 14.

30. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26: 279-283.

31. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007; 87: 481-4.

32. Tamarit G, Lonjedo E, González M, Tamarit S, Domingo S, Pellicer A. Combined use of uterine artery embolization and local methotrexate injection in interstitial ectopic pregnancies with poor prognosis. *Fertil Steril*. 2010; Mar 1; 93(4): 1348.e1-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.087.

33. Deruelle P, Lucot JP, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 1165-7.

34. Siow A, Ng S. Laparoscopic management of 4 cases of recurrent cornual ectopic pregnancy and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18: 296-302.

35. Douysset X, Verspyck E, Diguët A, Marpeau L, Chanavaz-Lacheray I, Rondeau S, Resch B, Sergent F. Interstitial pregnancy: experience at Rouen's hospital. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Apr; 42(4): 216-21.

36. Horne AW, Skubisz MM, Tong S, Duncan WC, Neil P, Wallace EM, Johns TG. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. *Hum Reprod*. 2014 Jul; 29(7): 1375-9.

37. Watanabe T, Watanabe Z, Watanabe T, Fujimoto K, Sasaki E. Laparoscopic cornuotomy for interstitial pregnancy and postoperative course. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Aug; 40(8): 1983-8.

38. Mayer RB, Yaman C, Ebner T, Shebl O, Sommergruber M, Hartl J, Tews G. Ectopic pregnancies with unusual location and an angular pregnancy: Report of eight cases. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Mar; 124(5-6): 193-7. doi: 10.1007/s00508-011-0115-8. Epub 2012 Jan 4.

39. Nadi M, Richard C, Filipuzzi L, Bergogne L, Douvier S, Sagot P. Interstitial, angular and cornual pregnancies: Diagnosis, treatment and subsequent fertility. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017 Jun; 45(6): 340-347. doi: 10.1016/j.gofs.2017.05.002. Epub 2017 May 25.

40. Alanbay İ, Öztürk M, Karaşahin KE, Yenen MC. Angular pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Dec; 13(4): 218-220. doi: 10.4274/tjod.42402. Epub 2016 Dec 15.

41. Grant A, Murji A, Atri M. Can the Presence of a Surrounding Endometrium Differentiate Eccentrically Located Intrauterine Pregnancy from Interstitial Ectopic Pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Aug; 39(8): 627-634. doi: 10.1016/j.jogc.2017.03.087.

42. Arleo EK, DeFilippis EM. Cornual, interstitial, and angular pregnancies: clarifying the terms and a review of the literature. *Clin Imaging*. 2014 Nov-Dec; 38(6): 763-70. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.04.002. Epub 2014 Apr 16. Review.

43. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol*. 2017 Aug; 93: 76-89. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.023. Epub 2017 May 22. Review.

44. Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Kajimoto E, Takahashi K, Kakigano A, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Kimura T. Three-dimensional sonography in the differential diagnosis of interstitial, angular, and intrauterine pregnancies in a septate uterus. *J Ultrasound Med*. 2014 Nov; 33(11): 2031-5. doi: 10.7863/ultra.33.11.2031.

45. Chou MM, Tseng JJ, Yi YC, Chen WC, Ho ES Diagnosis of

- an interstitial pregnancy with 4-dimensional volume contrast imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Oct; 193(4): 1551-3.
46. Cruz Martínez R, García Salazar N, Manzanares G. Non-broken, angular, and ectopic pregnancy of 22 weeks. Case report and literature review. *Ginecol Obstet Mex*. 2008 Jul; 76(7): 417-20. Review.
47. Ciavattini A, Ceré I, Tsioglou D, Caselli FM, Tranquilli AL. Angular-interstitial pregnancy treated with minimally invasive surgery after adjuvant methotrexate medical therapy. *JSLs*. 2007 Jan-Mar; 11(1): 123-6.
48. Tarim E, Ulasan S, Kilicdag E, Yildirim T, Bagis T, Kuscü E. Angular pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Oct; 30(5): 377-9.
49. Baldawa PS, Chaudhari HK. Angular ectopic pregnancy presenting as rupture of lateral wall of the uterus. *J Hum Reprod Sci*. 2008 Jan; 1(1): 33-4.
50. Hasanzadeh M, Dadgar S, Arian Y, Yousefi Y. Angular Ectopic Pregnancy Presenting as Rupture of Lateral Wall of the Uterus: Late Presentation in Gestation Week 20. *Iran J Med Sci*. 2017 May; 42(3): 314-317.
51. Alves JA, Alves NG, Alencar Júnior CA, Feitosa FE, da Silva Costa F. Term angular pregnancy: successful expectant management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Jun; 37(6): 641-4. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01405.x. Epub 2011 Mar 6.
52. Wehbé A, Ioan A, Allart JP, Fontanié P, Assemekang B, Azoulay M, Delezoide AL. A case of cervico-isthmic pregnancy with delayed development. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1993 Jul-Sep; 88(7-9): 439-44.
53. Hingorani SR, Parulekar SV, Ratnam KL. Isthmico-cervical ectopic pregnancy following caesarean section. *J Postgrad Med*. 1994 Jan-Mar; 40(1): 33-5.
54. Hsieh BC, Seow KM, Hwang JL, Lin YH, Huang LW, Chen HJ, Tzeng CR. Conservative treatment of cervico-isthmic heterotopic pregnancy by fine needle aspiration for selective embryo reduction. *Reprod Biomed Online*. 2008 Dec; 17(6): 803-5.
55. Loureiro T, Cunha M, Marques E, Araújo ML, Montenegro N, Laurini R, Exposito MI, del Pilar Martinez M. Non-viable cervico-isthmic pregnancy: the importance of an accurate sonographic diagnosis to preserve fertility. *Fetal Diagn Ther*. 2003 Sep-Oct; 18(5): 289-91.
56. Di Spiezio Sardo, G. Saccone, R. McCurdy, E. Bujold, G. Bifulco and V. Berghella. Risk of Cesarean scar defect following single- vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17401
57. Tsai SW, Huang KH, Ou YC, et al. Low-lying- implantation ectopic pregnancy: a cluster of cesarean scar, cervico-isthmus, and cervical ectopic pregnancies in the first trimester. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Dec; 52(4): 505-11.
58. Shahraki AD, Khani B, Mohammadzadeh F, Hashemi L. Cervico-isthmic pregnancy is a potentially dangerous ectopic pregnancy. *J Res Med Sci*. 2014 Jan; 19(1): 85-6.
59. Bari S, Ara G, Nessa K. Pregnancy Located below the Internal Os – Cervical and Cesarean Scar Ectopics. *J Enam Med Col*. 2015; 5(2): 118-21.
60. Makukhina T, Knyazeva N. Cervico-isthmic ectopic pregnancy: A case report. *Edorium J Gynecol Obstet*. 2016; 2: 17-20.
61. Oyelese Y, Elliott TB, Asomani N, Hamm R, Napoli L, Lewis KM. Sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervico-isthmic pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2003 Sep; 22(9): 981-3.
62. Strobelt N, Locatelli A, Ratti M, Ghidini A. Cervico-isthmic pregnancy: a case report, critical reappraisal of the diagnostic criteria, and reassessment of the outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Jun; 80(6): 586-8. Review.
63. Gun M. and Mavrogiorgis M. Cervical ectopic pregnancy: a case report and literature review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 297-301.
64. Avery DM, Wells MA, Harper DM. Cervico-isthmic corporeal pregnancy with delivery at term: a review of the literature with a case report. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 May; 64(5): 335-44. doi: 10.1097/OGX.0b013e31819f95ff. Review.
65. Sharma A, Ojha R, Mondal S, Chattopadhyay S, Sengupta P. Cervical intramural pregnancy: Report of a rare case. *Niger Med J*. 2013 Jul; 54(4): 271-3. doi: 10.4103/0300-1652.119670
66. Weichert A., Thomas A., Henrich W., Köhler C., Dudenhausen J.W., Kalache K.D. Cervico-isthmic pregnancy with cervical placenta accrete. *Perinat. Med*. 2012; 1(1-2): 11-14.
67. Kung F.T., Lin H., Hsu T.Y., Chang C.Y., Huang H.W., Huang L.Y., Chou Y.J., Huang K.H. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertil Steril*. 2004; Jun; 81(6): 1642-9.
68. Kayem G, Deis S, Estrade S, Haddad B. Conservative management of a near-term cervico-isthmic pregnancy, followed by a successful subsequent pregnancy: A case report. *Fertil Steril*. 2008; 89: 1826.e13-5.
69. Sakai A, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Kobayashi H, Wake N. Successful management of cervico-isthmic pregnancy delivered at term. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; Jan; 39(1): 371-4. case report.
70. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003; 21(3): 220-7.
71. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23: 247-53.
72. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Cesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Human Reproduction Update*. 2004; 10(6): 515-23.
73. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jul; 294(1): 19-27.
74. Rotas MA, Haberman S, Levgr M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1373-81.
75. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 44.
76. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Vintzileos A, Viscarello R, Al-Khan A, Zamudio S, Mayberry P, Cordoba MM and Dar P. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44: 346-353.
77. Zosmer N., Fuller J., Shaikh H., Johns J. and Ross J. A. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46: 367-375.
78. Alfrevic Z., Tang A.-W., Collins S. L., Robson S. C., Palacios-Jaraquemada J. Pro forma for ultrasound reporting in suspect-

ed abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 276-278.

79. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug; 215(2): 225.e1-7.

80. Salomon L.J. Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan; 41(1): 102-13. doi: 10.1002/uog.12342.

81. Marchiole P, Gorlero F, De Caro G. Intramural pregnancy embedded in a previous cesarean section scar treated conservatively. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2004; 23(3): 305-9.

82. Fylstra DL. Hysteroscopy and suction evacuation of cesarean scar pregnancies: a case report and review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 853-7.

83. Mollo A, Conforti A, Alviggi C, De Placido G. Successful direct bipolar resection of 6th week cesarean scar pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 179: 229-31.

84. Wang G, Liu X, Bi F, Yin L, Sa R, Wang D, et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril.* 2014; 101: 1501-7.

85. Hoshino T, Miyamoto T, Yoshioka S. Resection of Cesarean Scar Pregnancy at Six Weeks of Gestation with Laminaria Cervical Dilatation under Sonographic and Hysteroscopic Guidance. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015; 2015:685761.

86. Berhie SH, Molina RL, Davis MR, Anchan RM, Wang KC. Beware the scar: Laparoscopic hysterectomy for 7-week cesarean delivery scar implantation pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212:247.

87. Jurkovic D. Cesarean scar pregnancy and placenta accrete. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 361-362.

88. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovács S. Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med.* 2015; 34: 601-10.

89. Chetty M, Elson J. Treating non-tubal ectopic pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2009; 23(4): 529-38.

90. Yamaguchi M, Honda R, Uchino K, Tashiro H, Ohba T, Katabuchi H. Transvaginal methotrexate injection for the treatment of cesarean scar pregnancy: efficacy and subsequent fecundity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 877-83.

91. Maymon R, Svirsky R, Smorgick N, Mendlovic S, Halperin R, Gilad K, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2011; 30: 1179-84.

Поступила / Received 10.11.2017

Принята в печать / Accepted 01.12.2017

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

Контактная информация: Макухина Татьяна Борисовна; тел.: (861) 222-00-05, +7 (918) 975-91-16; e-mail: soltatiana@mail.ru; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2.

Corresponding author: Tatiana B. Makukhina; tel.: (861) 222-00-05, +7 (918) 975-91-16; e-mail: soltatiana@mail.ru; 6/2, Krasnikh Partisan str., Krasnodar, Russia, 350012.

О. Ю. ХОРЕВ, Ю. Н. МАЙБОРОДА

ОККЛЮЗИОННЫЕ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ И НЕЙРОМЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Отразить современные представления влияния травматического окклюзионного фактора в патогенезе динамики дисфункции жевательной мускулатуры, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и воспалительных процессов в пародонте. Основное внимание уделить влиянию окклюзионных факторов в динамике патологического процесса на функцию жевательных мышц и ВНЧС и роли травматической окклюзии на состояние морфологических образований пародонта. При этом важная роль в нарушении окислительно-восстановительных процессов отводится ферментным системам нейтрофильных гранулоцитов и оксидоредуктаз, что, в свою очередь, способствует нарастанию внутриклеточной гипоксии с интенсификацией деструктивных процессов в альвеолярной части челюстей. Для разработки гармоничной окклюзии необходимы дальнейшие комплексные исследования зубочелюстной системы.

Заключение. Зубо-челюстная система функционирует на основе комплексного взаимодействия жевательного аппарата и координируется системой тройничного нерва со всеми его структурными компонентами. Сложность диагностики и терапии нейромышечных и артикуляционно-окклюзионных синдромов связана с наличием различных концепций об этиологии и патогенезе этих нарушений на фоне сходной клинической картины различных их форм и неадекватных методов лечения.

Ключевые слова: травматическая окклюзия, воспаление, ферменты гранулоцитов

Для цитирования: Хорев О.Ю., Майборода Ю.Н. Окклюзионные интерференции и нейромышечная дисфункция. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 161-167. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-161-167

For citation: Khorev O.Yu., Mayboroda Yu.N. Occlusal interferences and neuromuscular dysfunction (review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 161-167. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-161-167

О. Ю. ХОРЕВ, Ю. Н. МАЙБОРОДА

OCCLUSAL INTERFERENCES AND NEUROMUSCULAR DYSFUNCTION

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

ABSTRACT

Aim. The article reflects modern representations of the influence of the traumatic occlusal factor in the pathogenesis of the dynamics of dysfunction of the masticatory musculature, TMJ and inflammatory processes in the periodontium. The main attention is paid to the influence of occlusal factors in the dynamics of the pathological process on the function of the masticatory muscles and the TMJ, and the role of traumatic occlusion on the state of the morphological formations of the periodontium. The enzymatic systems of neutrophil granulocytes and oxidoreductase are important in the disturbance of oxidation-reduction processes, which, in turn, contributes to the growth of intracellular hypoxia with the intensification of destructive processes in the alveolar part of the jaws. To develop a harmonious occlusion, further complex studies of the dentofacial system are needed.

Conclusion. The dentofacial system functions on the basis of the complex interaction of the masticatory apparatus which is coordinated by the system of a trigeminal nerve with all its structural components. The complexity of diagnosis and therapy of neuromuscular and articulatory-occlusive syndromes is associated with various concepts about the etiology and pathogenesis of these disorders against the background of a similar clinical picture of their various forms and inadequate methods of treatment.

Keywords: traumatic occlusion, inflammation, granulocyte enzymes

Общепризнанно, что зубо-челюстно-лицевая система функционирует в результате сложного взаимодействия челюстей, жевательных мышц, зубов, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Эта связь осуществляется системой тригеминального нерва со всеми его нейрогенными компонентами, тесно связанными с центральными ядрами головного мозга.

Патология прикуса, дисфункция ВНЧС, окклюзионные, пародонтальные, кранио-мандибулярные проблемы и многие другие сопутствующие факторы составляют неполный список подобных диагнозов. И в настоящее время нет ни одной современной окклюзионной концепции, которая давала бы однозначный ответ на разработку эффективной технологии нормализации окклюзионных контактов при той или иной разновидности прикуса. Во многом сложность ситуации объясняется существующей до сих пор «окклюзионной неразберихой» [1], которая затрудняет оптимальный выбор тактики лечения окклюзионной интерференции. Многообразие окклюзионных теорий подтверждает всю сложность проблемы.

Цель данного обзора: отразить современные представления влияния травматического окклюзионного фактора в патогенезе динамики дисфункции жевательной мускулатуры, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и воспалительных процессов в пародонте.

Из всех существующих теорий наибольшее значение придается гнатологической философии и философии, основанной на состоянии мышц. Из них главное внимание отводится нейромышечной концепции, в рамках которой также существует несколько теорий нейромышечной окклюзии в сочетании с дисфункцией ВНЧС. Последствия нарушения окклюзии могут проявляться в любом звене зубочелюстной системы [2, 3].

Существуют многочисленные концепции, которые поразному констатировали, какое звено этой системы является ведущим, направляющим. Однозначно все исследователи считали и считают по настоящее время, что ВНЧС обуславливает многообразные движения нижней челюсти. Невозможно отрицать, что ВНЧС создает направляющие плоскости для движения нижней челюсти, обеспечивает стабильное дистальное положение ее по отношению к верхней челюсти (задний ограничительный компонент). Резцовое перекрытие создает передний ограничительный компонент. Установка и определение этих компонентов – основа работы «суставных» артикуляторов. В связи с развитием теории окклюзионного программирования, основанного на принципах скользящих движений нижней челюсти, все движения ее связаны с окклюзией зубных рядов. Стабильное трансверсальное и вертикальное положение нижней челюсти обеспечивают фиссурно-бугорковые контакты жевательных зубов, которые препятствуют смещению нижней челюсти, осуществляя «окклю-

зионную защиту ВНЧС». Направляющиеся плоскости зубов в сагиттальном и трансверсальном направлениях влияют на характер окклюзионных движений нижней челюсти [4].

Между тем, современные представления о функциональной окклюзии не отражают новейшие данные о строении окклюзионных поверхностей зубных рядов. Закономерности строения последней, сформулированные Ганау (R.Ganau) в виде «артикуляционной пятерки», до сих пор не пересматривались. На характер окклюзионных контактов зубов при движениях нижней челюсти влияют многие факторы, главным из которых является морфология жевательной поверхности боковых зубов, уровень высоты их бугров и степень резцового перекрытия, т.к. окклюзионные поверхности зубов расположены в соответствии с какой либо плоскостью [5, 6].

Среди последствий патологических процессов выделяют три основные группы: нарушение целостности зубных рядов, дистрофию пародонта, функциональную и морфологическую недостаточность твердых тканей зуба (патологическая стираемость эмали, клиновидный дефект и др.). Однако причин, как и зон поражений, в действительности гораздо больше. Они не ограничиваются полостью рта и развиваются далеко за пределами зубочелюстной системы.

Для длительного выполнения зубочелюстной системой своей функции необходимы гармоничные окклюзионные контакты, не только в центральной окклюзии, но также при сагиттальных и трансверсальных движениях нижней челюсти, то есть при всех видах артикуляции. Это обеспечивается достаточно сложной анатомией и рельефом контактирующих поверхностей зубов-антагонистов [7, 8].

Первые нарушения целостности коронковой части зуба, возникающие вследствие кариеса, диагностирует детский стоматолог, когда проводит терапевтическое лечение, завершающееся пломбированием кариозной полости. Как показывают данные, весьма незначительное число пломб ($10,2 \pm 0,6\%$), особенно на молочных молярах, имеют правильно сформированную окклюзионную поверхность. Учитывая, что произойдет физиологическая смена этих зубов, окклюзионные нарушения в молочном прикусе могут быть с течением времени компенсированы правильным прорезыванием постоянных зубов. Однако нередко подобным образом обстоит дело и при пломбировании на стадии прорезывания 6-х зубов [9].

По данным литературы первые постоянные моляры поражаются кариесом с локализацией на окклюзионной поверхности и требуют терапевтического лечения, связанного с пломбированием у 80-85% детей. Однако лечение, проведенное без восстановления правильной с анатомической точки зрения коронковой части, приводит к значительным деформациям. Учитывая тот факт, что

6-е зубы, прорезываясь первыми, оказывают существенное влияние на межальвеолярную высоту, становление прикуса и дальнейшее развитие зубочелюстной системы, становится понятным необходимость адекватного моделирования бугорков, фиссур. Нарушение окклюзии в таких клинических ситуациях зачастую остается без внимания и со стороны врача. К сожалению, достаточно часто специалисты, проверив смыкание зубов в центральной окклюзии, этим ограничиваются и не проводят подробный анализ окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений в силу нехватки времени или нежелания. В отдаленные сроки после такой «терапии» формируется неправильный стереотип движений с развитием дисфункциональных состояний, изменением работы ВНЧС и других элементов зубочелюстной системы [10, 11].

Другой причиной артикуляционных нарушений является неправильное формирование контактных пунктов при лечении зубов, имеющих дефекты, затрагивающие аппроксимальные поверхности. При отсутствии или некорректном расположении межзубного контакта возможны перемещения причинного или рядом стоящих зубов в сторону дефекта, что в свою очередь приводит к вертикальному смещению антагониста. Такая деформация формируется постепенно, как правило, без жалоб, приводя впоследствии к возникновению у пациента гипербалансирующих или рабочих супраконтактов с возможностью последующего развития парафункций [12, 13].

Окклюзия не является статичной и неизменной, ее изменения зависят от зубных рядов, жевательных мышц и ВНЧС. Наибольшие изменения в окклюзии со временем нивелируются жевательными мышцами и ВНЧС. Значительные изменения могут привести к окклюзионной травме, патологии жевательных мышц с нарушением функции ВНЧС. В этих случаях наблюдается тесная взаимосвязь имеющихся симптомов с параметрами статической и динамической окклюзии [14, 15]. При достаточном количестве и правильно расположенных окклюзионных контактах, адекватном взаиморасположении компонентов ВНЧС, формирование физиологической окклюзии является основой равномерного распределения функциональных и парафункциональных нагрузок [12, 16]. Дисбаланс артикуляционно-окклюзионного равновесия может привести к неадекватным окклюзионным нагрузкам на ткани пародонта и проявляться патогенетическими изменениями в околозубных тканях, что отмечено в разные годы многими исследователями [9, 17, 18, 19]. Окклюзионная травма возможна из-за супраконтактов на естественных зубах, при завышении пломб, вкладок, неудовлетворительно изготовленных коронок, несъемных и съемных конструкций протезов, ортодонтических мероприятий. Окклюзионные нарушения могут быть выявлены при анамнезе окклюзии в полости рта и на мо-

делях челюстей, установленных в артикулятор [3, 20, 21, 22, 23].

До сих пор много споров и дискуссий вызывает вопрос об этиологии и патогенезе нарушенной функции ВНЧС. Нарушение окклюзии, как считают некоторые авторы, является основным этиологическим фактором нарушения функции ВНЧС [24, 25, 26, 27].

Крайне мало данных о закономерностях влияния окклюзии в динамике патологического процесса на функцию жевательных мышц и ВНЧС, а также в вопросах донозологической диагностики нарушенной функции жевательных мышц и ВНЧС в ортопедической стоматологии. Имеющиеся в распоряжении стоматологов различные методы исследования весьма сложны и не всегда дают возможность правильно поставить диагноз [28, 29]. Сложность диагностики и лечения нейромышечных и артикуляционно-окклюзионных синдромов связана с отсутствием единого мнения о происхождении этих нарушений, единых методов патогенетической терапии и сходной клинической картины различных их форм. Частично эти проблемы освещены в работах [12, 21, 25, 30], в которых при уменьшении мышечной активности в одних из группы мышц возникают гиперкинезии, а в других мышцах этой группы также происходят структурные и функциональные изменения. Появляются тугоподвижность сустава, нарушение двигательного стереотипа координации движений в суставах, в некоторых участках возможно развитие компрессии нервов, приводящей к очаговой демиелинизации нервных стволов и появлению пунктов эфпатического возбуждения в них, т.е. процессов проведения возбуждения с одного нейрона на другой через эфапс – участок соприкосновения двух нейронов, в котором возможна передача возбуждения с одной клетки на другую без участия медиатора, что может привести к стойкой невралгии. При этом все исследователи предлагают свои методы и демонстрируют положительные результаты лечения. Однако разработанные методы лечения оказываются малоэффективными.

Установлено, что существующие балансирующие супраконтакты вызывают высокую активность жевательных мышц. Реконструкция клыков с помощью каппы позволяет скорректировать артикуляцию у больных с патологией ВНЧС [31]. Однако если преждевременные супраконтакты влияют на координацию жевательных мышц, то вопрос о том, что дискоординация жевательных мышц приводит к возникновению супраконтактов, остается открытым.

Серьезные окклюзионные проблемы могут возникнуть после неадекватного протезирования различными конструкциями протезов, которые могут проявиться через 3-5 лет. Часто их уже связывают с предшествующим протезированием, а пытаются лечить как самостоятельное заболевание, что только усугубляет патологию в зубо-челюстной системе [32, 33].

Длительное функционирование любых ортопедических конструкций во многом зависит от правильно созданных конгруэнтных окклюзионных соотношений [7, 34, 35], т.к. гнатологическая концепция предполагает создание устойчивой окклюзии при максимальном смыкании зубов в статике и равномерный симметричный динамический контакт резцов при выдвижении нижней челюсти мезиально и латерально [4, 29, 32].

Изготовление любых протезов (съёмных и несъёмных) при замещении дефектов зубного ряда проводится за счет использования резервных сил пародонта опорных зубов. Протез как лечебное средство оказывает не только положительное влияние, но и значительно изменяет биомеханику опорных зубов. Неправильное конструирование протезов приводит к перегрузке и потере последних, являясь этиологическим фактором более тяжелой патологии, давая толчок к прогрессированию заболеваний пародонта, формируя клиническую картину вторичной и комбинированной окклюзионной травмы [19, 34, 36, 37].

Широкое применение металлокерамических конструкций, где на первый план выступает эстетика, часто игнорирует формирование окклюзионных соотношений, что нередко приводит к частым поломкам зубных протезов и стиранию антагонизирующих естественных зубов. Длительное использование ортопедических конструкций может быть достигнуто только при наличии баланса между межбугорковым положением зубов и мышечно-скелетным положением суставных нарушений в ВНЧС. На фоне невралгии тройничного нерва у пациентов выявлена в 70% случаев инфраокклюзия области жевательных зубов, обусловленная нерациональным протезированием или ортодонтическим лечением [23, 38].

Авторы, изучавшие влияние неадекватной окклюзионной нагрузки при наличии интактного пародонта, считают, что травматическая окклюзионная нагрузка не может вызвать пародонтит, но ускоряет развитие этого заболевания при сочетании влияния воспалительного процесса и окклюзионных факторов [9, 39]. Согласно современным представлениям других авторов в основе этих процессов лежит воспаление [19, 40, 41] и коррелирует со степенью морфологических изменений при окклюзионной патологии [27, 42, 43].

Функциональное состояние сенсорного аппарата периодонта и мышечной системы у лиц с пародонтитом на фоне травматической окклюзии характеризуется снижением симметрии биоэлектрической активности жевательных мышц. Особенно окклюзионная интерференция отмечалась у лиц с пародонтитом средней степени воспалительного процесса [2, 44].

Морфо-динамические исследования и анализ динамики изменений ферментных систем гранулоцитарного аппарата полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), начиная от гингивита и закан-

чивая пародонтитом средней степени тяжести на фоне частичной потери зубов, осложненных травматической окклюзией, как до комплексных лечебных мероприятий, так и после рационального протезирования, показали, что воспаление является главным определяющим фактором патологического процесса [19, 39, 40, 45].

В рамках рассматриваемой проблемы принципиально важным являются данные публикаций, в которых авторы отмечают высокую динамическую вовлеченность щелочной фосфатазы (ЩФ) нейтрофилов в воспалительную реакцию. При этом центральная, триггерная роль в активации внутрилейкоцитарных ферментов отводится морфо-функциональным изменениям микроциркуляторного русла непосредственно в очаге воспаления. Цитохимические исследования ферментных систем подтверждают эти положения, а именно, в первую очередь, стабильную низкую активность ЩФ. Показатели активности ЩФ ниже уровня контрольных и исходных величин и более низкое содержание катионных белков (КБ), на фоне повышенной активности миелопероксидазы (МПО) и кислой фосфатазы (КФ), неблагоприятно отражаются на состоянии тканей пародонта. Несмотря, казалось бы, на некоторые расхождения клинических и цитохимических показателей к концу наблюдений, необходимо отметить более значительную положительную динамику снижения воспалительного процесса в тканях пародонта у больных, более длительную ремиссию на фоне окклюзионной интерференции после рационального протезирования. Кроме того получены убедительные данные об отсутствии параллельности в динамике активности КФ и ЩФ. Статистически достоверное повышение активности КФ отмечается у пациентов с катаральным гингивитом и пародонтитом легкой степени тяжести (ПЛСТ) со снижением у больных на фоне пародонтита средней степени тяжести (ПССТ) и пародонтита тяжелой степени тяжести (ПТСТ) [18, 19, 37, 39, 41].

Повышение активности КФ, по сравнению с нормой, отмечается уже при катаральном гингивите в острой его фазе. Это связано, по всей видимости, с преобладанием процессов катаболизма, началом активной деструкции костной ткани. Не исключено, что КФ играет роль репрессора в отношении ЩФ. КФ в данной ситуации подавляет биосинтез ЩФ. При снижении концентрации КФ синтез ЩФ усиливается, что отражается не только у больных после протезирования, но и в динамике сравнительного исследования. Вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов изменение функций сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦХО) в зоне воспаления развивается ацидоз. Ацидоз в начале развития воспаления может быть компенсирован, а затем он переходит в фазу декомпенсации. Происходит изменение концентрации водородных ионов в очаге воспаления. В воспаленной области

смещение тканевой pH в кислую сторону приводит к растворению известковых солей. Не отрицается возможность наслаивающего действия КФ в растворении фосфата и карбоната кальция [41]. Анализ литературы свидетельствуют о том, что воспаление распространяется с десны на кость значительно чаще, чем это можно предположить на основании только клинических симптомов [9, 15, 40, 46].

Низкий показатель активности ЦХО, и особенно СДГ, является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о низкой жизнестойкости и преобладании патологического процесса над саногенезом. Выявленные достоверные корреляции степени содержания и активности гидролаз со снижением уровня клеток по активности СДГ и ЦХО свидетельствуют о взаимосвязи нарастания внутриклеточной гипоксии гранулоцитарного аппарата с интенсивностью деструктивных процессов в костной ткани челюстей [9, 40, 46]. И воспаление препятствует восстановлению поврежденных тканевых образований пародонта даже при устранении травматической окклюзии. Поэтому в первую очередь сначала необходимо устранить воспалительный процесс перед проведением протезирования и окклюзионной терапии [34, 35].

Наличие окклюзионных супраконтактов затрудняет достижение нормального межбугоркового положения зубов [42], что осложняет перепрограммирование жевательной системы и может привести к дисфункции ВНЧС [23, 32].

Данное состояние возникает в тех случаях, когда ВНЧС и нейро-мышечная система не могут адаптироваться к изменениям прикуса при значительном или быстром изменении окклюзии, при изготовлении протезных конструкций с преждевременными контактами, когда окклюзионная поверхность создается, как правило, без учета индивидуальных особенностей строения жевательного аппарата пациента [5].

Заключение. При проведении окклюзионной коррекции необходимо создавать адекватную статическую и динамическую окклюзию, находящуюся в тесном контакте с нейро-мышечной системой. Отсутствие нейро-мышечного баланса может привести к развитию «окклюзионного невроза» и способствовать возникновению физических и психических проблем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ронкин К. Дисфункция ВНЧС и «окклюзионная неразбериха». *Dentalmarket*. 2014; 2: 51-56. [Ronkin K. Dysfunction of VNChS and "oklyuzionny confusion". *Dentalmarket*. 2014; 2: 51-56. (In Russ.).]
2. Ронкин К. Использование принципов нейромышечной стоматологии при реконструктивном протезировании пациента с патологией прикуса и дисфункцией ВНЧС. *Дентал Калейдоскоп*. 2007; 1: 18-28. [Ronkin K. Use of the principles of a neuromuscular odontology at a reconstructive prosthetic repair of the

patient with pathology of an occlusion and dysfunction of VNChS. *Dental Kaleydoskop*. 2007; 1: 18-28. (In Russ.).]

3. Хватова В.А., Капп Н.Д., Барретт Н.В. *Окклюзия и патология окклюзии*. М.: Азбука, 2005. 235 с. [Hvatova V.A., Kapp N.D., Barrett N.V. *Okklyuziya and pathology of occlusion*. M.: Alphabet, 2005. 235 p. (In Russ.).]

4. Хватова В.А. *Клиническая гнатология*. М.: Медицина, 2007. 295 с. [Hvatova V.A. *Clinical gnatologiya*. M.: Medicine, 2007. 295 pages. (In Russ.).]

5. Рябов С.В. Методика изучения особенностей строения окклюзионных кривых при ортогнатическом прикусе. *Стоматология*. 2007; 4: 59-66. [Ryabov S.V. A technique of studying of features of a structure the okklyuzionnykh of curves at an ortognaticheskyy bite. *Stomatology*. 2007; 4: 59-66. (In Russ.).]

6. Чуйко А.Н. Некоторые вопросы окклюзии и их биомеханический анализ. *Новое в стоматологии*. 2004; 4: 70-80. [Chuiiko A. N. Some questions of occlusion and their biomechanical analysis. *Newinstomatology*. 2004; 4: 70-80. (In Russ.).]

7. Славичек Р. *Жевательный орган. Функции и дисфункции*. М.: Азбука стоматолога. 2008. 543 с. [Slavichek R. *Chewing body. Functions and dysfunctions*. M.: Alphabet of the stomatologist. 2008. 543 p.].

8. Ratdif F.S., Becker I.M., Quinn L. Type and incidence of cracks in posterior teeth. *J. Prosther. Dent*. 2001; 86: 168-172.

9. Соловьев А.А., Аболмасов Н.Н. Травматическая окклюзия. Возможные факторы риска и ее патогенез. Часть I и II. *Институт стоматологии*. 2013; 4: 41-54. [Solovyov A.A., Abolmasov N.N. Traumatic occlusion. Possible risk factors and its pathogenesis. Part I and II. *Institute of stomatology*. 2013; 4: 41-54. (In Russ.).]

10. Лепилин А.В., Коннов В.В., Багарян Е.А., Арушанян А.Р. Клинические проявления патологии височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц у пациентов с нарушениями окклюзии зубов и зубных рядов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(2): 405-410. [Lepilin A.V., Konnov V.V., Bagaryan E.A., Arushanyan A.R. Clinical Manifestations of pathology of temporomandibular joints and masticatory muscles in patients with teeth occlusion and teeth row disturbances. *Saratov J Med Sci Res*, 2010; 6(2): 405-410. (In Russ.).]

11. Бугровецкая О.Г., Ким К.С., Бугровецкая Е.А., Диденко А.В. Роль окклюзионных нарушений в патогенезе головной боли напряжения. *Мануальная терапия*. 2012; 4: 4-38. [Bugrovetskaya O.G., Kim K.S., Bugrovetskaya E.A., Didenko A.V. A role of the occlusion disorders in the pathogenesis of tension – type headache. *Manual therapy*. 2012; 4: 4-38. (In Russ.).]

12. Хорев О.Ю., Майборода Ю.Н., Белая Е.А. Лечение окклюзионной интерференции на фоне парафункций жевательных мышц. *Мат. 46 научн. конф. стоматологов Ставропольского края*. Ставрополь, 2012: 309-311. [Horev O.Yu., Mayboroda Yu.N., White E.A. Treatment of an okklyuzionny interference against the background of parafunctions of chewing muscles *the Mat. 46 scientific. conf. stomatologists of Stavropol Krai*. Stavropol, 2012: 309-311. (In Russ.).]

13. Greben M., Senser W. Черепно-лицевая «окклюзионная медицина». *Новое в стоматологии*. 2011; 8: 48-67. [Greben M., Senser W. Craniofacial "okklyuzionny medicine". *New in stomatology*. 2011; 8: 48-67.].

14. Байш Петер. Значение окклюзии. *Dental Tribune*. 2013; 4: 4-28. [Bausch Peter. The value of occlusion. *Dental Tribune*. 2013; 4: 4-28.].

15. Milam S.B. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. *Ortodontology*. 2005; 93: 7.
16. Davies S.J., Gray R.J., Linden G.J., James J.A. Occlusal considerations in periodontics. *Br Dent J*. 2001; 11(191): 597-604.
17. Майборода Ю.Н., Урясьева Э.В. Патогенез и клиника нарушения окклюзии на фоне дисфункции нервно-мышечного аппарата челюстно-лицевой области. *Акт. вопросы клин. стоматол. Сб. матер. 50 Всероссийской научн. практ. конференции*. Ставрополь, 2015: 314-317. [Mayboroda Yu.N., Uryasyeva E.V. Patogenez and clinic of disturbance of an occlusion against the background of dysfunction of the neuromuscular device of maxillofacial area. *Act. questions wedge. stomatol. Sb. mater. 50 All-Russian nauchn. prakt. conferences*. Stavropol, 2015: 314-317. (In Russ.)].
18. Урясьева Э.В. Динамика степени активности ферментных систем на фоне травматической окклюзии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 2: 129-132. [Uryasyeva E.V. Dynamics of degree of activity of fermental systems against the background of traumatic occlusion. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009; 2 (107): 129-132. (In Russ.)].
19. Урясьева Э.В. Роль травмирующего фактора в динамике патологических процессов пародонта. *Новое в теории и практике стоматологии: сб. научн. работ СтГМА*. Ставрополь, 2007: 111-116. [Uryasyeva E.V. A role of the injuring factor in dynamics of pathological processes of the parodont. *New in the theory and practice of stomatology: Sb. scientific. works of STGMA*. Stavropol, 2007: 111-116. (In Russ.)].
20. Антоник М.М., Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Калинин Ю.А. Анализ статической и динамической окклюзии зубных рядов на диагностических моделях. *Росс. стомат. журн.* 2011; 1: 4-6. [Antonik M.M., Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Kalinin Yu.A. The analysis of static and dynamic occlusion of tooth alignments on diagnostic models. *Ross. stomatology. magazine*. 2011; 1: 4-6. (In Russ.)].
21. Денисова Ю.Л., Соломевич А.С. Окклюзионная травма: трудности в диагностике. *Стоматология*. 2012; 1: 41-49. [Denisova Yu.L., Solomevich A.S. Okklyuzionnaya trauma: difficulties in diagnostics. *Stomatology*. 2012; 1: 41-49. (In Russ.)].
22. Долгалев А.А. Новый метод комплексной диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология*. 2007; 1: 60-64. [Dolgalev A.A. New method of complex diagnostics and treatment of dysfunction of a temporal and mandibular joint. *Stomatology*. 2007; 1: 60-64. (In Russ.)].
23. Рощина А.В., Пантелеев В.Д., Рошин Е.М. Ориентация окклюзионной плоскости у пациентов в процессе ортодонтического лечения. *Росс. стомат. журнал*. 2014; 3: 33-35. [Roshchina A.V., Panteleev V.D., Roshchin E.M. Orientation of the okklyuzionny plane at patients in the course of orthodontic treatment. *Ross. sty. magazine*. 2014; 3: 33-35. (In Russ.)].
24. Арсенина О.И., Попова А.В., Гус Л.А. Значение окклюзионных нарушений при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология*. 2014; 6: 64-67. [Arsenina O.I., Popova A.V., Hus L.A. Value the okklyuzionnykh of violations at dysfunction of a temporal and mandibular joint. *Stomatology*. 2014; 6: 64-67. (In Russ.)].
25. Борисова И.В., Штефан А.В. Проблема планирования восстановительной терапии и реконструкция окклюзии. *Клин. стоматология*. 2014; 1: 22-26. [Borisova I.V., Stefan A.V. Problema of planning of recovery therapy and reconstruction of occlusion. *Wedge. stomatology*. 2014; 1: 22-26. (In Russ.)].
26. Slavichek R. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnatologist. *Am. Orthod Dentofacial Orthop*. 2011; 1(139): 10-14.
27. Segura-Egea J., Jimenez-Rubio A., Velasco-Ortega E., Rios-Santos V. Talon cups causing occlusal trauma and acute apical periodontitis report of a case. *Dent Traumtol*. 2003; 1 (19): 55-59.
28. Исхаков И.Р., Маннанова Ф.Ф. Экспресс – диагностика нарушений окклюзии и патологии височно-нижнечелюстного сустава на стоматологическом приеме. *Проблемы стоматологии*. 2013; 3: 39-41. [Iskhakov I.R., Mannanova F.F. Express – diagnostics of disturbances of an occlusion and pathology of a temporal and mandibular joint on stomatologic reception. *Odontology problems*. 2013; 3: 39-41. (In Russ.)].
29. Пантелеев В.Д., Рошин Е.М., Пантелеев С.В. Диагностика нарушений артикуляции нижней челюсти у пациентов с дисфункциями височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология*. 2011; 1: 52-57. [Panteleev V. D., Roshchin E.M., Panteleev S.V. Diagnostics of violations of an articulation of the lower jaw at patients with dysfunctions of a temporal and mandibular joint. *Stomatology*. 2011; 1: 52-57. (In Russ.)].
30. Graff-Radford S.B. Myofascial pain: diagnosis and management. *Curr. Pain Headache Rep*. 2004; 8: 463.
31. Miller L. Synthesis of esthetics and occlusion: Thought and opinions of a master of stheticdentistry. *J. Esthet Dent*. 1999; 11: 155-165.
32. Перегудов А.Б., Орджоникидзе Р.З., Муратов М.А. Клинический компьютерный мониторинг окклюзии. *Росс. стомат. журнал*. 2008; 5: 52-53. [Peregudov A.B., Ordzhonikidze R.Z., Muratov M.A. Clinical computer monitoring of an occlusion. *Ross. stom. magazine*. 2008; 5: 52-53. (In Russ.)].
33. Орехова Л.Ю., Трезубов В.Н., Доценко В.А., Мусаева Р.С., Лоопер А.В. Снижение функциональной перегрузки пародонта за счет применения специального функционального питания. *Парадонтология*. 2010; 1: 39-41. [Orehova L.Yu., Trezubov V.N., Dotsenko V.A., Musaeva R.S., Looper A.V. Decrease in a functional overload of the parodont due to application of special functional food. *Paradontologiya*. 2010; 1: 39-41. (In Russ.)].
34. Смирнова А.В., Мороз Б. Эффективность применения несъемных ортопедических конструкций в комплексном лечении локализованного пародонтита травматической этиологии. *Институт стоматологии*. 2014; 2: 40-41. [Smirnova A.V., Moroz B. Efficiency of application of fixed orthopedic designs in complex treatment of the localized periodontal disease of a traumatic etiology. *Institute of stomatology*. 2014; 2: 40-41. (In Russ.)].
35. Хайман Смуkler. *Нормализация окклюзии при наличии интактных и восстановленных зубов*. М., 2006. 123 с. [Hyman Smukler. *Normalization of occlusion in the presence of the intact and restored teeth*. М., 2006. 123 p.].
36. Кац А.Г., Скородумова И.В., Шевченко М.И. Казаков С.Ю., Саадян А.А., Сныткин В.А. Травматическая зубочелюстная окклюзия и ее последствия. *Росс. стомат. журн.* 2005; 1: 48-53. [Katz A.G., Skorodumova I.V., Shevchenko M.I., Kazakov S.Yu., Saadyan A.A., Snytkin V.A. Traumatic dentognathic occlusion and its consequences. *Ross. stomat. sib*. 2005; 1: 48-53. (In Russ.)].
37. Майборода Ю.Н., Белая Е.А., Аксенов И.Н., Урясьева Э.В. Эффективность лечебно-ортопедических мероприятий в комплексном лечении пародонтита на фоне частичной потери зубов и травматической окклюзии. *Медицинский вестник*

Северного Кавказа. 2013; 8(1): 50-52. [Mayboroda Yu.N., White E.A., Aksenov I.N., Uryasyeva E.V. Effektivnost of medical and orthopedic actions in complex treatment of a periodontal disease against the background of partial loss of teeth and traumatic occlusion. *Medical news of the North Caucasus*. 2013; 8(1): 50-52. (In Russ.)].

38. Зорич М.Е., Яцкевич О.С., Иванов С.Ю., Мураев А.А. Дистальная окклюзия: некоторые аспекты диагностики и комплексного ортодонтико-хирургического лечения. *Стоматология*. 2014; 2: 52-54. [Zorich M.E., Yatskevich O.S., Ivanov S. Yu., Muraev A.A. Distal occlusion: some aspects of diagnostics and complex orthodontic and surgical treatment. *Stomatology*. 2014; 2: 52-54. (In Russ.)].

39. Майборода Ю.Н., Урясьева Э.В., Хорев О.Ю. Сравнительная цитохимическая характеристика влияния различных конструкций протезов на пародонт. *Актуальные вопросы клинической стоматологии*. Ставрополь, 2013: 374-377. [Mayboroda Yu.N., Uryasyeva E.V., Horev O.Yu. The comparative cytochemical characteristic of influence of various designs of prostheses on parodont. *Act. questions wedge. stomatol.* Stavropol, 2013: 374-377. (In Russ.)].

40. Майборода Ю.Н., Хорев О.Ю., Урясьева Э.В. Изменение резистентности тканей пародонта при протезировании частичных дефектов зубных рядов несъемными конструкциями протезов. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета*. 2014; 3(42): 87-91. [Mayboroda Yu.N., Horev O.Yu., Uryasyeva E.V. Change of resistance of tissues of the parodont at a prosthetic repair of partial defects of dentitions fixed designs of prostheses. *Bulletin of the North Caucasian federal university*. 2014; 3(42): 87-91. (In Russ.)].

41. Шурна А.А., Сакалаускене Ю.В., Глейзис А.А. Секреторная активность нейтрофильных лейкоцитов при воспалительных патологиях пародонта. *Физиология человека*. 2006; 6: 95-102. [Shurna A.A., Sakalauskene Yu.V., Gleyzis A.A. Sekretornaya

activity the neytrofilnykh of leukocytes at inflammatory pathologies of the parodont. *Human physiology*. 2006; 6: 95-102. (In Russ.)].

42. Янушевич О.О., Рунова Г.С., Гончаренко А.Д. Влияние окклюзионной травмы на развитие заболеваний пародонта. *Росс. стоматология*. 2009; 3: 18-21. [Yanushevich O.O., Runova G.S., Goncharenko A.D. Influence of an oklyuzionny trauma on development of diseases of the parodont. *Ross. stomatology*. 2009; 3: 18-21. (In Russ.)].

43. Fedi P.F., Gray J.L. *Пародонтологическая азбука*. М.: Азбука, 2003. 58с. [Fedi P.F., Gray J.L. *Parodontologicheskyy alphet*. M.: Alphabet, 2003. 58 p.].

44. Онопа Е.Н., Семенюк В.М., Смирнов К.В., Смирнов Ю.В. Электромиографическая активность жевательной мускулатуры у больных с частичной вторичной адентией, осложненной уменьшением межальвеолярного расстояния и дистальной окклюзией. *Институт стоматологии*. 2003; 1: 35-38. [Onopa E.N., Semenyuk V.M., Smirnov K.V., Smirnov Yu.V. Elektromiograficheskaya activity of chewing muscles at patients with the partial secondary edentia complicated by reduction of interalveolar distance and distal occlusion. *Institute of stomatology*. 2003; 1: 35-38. (In Russ.)].

45. Майборода Ю.Н., Урясьева Э.В. Реакция пародонта опорных зубов после протезирования бюгельными протезами на фоне травматической окклюзии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 3: 100-105. [Mayboroda Yu.N., Uryasyeva E.V. Reaction of the parodont of basic teeth after a prosthetic repair by byugelny prostheses against the background of a traumatic occlusion. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011; 3: 100-105. (In Russ.)].

46. Nitzan D.W. et al. TMJ lubrication system its effect on the joint function, dysfunction, and treatment approach. *Compend. Contin. Educ. Dent*. 2004; 25: 437.

Поступила / Received 28.07.2017

Принята в печать / Accepted 09.10.2017

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

Контактная информация: Хорев Олег Юрьевич; тел.: 8(962) 440-49-40; e-mail: bezrodnova.s@yandex.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

Corresponding author: Oleg Yu. Khorev; tel.: 8(962) 440-49-40; e-mail: bezrodnova.s@yandex.ru; 310, Mira, Stavropol, Russia, 355017.

Ю. Г. ШАПКИН, П. А. СЕЛИВЕРСТОВ

ФАКТОРЫ РИСКА НЕСРАСТАНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Б. Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012.*

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести анализ литературы, посвященной патологическим механизмам замедленной консолидации и несращения переломов костей конечностей и влиянию различных стратегий остеосинтеза на костную репарацию при политравме. Риск несращения переломов костей при политравме увеличивается при высокоэнергетических сложных оскольчатых и открытых переломах с тяжелыми повреждениями мягких тканей и кости, наличии ушиба лёгких, шока и острой массивной кровопотери. Развитие системного воспалительного ответа влияет на местные иммунные реакции в зоне перелома в раннюю воспалительную фазу репарации кости и нарушает последующие процессы остеогенеза и ангиогенеза. Ранний стабильно-функциональный остеосинтез с применением малоинвазивных методик создает оптимальные условия для репарации кости. При следовании тактике этапного лечения Damage Control Orthopedics риск инфекционных осложнений и несращения перелома повышается с увеличением продолжительности лечения в аппарате внешней фиксации.

Заключение. При политравме более часто, чем при изолированной травме происходит нарушение консолидации переломов костей конечностей. Факторами риска несращения переломов костей при политравме становится тяжесть повреждения кости и мягких тканей, шок, острая кровопотеря и системная воспалительная реакция, а также неоправданная отсрочка окончательной стабильной фиксации отломков длинных костей или применение травматичных методов их раннего остеосинтеза без учета тяжести состояния пострадавшего.

Ключевые слова: консолидация перелома, несращение перелома, замедленная консолидация перелома, воспалительный ответ, интрамедуллярный остеосинтез, чрескостный остеосинтез, контроль скелетных повреждений

Для цитирования: Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Факторы риска несращения переломов костей при политравме. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 168-176. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-168-176

For citation: Shapkin Yu.G., Seliverstov P.A. Risk factors of fracture nonunion in polytrauma. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 168-176. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-168-176

YU. G. SHAPKIN, P. A. SELIVERSTOV

RISK FACTORS OF FRACTURE NONUNION IN POLYTRAUMA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
B. Kazach'ya, str., 112, Saratov, Russia, 410012.*

ABSTRACT

Aim. To carry out literature analysis devoted to pathological mechanisms of delayed union and nonunion of limb fractures and the influence of various osteosynthesis strategies on bone healing in polytrauma. The risk of bone fractures nonunion in polytrauma increases with high-energy complex comminuted and open fractures with severe injuries of soft tissues and bones, bruised lung, shock and severe massive blood loss. The development of a systemic inflammatory response affects local immune responses in the fracture zone to the early inflammatory phase of bone healing and disrupts subsequent osteogenesis and angiogenesis processes. Early stable-functional osteosynthesis using minimally invasive techniques creates optimal conditions for bone healing. When following the tactics of the stepwise treatment of Damage Control Orthopedics, the risk of infectious complications and fracture nonunion increases with the duration of treatment in the apparatus of external fixation.

Conclusion. In polytrauma a violation of consolidation of bone fractures of the extremities occurs more often than in isolated trauma. Risk factors of fracture nonunion in polytrauma are the severity of bone and soft tissue damage, shock, acute blood loss and systemic inflammatory response, as well as unjustified delay in the final stable fixation of long bones fragments or using traumatic methods of their early osteosynthesis without taking into account the severity of the condition of the injured.

Keywords: fracture union, fracture nonunion, delayed union, inflammatory response, internal fixation, external fixation, skeletal damage control

При политравме, определяемой как сочетанную травму с тяжестью повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 баллов [1], скелетные повреждения встречаются наиболее часто (в 93% случаях), у 70% пострадавших являются множественными, а у 10–43% пациентов доминируют по тяжести [2, 3]. В отличие от изолированной травмы при политравме более часто, в 42–50% случаях [4, 5], происходит замедление консолидации и несрастание переломов костей [6, 7], что требует длительного и дорогостоящего стационарного лечения, трудоемкой реабилитации, служит основной причиной снижения качества жизни и инвалидности [8, 9]. Между тем факторы риска и механизмы нарушений консолидации переломов костей при политравме мало изучены, что препятствует улучшению результатов их лечения.

Особенности переломов костей при политравме и риск их несрастания

Наиболее часто при политравме встречаются переломы костей голени (12,6–27% всех переломов) и бедренной кости (12–16,5%) [3, 10]. До 96% переломов при политравме относятся к высокоэнергетическим, полученным в 55–86% случаев в дорожно-транспортных происшествиях или падении с высоты [3, 9, 10, 11]. Как следствие этого при политравме в 2–3 раза чаще, чем при изолированных травмах выявляются сложные оскольчатые переломы, которые у 42–64% пациентов относятся к типам В и С по классификации AO/ASIF [2]. Повышение степени тяжести перелома большеберцовой и бедренной кости по классификации AO/ASIF положительно коррелирует с частотой их несрастания, которая достигает 93% при переломах типа В и С [8, 9].

При политравме со скелетными повреждениями у 12–33% пострадавших имеются открытые переломы костей конечностей [2, 3, 10], у 58–80% из них переломы III типа по классификации Gustilo-Anderson, с обширным повреждением мягких тканей, деваскуляризацией и дефектами кости [11, 12]. Открытый перелом костей нижних конечностей становится фактором риска инфекционных осложнений и его несрастания [7, 13], вероятность которых увеличивается с повышением степени тяжести перелома по классификации Gustilo-Anderson [9]. При переломах типа IIIB и IIIC инфекционные осложнения встречаются с частотой 24,6–45,7% и являются предиктором их несрастания [9, 13].

Таким образом, при высокоэнергетических сложных оскольчатых и открытых переломах костей конечностей с тяжелыми повреждениями мягких тканей и кости, характерных для политравмы, повышен риск инфекционных осложнений и нарушений костной репарации.

Влияние шока и системной воспалительной реакции на консолидацию переломов костей при политравме

В воспалительную фазу репаративной регенерации кости в гематоме, образующейся в месте

перелома, развиваются иммунные реакции, инициирующие и определяющие последующие процессы остео- и ангиогенеза. Полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги и лимфоциты мигрируют в гематому в первые трое суток после травмы и становятся основными источниками про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), гамма-интерферона (IFN γ), которые регулируют клеточную миграцию, пролиферацию и дифференцировку остеобластов, остеокластов и стволовых мезенхимальных клеток [14]. В эксперименте у свиней с моделью политравмы, включавшей закрытый перелом большеберцовой кости, ушиб легкого, повреждение печени и геморрагический шок, уровни медиаторов воспаления, влияющих на процессы репарации кости (IL-6, IL-8, IL-10, амфотерина HMGB1), в гематоме в зоне перелома кости повышались уже в первые 48 часов после травмы и были значительно выше, чем в сыворотке крови [15]. На вторые сутки после травмы усиливается противовоспалительная реакция, обусловленная повышением экспрессии противовоспалительных цитокинов, усилением активности ангиогенных и остеогенных факторов роста: индуцированного гипоксией фактора 1 альфа (HIF-1 α), гемоксигеназы 1 (HMOX1), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), костных морфогенетических белков (BMP), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Действие системных факторов при политравме может нарушить в воспалительную фазу репарации сбалансированный ответ иммунной системы, необходимый для индукции последующих процессов регенерации кости [15, 16, 17].

Травматический шок и острая массивная кровопотеря отмечаются у 70–80% пострадавших с политравмой. Гипоперфузия тканей и гипоксия при шоке способны нарушать ранние процессы остеогенеза, что подтверждено в экспериментальных исследованиях. Так, восполнение кровопотери коллоидным кровезаменителем у крыс с геморрагическим шоком восстанавливало регионарное кровоснабжение в зоне перелома большеберцовой кости, что положительно влияло на биомеханические показатели формируемой костной мозоли [18]. Индукция гипоксии у мышей с переломом большеберцовой кости не влияла на миграцию макрофагов и нейтрофилов в зону перелома на ранних стадиях хондрогенеза и остеогенеза, но замедляла васкуляризацию тканей, образование и ремоделирование костной мозоли [19].

При сочетанной скелетной травме с увеличением объема кровопотери, тяжести повреждений и шока увеличивается тяжесть метаболического ацидоза, снижается в крови уровень альбуминов, кальция и фосфора и их соотношение. Данные нарушения подавляют процессы костной репарации [20].

В эксперименте обнаружено влияние острой кровопотери на экспрессию генов, регулирующих дифференцировку остеобластов и остеокластов. Кровопотеря вызывает значимое снижение экспрессии гена тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ALPL), обеспечивающей гидролиз неорганического пирофосфата и минерализацию кости. Через сутки после воспроизведения кровопотери выявлено значительное увеличение в плазме уровня остеопротегерина (OPG) и снижение экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), что обуславливало уменьшение через 8 суток числа остеокластов и могло быть причиной замедленной консолидации [21].

По другим экспериментальным данным геморагический шок не оказывал неблагоприятного воздействия на формирование и биомеханические свойства костной мозоли [22] и даже вызывал остеогенный эффект, выражающийся в ускорении минерализации кости, увеличении количества в ней остеобластов, а также в повышении в сыворотке уровня пептидов остеогенного роста (OGP) [23].

При политравме множественные повреждения тканей, шок и гипоксия определяют развитие системных иммунных реакций: системного воспалительного ответа (SIRS) и компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) [1]. Механизмы нарушения костной репарации системным воспалением остаются малоизвестными, но, очевидно, связаны с изменением количества и активности иммунных клеток в периферической крови и в зоне перелома кости в воспалительную фазу [17].

Динамика уровня нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов периферической крови в течение первых двух недель после политравмы значительно отличается у пациентов с нормальной и замедленной консолидацией переломов большеберцовой кости [24]. Уменьшение количества зрелых моноцитов в системном кровотоке и в гематоме в течение первых двух дней после травмы приводит к замедлению консолидации переломов и снижению прочности костной мозоли [25]. Увеличение в гематоме цитотоксических Т-клеток CD8+, продуцирующих IFN γ и TNF- α , ингибирует остеогенную пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток, что нарушает репарацию кости [26].

Нейтрофильные гранулоциты являются важнейшими эффекторными клетками в системном воспалительном ответе и представляют собой наиболее обильную популяцию иммунных клеток в гематоме в зоне перелома. Предполагается, что миграция активированных системным воспалением нейтрофилов из периферического кровотока в гематому изменяет в зоне перелома состав иммунных клеток, уровень экспрессии ими медиаторов воспаления, нарушает взаимодействие между цитокинами и факторами роста, что может повли-

ять на последующие процессы ангиогенеза и остеогенеза [17]. Между тем у мышей с переломом бедренной кости введение анти-Ly-6G антител вызывало снижение количества нейтрофильных гранулоцитов в системном кровотоке и в гематоме, но это сопровождалось значительным повышением в месте перелома количества макрофагов и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, CXCL1 и MCP-1). В результате формировалась менее прочная костная мозоль [27]. То есть влияния нейтрофилов и макрофагов на иммунные реакции при остеогенезе сложные и не определяются только их количеством.

Обнаружена взаимосвязь между шоком, системной воспалительной реакцией и нарушением консолидации переломов. Так, воспроизведение геморагического шока у мышей с переломом бедренной кости, стабилизированным интрамедуллярным штифтом, вызывало значительное увеличение уровня сывороточных маркеров воспалительной реакции (IL-6, MCP-1 и TNF- α) в первые 6 часов. Системный воспалительный ответ приводил к уменьшению численности остеокластов, обеспечивающих резорбцию некротической ткани и ремоделирование костной мозоли, значительно меньшей минерализации кости и большему количеству хрящевых островков в зоне перелома через 21 день [28].

С системной воспалительной реакцией при политравме связано формирование окислительного стресса, оказывающего цитотоксический эффект [29]. Провоспалительные медиаторы активируют чрезмерное и продолжительное высвобождение нейтрофилами активных форм кислорода, которые препятствуют дифференцировке остеобластов и замедляют остеогенез [30].

Под влиянием системного воспаления изменяются уровни экспрессии факторов роста, которые могут быть маркерами замедленной консолидации и несращения переломов костей. У пациентов с множественными переломами по сравнению с пациентами с изолированными переломами в течение первых двух недель после травмы отмечена тенденция к увеличению сывороточных уровней колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1), а также снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGF-A) [31].

Выраженность системного воспаления коррелирует с тяжестью повреждений и отражается на процессах остеогенеза.

Ушибу легких наряду с геморагическим шоком принадлежит ведущее значение относительно развития системных иммунных реакций при политравме [32]. В ряде экспериментальных исследований установлено, что вызываемый ушибом легких системный воспалительный ответ нарушает в месте перелома баланс про- и противовоспалительных реакций в раннюю фазу репарации кости [33]. В результате индукции травмой

груди системного воспаления у крыс с двусторонним ушибом легких и переломом бедренной кости, стабилизированным внешним фиксатором, на 3-й день после травмы в гематоме в зоне перелома выявлено повышение количества нейтрофилов и концентрации провоспалительного цитокина IL-6 на фоне значительного снижения количества макрофагов [34]. Через 35 дней у животных с сочетанной травмой определялась меньшая механическая прочность и выраженность периостальной костной мозоли в области перелома, чем у животных с изолированным переломом бедренной кости [35]. Но, в последующем исследовании установлено, что снижение числа нейтрофилов крови введением анти-Ly-6G антител уменьшало воспалительную реакцию в легких, снижало количество нейтрофилов в гематоме в зоне перелома бедренной кости, но не вызвало какого-либо дополнительного существенного отрицательного влияния на костную регенерацию. То есть нейтрофилы не играют решающей роли в механизме влияния торакальной травмы на нарушение консолидации перелома [27]. Уменьшение вызванных ушибом легких негативных системных воспалительных эффектов инспирацией 100% кислорода [36] или введением регулятора активности остеобластов и остеокластов антагониста анафилатоксина C5aR [37] приводило к значительному повышению генерации костной ткани и механической прочности костной мозоли, формируемой в зоне перелома бедренной кости.

Одним из механизмов формирования системной воспалительной реакции является высвобождение в системный кровоток из разрушенных клеток кости и мягких тканей митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs), которые активируют через Toll-like рецепторы (TLR) полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины [38]. Сложные высокоэнергетические переломы длинных костей сопровождаются значительными повреждениями мягких тканей, что приводит к кумулятивному эффекту в отношении развития системного воспаления [39]. Так, у крыс с переломом большеберцовой кости, фиксированным интрамедуллярным штифтом, дополнительное повреждение мягких тканей голени и воспроизведение ушиба легких вызывало более выраженные нарушения репарации кости [40].

Таким образом, множественные повреждения тканей, ушиб легкого, шок и гипоксия при политравме определяют развитие системного воспалительного ответа, который нарушает на молекулярном и клеточном уровне местные иммунные реакции в зоне перелома в раннюю и наиболее уязвимую воспалительную фазу репарации кости, что негативно влияет на последующие процессы ангиогенеза и остеогенеза.

Влияние стратегий остеосинтеза на консолидацию переломов костей при политравме

Метод остеосинтеза и сроки его выполнения имеют решающее значение для консолидации перелома. Многочисленные исследования свидетельствуют, что при политравме ранний, в первые 24 часа после получения травмы, остеосинтез при переломах длинных костей и нестабильных переломах костей таза в соответствии с концепцией «немедленной тотальной помощи» (Early Total Care) производит противошоковый эффект, позволяет уменьшить частоту легочных и эмболических осложнений, сепсиса и полиорганной недостаточности [41, 42]. Ранний стабильный остеосинтез предотвращает дальнейшее повреждение отломками костей мягких тканей и прогрессирование местной и системной воспалительных реакций, создаёт оптимальные условия для репаративного остеогенеза и улучшает анатомо-функциональные результаты лечения перелома [4]. Направленность на максимально ранний остеосинтез, прежде всего, касается переломов бедренной кости, в большей степени снижающих мобильность больного.

Закрытый блокируемый интрамедуллярный остеосинтез признан «золотым» стандартом лечения диафизарных переломов длинных костей при политравме [6]. Ввиду малой травматичности и незначительной интраоперационной кровопотери блокируемый остеосинтез рекомендуют выполнять в первые дни после получения политравмы, не дожидаясь окончательной нормализации состояния пострадавшего. Значительная прочность фиксации с высоким антиротационным эффектом, позволяют осуществлять раннюю активизацию больного и восстановление функции конечности. При открытых переломах использование первичного интрамедуллярного остеосинтеза, особенно с рассверливанием костномозговой полости, остается спорным из-за потенциального риска распространения инфекции из раны по медуллярному каналу. Оценка результатов лечения открытых переломов большеберцовой кости II, IIIA и IIIB типов по классификации Gustilo-Anderson при множественной травме показала, что выполнение блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза в первые 24 ч после травмы сопровождается большей частотой местных инфекционных осложнений и несращения перелома, чем остеосинтез через 8-10 дней. Отсрочка остеосинтеза способствовала заживлению мягких тканей и предотвращала ухудшение кровоснабжения костных фрагментов после операции [43].

Открытая репозиция и остеосинтез пластинами являются факторами риска инфекционных осложнений и несращения переломов диафиза бедренной кости у пострадавших с сочетанной травмой [44]. Кроме того, метод травматичен и, следовательно, невыполним в раннем периоде политрав-

мы. Малоинвазивный наkostный остеосинтез из двух небольших разрезов вне зоны перелома является альтернативой интрамедуллярной фиксации. Но, при оскольчатых переломах, которые преобладают у пациентов с политравмой, пластины не позволяют добиться межфрагментарной компрессии. Сохраняющийся между отломками диастаз и длительные сроки консолидации оскольчатых диафизарных переломов приводят к устойчивым разрушениям пластин. При около- и внутрисуставных переломах использование пластин с угловой стабильностью позволяет выполнить точную репозицию, стабильно-функциональный остеосинтез, что обеспечивает хороший отдаленный результат. При открытых переломах данной локализации преимущества наkostного остеосинтеза перевешивают риски его осложнений [45].

Чрескостный остеосинтез малотравматичен, обеспечивает стабильную фиксацию отломков и раннее функциональное лечение, поэтому пропагандируется многими авторами при политравме. Данный метод оптимален для лечения многих оскольчатых и сегментарных переломов, огнестрельных и открытых переломов с обширным повреждением и дефектом тканей, местных инфекционных осложнений [4, 46, 47]. Одни авторы предпочтение отдают односторонним стержневым аппаратам внешней фиксации из-за простоты и быстроты их монтажа, обеспечения ими достаточного доступа для лечения ран и проведения реконструктивных операций [48]. Другие авторы считают, что моносторонняя фиксация не соответствует принципам стабильного остеосинтеза при политравме и доказывают преимущества, особенно при открытых переломах с дефектом кости, циркулярных систем: спице-стержневого аппарата Тейлора [47] или аппарата Илизарова [4, 49].

Недостатками чрескостного остеосинтеза считают необходимость постоянного врачебного контроля; сложность закрытой репозиции в аппарате при многооскольчатых, около- и внутрисуставных переломах; высокую частоту трансфиксационных контрактур смежных суставов, тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Первичная окончательная внешняя фиксация при политравме была фактором риска инфекционных осложнений при переломах большеберцовой [5] и несращения бедренной кости [50]. При этом сроки консолидации открытого перелома большеберцовой кости у пациентов с политравмой не различались при использовании внешней фиксации и интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза без рассверливания костномозговой полости [51].

Ранняя стабильная фиксация «основных» переломов костей, являясь операционной травмой, может провоцировать развитие опасных системных осложнений, то есть вызвать эффект «второго удара» («second hit»). Патологические механизмы феномена «второго удара» при политравме сложные и реализуются посредством

модуляции иммунного ответа, прогрессирования системной воспалительной реакции, коагулопатии и вызванного ими вторичного повреждения внутренних органов. Вероятность развития феномена «второго удара» при политравме существенно увеличивается при выполнении ранней длительной и травматичной операции внутреннего остеосинтеза. В связи с этим, для лечения переломов длинных трубчатых костей и костей таза у нестабильных и пограничных пациентов с политравмой применяется концепция «контроля скелетных повреждений» (Damage Control Orthopedics (DCO)), сутью которой является их программное этапное хирургическое лечение. В рамках данной концепции на первом этапе производится малотравматичный, быстро выполнимый чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации как составная часть противошоковых мероприятий и профилактики осложнений. На втором этапе, в сроки от 3-5 до 15 суток, после стабилизации состояния пациента аппараты демонтируются, и осуществляется внутренний стабильно-функциональный остеосинтез [1, 42]. Внешняя фиксация перелома считается вынужденной временной мерой у нестабильных больных, но может также остаться окончательным способом лечения. Однако, при длительных сроках внешней фиксации, нередко необходимых для консолидации сложных, в особенности открытых переломов III типа по классификации Gustilo-Anderson, отрицательные стороны чрескостного остеосинтеза выходят на первый план. Поэтому и при таких переломах рекомендуется двухэтапный метод лечения (Local Damage Control). Замену аппаратной фиксации на внутренний остеосинтез производят в сроки до 2-3 недель, до или после полного заживления раны и при отсутствии инфекционных осложнений [46, 49, 52].

Необходимость и сроки конверсии внешней аппаратной фиксации на погружной остеосинтез, а также влияние двухэтапной тактики лечения на процессы консолидации переломов при политравме продолжают дискутироваться.

Одни данные свидетельствуют о лучших результатах при выполнении конверсии остеосинтеза. При политравме с переломом бедренной кости следование тактике DCO с заменой на 4-7 сутки аппаратной фиксации на внутренний остеосинтез значительно уменьшало вероятность несращения [53] и сокращало средний срок консолидации перелома [54]. Переход на интрамедуллярный остеосинтез не являлся фактором риска несращения перелома бедренной кости [8] и в 91-97% случаев позволял достигнуть его консолидации в течение 6 месяцев [6, 55]. Напротив, при отказе от проведения конверсии на интрамедуллярный остеосинтез частота несращения перелома бедренной кости достигала 30-55% [50, 53]. Между тем, в эксперименте не доказано, что двухэтапный метод лечения способствует консолидации перелома. Так, у

крыс с переломом диафиза большеберцовой кости, фиксированным аппаратом внешней фиксации, переход к интрамедуллярному остеосинтезу на 7 сутки не повышал механическую прочность сформировавшейся через 60 суток костной мозоли [56].

По другим данным конверсия остеосинтеза отрицательно влияет на репарацию кости, особенно при сочетанной травме груди. В эксперименте у крыс с переломом диафиза бедренной кости при смене на 4-й день внешней аппаратной фиксации на интрамедуллярный остеосинтез через 40 и 47 дней отмечена значительно меньшая жесткость и больший объем хрящевого компонента костной мозоли, чем при лечении только внешней фиксацией. У крыс с дополнительным двусторонним ушибом легких, по сравнению с крысами с изолированным переломом бедренной кости, смена внешней аппаратной фиксации на интрамедуллярный остеосинтез становилась «вторым ударом» и повторно значимо повышала уровень маркера системного воспаления – сывороточного анафилатоксина С5а через 6 часов после замены фиксатора. Реактивация системного воспалительного ответа у крыс с сочетанной травмой груди приводила к более выраженным нарушениям формирования костной мозоли в месте перелома бедренной кости [57]. Однако клинические данные показывают, что при политравме с тяжелой травмой груди тактика DCO в отношении диафизарных переломов длинных костей с конверсией на внутренний остеосинтез на 10-25 суток безопасна и сопровождается низкой частотой несращения (7,3%) [58].

Возможность проникновения инфекции в костномозговой канал по проходящим через него чрескостным элементам аппарата увеличивает вероятность развития инфекционных осложнений при переходе на интрамедуллярный остеосинтез [5]. Нагноение ран в области спиц и стержней аппарата может и вовсе не позволить выполнить в дальнейшем стабильно-функциональный погружной остеосинтез.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что отсрочка конверсии внешней фиксации на интрамедуллярный остеосинтез замедляет консолидацию перелома и повышает частоту инфекционных осложнений [59]. Так, в эксперименте у крыс с переломом большеберцовой кости более высокая минерализация и механическая прочность костной мозоли на 60-й день отмечена при ранней (через 7 дней) смене внешней фиксации на интрамедуллярный остеосинтез, чем при поздней конверсии (через 14 и 30 дней) [60].

Заключение

1. При политравме более часто, чем при изолированной травме происходит замедление консолидации и несращение переломов костей конечностей.

2. Частота инфекционных осложнений и нарушений консолидации переломов костей при политравме увеличивается с повышением степени тяжести повреждения кости по классификации АО/ASIF и мягких тканей при открытом переломе по классификации Gustilo-Anderson.

3. Множественные повреждения, в особенности тяжелые повреждения мягких тканей и ушиб легких, шок и гипоксия определяют развитие системного воспалительного ответа, который влияет на местные иммунные реакции в зоне перелома в раннюю воспалительную фазу репарации кости и нарушает последующие процессы ангиогенеза и остеогенеза.

4. Ранний стабильно-функциональный остеосинтез при политравме производит противошоковый эффект, снижает частоту системных осложнений, создаёт оптимальные условия для репарации кости и улучшает анатомо-функциональные результаты лечения переломов. Предпочтение имеют малоинвазивные методики остеосинтеза: чрескостный, блокируемый интрамедуллярный, миниинвазивный накостный. Данные методы не усугубляют тяжесть состояния пострадавшего и могут применяться на реанимационном этапе лечения.

5. Тактика этапного лечения Damage Control Orthopedics с конверсией внешней аппаратной фиксации на погружной остеосинтез позволяет минимизировать проявления «второго удара» у пограничных и нестабильных пациентов, оптимальна при лечении многооскольчатых и открытых переломов с обширными дефектами кости и мягких тканей. Но, риск инфекционных осложнений и несращения перелома повышается при увеличении продолжительности лечения в аппарате внешней фиксации.

Снижению частоты несращения переломов костей при политравме могут способствовать:

- дальнейшее исследование на молекулярном и клеточном уровне воздействия различных сочетаний повреждений, шока и системных иммунных реакций на ранние процессы остеогенеза и ангиогенеза,
- оптимизация тактики лечения с учетом факторов риска нарушения костной репарации при тяжелых сочетанных травмах,
- уточнение оптимальных сроков смены аппаратной фиксации на окончательный погружной остеосинтез при применении стратегии Damage Control Orthopedics.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pfeifer R., Pape H.C. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients. *Chirurg.* 2016; 87(2): 165-175. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0.
2. Соколов В.А. *Множественные и сочетанные травмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 512 с. [Sokolov V.A. *Mnozhestvennye i sochetannyye travmy*. M.: GEOTAR-Media, 2006. 512 p. (In Russ.).]
3. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В. и др.

- Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы. *Политравма*. 2014; 1: 15-28. [Bondarenko A.V. Gerasimova O.A. Lukyanov V.V. Timofeev V.V. Kruglykhin I.V. Composition, structure of injuries, mortality and features of rendering assistance for patients during treatment of polytrauma. *Polytrauma*. 2014; 1: 15-28. (In Russ., English abstract)].
4. Назаров Х.Н., Линник С.А., Мусоев Д.С., Мирзоев Р.Р. Частота, профилактика и лечение ложных суставов у пострадавших с сочетанными и множественными травмами нижних конечностей. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2016; 4: 63-69. [Nazarov Kh.N., Linnik S.A., Musoev D.S., Mirzoev R.R. Chastota, profilaktika i lechenie lozhnykh sustavov u postradavshikh s sochetannymi i mnozhestvennymi travmami nizhnikh konechnostey. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana*. 2016; 4: 63-69. (In Russ.)].
5. Metsemakers W.J., Handojo K., Reynders P., Sermon A., Vanderschot P., Nijs S. Individual risk factors for deep infection and compromised fracture healing after intramedullary nailing of tibial shaft fractures: a single centre experience of 480 patients. *Injury*. 2015; 46(4): 740-745. DOI: 10.1016/j.injury.2014.12.018.
6. Šmejkal K., Lochman P., Trlica J., Novotný P., Šimek J., Dědek T. Impaired healing after surgery for femoral fractures. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*. 2015; 82(5): 358-363.
7. Märdian S., Rau D., Schwabe P., Tsitsilonis S., Simon P. Operative therapy of fractures of the distal femur. Predictive factors for a complicated course. *Orthopade*. 2016; 45(1): 32-37. DOI: 10.1007/s00132-015-3200-2.
8. Metsemakers W.J., Roels N., Belmans A., Reynders P., Nijs S. Risk factors for nonunion after intramedullary nailing of femoral shaft fractures: Remaining controversies. *Injury*. 2015; 46(8): 1601-1607. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.007.
9. Chua W., Murphy D., Siow W., Kagda F., Thambiah J. Epidemiological analysis of outcomes in 323 open tibial diaphyseal fractures: a nine-year experience. *Singapore Med. J.* 2012; 53(6): 385-389.
10. Banerjee M., Bouillon B., Shafizadeh S., Paffrath T., Lefering R., Wafaisade A. Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients. *Injury*. 2013; 44(8): 1015-1021. DOI: 10.1016/j.injury.2012.12.007.
11. Court-Brown C.M., Bugler K.E., Clement N.D., Duckworth A.D., McQueen M.M. The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review. *Injury*. 2012; 43(6): 891-897. DOI: 10.1016/j.injury.2011.12.007.
12. Дулаев А.К., Цед А.Н., Бобрин М.И. и др. Применение интрамедуллярного блокированного остеосинтеза у пострадавших с открытыми переломами голени и бедра при сочетанных повреждениях. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171(4): 49-54. [Dulaev A.K., Tsed A.N., Bobrin M.I., Refitsky Yu.V., Khodin A.I., Dzhusoev I.G., Chikin A.E. Application of intramedullary blocked osteosynthesis for treatment of patients with open fractures of the shin and femur in combined injuries. *Journal of Surgery named after I.I. Grekov*. 2012; 171(4): 49-54. (In Russ., English abstract)].
13. Chen A.T., Vallier H.A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: Epidemiology, complications, and unplanned procedures. *Injury*. 2016; 47(3): 742-747. DOI: 10.1016/j.injury.2015.12.013.
14. Hoff P., Gaber T., Strehl C., Schmidt-Bleek K., Lang A., Huscher D., Burmester G.R., Schmidmaier G., Perka C., Duda G.N., Buttgerit F. Immunological characterization of the early human fracture hematoma. *Immunol. Res.* 2016; 64(5-6): 1195-1206.
15. Horst K., Eschbach D., Pfeifer R., Hübenthal S., Sassen M., Steinfeldt T., Wulf H., Ruchholtz S., Pape H.C., Hildebrand F. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 126060. DOI: 10.1155/2015/126060.
16. Ghiasi M.S., Chen J., Vaziri A., Rodriguez E.K., Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Rep.* 2017; 6: 87-100. DOI: 10.1016/j.bonr.2017.03.002.
17. Hildebrand F., van Griensven M., Huber-Lang M., Flohe S.B., Andruszkow H., Marzi I., Pape H.C. Is there an impact of concomitant injuries and timing of fixation of major fractures on fracture healing? A focused review of clinical and experimental evidence. *J. Orthop. Trauma*. 2016; 30(3): 104-112. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000489.
18. Bumann M., Henke T., Gerngross H., Claes L., Augat P. Influence of haemorrhagic shock on fracture healing. *Langenbecks Arch. Surg.* 2003; 388(5): 331-338.
19. Lu C., Saless N., Wang X., Sinha A., Decker S., Kazakia G., Hou H., Williams B., Swartz H.M., Hunt T.K., Miclau T., Marcucio R.S. The role of oxygen during fracture healing. *Bone*. 2013; 52(1): 220-229. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.037.
20. Грубер Н.М., Валеев Е.К., Шульман А.А., Яфарова Г.Г. Патогенетические механизмы репаративного остеогенеза при сочетанной травме. *Практическая медицина*. 2016; 1(4): 79-81. [Gruber N.M., Valeev E.K., Shul'man A.A., Yafarova G.G. Pathogenetic mechanisms of reparative osteogenesis after combined trauma. *Practical medicine*. 2016; 1(4): 79-81. (In Russ., English abstract)].
21. Neunaber C., Yesilkaya P., Pütz C., Krettek C., Hildebrand F. Differentiation of osteoprogenitor cells is affected by trauma-haemorrhage. *Injury*. 2013; 44(10): 1279-1284. DOI: 10.1016/j.injury.2013.05.011.
22. Starr A.J., Welch R.D., Eastridge B.J., Pierce W., Zhang H. The effect of hemorrhagic shock in a caprine tibial fracture model. *J. Orthop. Trauma*. 2002; 16(4): 250-256.
23. Lucas T.S., Bab I.A., Lian J.B., Stein G.S., Jazrawi L., Majeska R.J., Attar-Namdar M., Einhorn T.A. Stimulation of systemic bone formation induced by experimental blood loss. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; (340): 267-275.
24. Bastian O.W., Kuijjer A., Koenderman L., Stellato R.K., van Solinge W.W., Leenen L.P., Blokhuis T.J. Impaired bone healing in multitrauma patients is associated with altered leukocyte kinetics after major trauma. *J. Inflamm. Res.* 2016; 18(9): 69-78. DOI: 10.2147/JIR.S101064.
25. Sandberg O.H., Tättning L., Bernhardsson M.E., Aspenberg P. Temporal role of macrophages in cancellous bone healing. *Bone*. 2017; 101: 129-133. DOI: 10.1016/j.bone.2017.04.004.
26. Reinke S., Geissler S., Taylor W.R., Schmidt-Bleek K., Juelke K., Schwachmeyer V., Dahne M., Hartwig T., Akyüz L., Meisel C., Unterwalder N., Singh N.B., Reinke P., Haas N.P., Volk H.D., Duda G.N. Terminally differentiated CD8+ T cells negatively affect bone regeneration in humans. *Sci Transl. Med.* 2013; 5(177): 177ra36. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004754.
27. Kovtun A., Bergdolt S., Wiegner R., Radermacher P., Huber-Lang M., Ignatius A. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing. *Eur. Cell. Mater.* 2016; (32): 152-162.
28. Lichte P., Kobbe P., Pfeifer R., Campbell G.C., Beckmann

- R., Tohidnezhad M., Bergmann C., Kadyrov M., Fischer H., Glüer C.C., Hildebrand F., Pape H.C., Pufe T. Impaired fracture healing after hemorrhagic shock. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 132451. DOI: 10.1155/2015/132451.
29. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л. и др. Состояние системы глутатиона внутренних органов в условиях множественной скелетной травмы в эксперименте. Фундаментальные исследования. 2014; (10-1): 32-36. [Bocharov S.N., Kulinskiy V.I., Lebed' M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Bahtairova V.I., Bulavinceva O.A., Egorova I.Je., Kolesnichenko L.S., Leonova Z.A., Suslova A.I., Jas'ko M.V., Lepehova S.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. Glutathione system of internal organs in the presence of multiple skeletal trauma in experiment. Fundamental research. 2014; (10-1): 32-36. (In Russ., English abstract)].
30. Ilyas A., Odatsu T., Shah A., Monte F., Kim H.K., Kramer P., Aswath P.B., Varanasi V.G. Amorphous silica: a new antioxidant role for rapid critical-sized bone defect healing. *Adv. Healthc. Mater.* 2016; 5(17): 2199-2213. DOI: 10.1002/adhm.201600203.
31. Binder H., Eipeldauer S., Gregori M., Höchtl-Lee L., Thomas A., Tiefenboeck T.M., Hajdu S., Sarahrudi K. The difference between growth factor expression after single and multiple fractures: preliminary results in human fracture healing. *Dis. Markers.* 2015; 2015: 203136. DOI: 10.1155/2015/203136.
32. Seitz D.H., Perl M., Liener U.C., Tauchmann B., Braumüller S.T., Brückner U.B., Gebhard F., Knöferl M.W. Inflammatory alterations in a novel combination model of blunt chest trauma and hemorrhagic shock. *J. Trauma.* 2011; 70(1): 189-196. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d7693c.
33. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S., Denk S., Klohs B., Stahel P.F., Gebhard F., Huber-Lang M.S., Perl M. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or "double-hit" injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74(2): 489-498. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f1b.
34. Recknagel S., Bindl R., Brochhausen C., Göckelmann M., Wehner T., Schoengraf P., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74(2): 531-537. DOI: 10.1097/TA.0b013e318278956d.
35. Recknagel S., Bindl R., Kurz J., Wehner T., Ehrnthaller C., Knöferl M.W., Gebhard F., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Experimental blunt chest trauma impairs fracture healing in rats. *J. Orthop. Res.* 2011; 29(5): 734-739. DOI: 10.1002/jor.21299.
36. Kemmler J., Bindl R., McCook O., Wagner F., Gröger M., Wagner K., Scheuerle A., Radermacher P., Ignatius A. Exposure to 100% oxygen abolishes the impairment of fracture healing after thoracic trauma. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131194. DOI: 10.1371/journal.pone.0131194.
37. Recknagel S., Bindl R., Kurz J., Wehner T., Schoengraf P., Ehrnthaller C., Qu H., Gebhard F., Huber-Lang M., Lambris J.D., Claes L., Ignatius A. C5aR-antagonist significantly reduces the deleterious effect of a blunt chest trauma on fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2012; 30(4): 581-586. DOI: 10.1002/jor.21561.
38. Gan L., Chen X., Sun T., Li Q., Zhang R., Zhang J., Zhong J. Significance of serum mtDNA concentration in lung injury induced by hip fracture. *Shock.* 2015; 44(1): 52-57. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000366.
39. Kobbe P., Vodovotz Y., Kaczorowski D.J., Billiar T.R., Pape H.C. The role of fracture-associated soft tissue injury in the induction of systemic inflammation and remote organ dysfunction after bilateral femur fracture. *J. Orthop. Trauma.* 2008; 22(6): 385-390. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318175dd88.
40. Claes L., Ignatius A., Lechner R., Gebhard F., Kraus M., Baumgärtel S., Recknagel S., Krischak G.D. The effect of both a thoracic trauma and a soft-tissue trauma on fracture healing in a rat model. *Acta Orthop.* 2011; 82(2): 223-227. DOI: 10.3109/17453674.2011.570677.
41. Vallier H.A., Super D.M., Moore T.A., Wilber J.H. Do patients with multiple system injury benefit from early fixation of unstable axial fractures? The effects of timing of surgery on initial hospital course. *J. Orthop. Trauma.* 2013; 27(7): 405-412. DOI: 10.1097/BOT.0b013e3182820eba.
42. Nicola R. Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthop.* 2013; 2013: 329452. DOI: 10.1155/2013/329452.
43. Stanisław B.W., Bogusław G.E. Management of open fractures of the tibial shaft in multiple trauma. *Indian J. Orthop.* 2008; 42(4): 395-400. DOI: 10.4103/0019-5413.43378.
44. Rodriguez-Merchan E.C., Moraleda L., Gomez-Cardero P. Injuries associated with femoral shaft fractures with special emphasis on occult injuries. *Arch. Bone Jt. Surg.* 2013; 1(2): 59-63.
45. Kim J.W., Oh C.W., Jung W.J., Kim J.S. Minimally invasive plate osteosynthesis for open fractures of the proximal tibia. *Clin. Orthop. Surg.* 2012; 4(4): 313-320. DOI: 10.4055/cios.2012.4.4.313.
46. Лернер А.А., Фоменко М.В., Ротем Д. и др. Orthopaedic damage control при лечении тяжелых боевых повреждений конечностей. *Политравма.* 2015; 1: 42-47. [Lerner A.A., Fomenko M.V., Rotem D., Pikkel I., Yulish M., Salamon T. Damage control orthopedics for treatment of severe combat injuries to the limbs. *Polytrauma.* 2015; 1: 42-47. (In Russ., English abstract)].
47. Sala F., Elbatrawy Y., Thabet A.M., Zayed M., Capitani D. Taylor spatial frame fixation in patients with multiple traumatic injuries: study of 57 long-bone fractures. *J. Orthop. Trauma.* 2013; 27(8): 442-450. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31827cda11.
48. Сироджов К.Х., Холлов Д.И., Каримов К.К. Оптимизация лечения открытых переломов бедра у больных с политравмой на основе системного подхода. *Практическая медицина.* 2015; 5: 145-148. [Sirodzhov K.Kh., Kholov D.I., Karimov K.K. Optimization of treatment of open fractures of the hip in patients with polytrauma based on the systematic approach. *Practical medicine.* 2015; 5: 145-148. (In Russ., English abstract)].
49. Самусенко Д.В., Карасев А.Г., Мартель И.И. и др. Метод Илизарова в этапном лечении пострадавших с сочетанной травмой и множественными переломами. *Политравма.* 2014; 1: 44-49. [Samusenko D.V., Karasev A.G., Martel' I.I., Shvedov V.V., Boychuk S.P. Ilizarov technique in staged management of patients with concomitant injuries and multiple fractures. *Polytrauma.* 2014; 1: 44-49. (In Russ., English abstract)].
50. Kazakos K.J., Verettas D.J., Tilkeridis K., Galanis V.G., Xarchas K.C., Dimitrakopoulou A. External fixation of femoral fractures in multiply injured intensive care unit patients. *Acta Orthop. Belg.* 2006; 72(1): 39-43.
51. Esan O., Ikem I.C., Oginni L.M., Esan O.T. Comparison of unreamed interlocking nail and external fixation in open tibia shaft fracture management. *West. Afr. J. Med.* 2014; 33(1): 16-20.
52. Aslan A., Uysal E., Ozmeriç A. A staged surgical treatment outcome of type 3 open tibial fractures. *ISRN Orthop.* 2014; 2014: 721041. DOI: 10.1155/2014/721041.
53. Bedes L., Bonnevalle P., Ehlinger M., Bertin R., Vandenbusch E., Piétu G. External fixation of distal femoral fractures in

adults' multicentre retrospective study of 43 patients. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2014; 100(8): 867-872. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.07.024.

54. Lavini F., Carità E., Dall'oca C., Bortolazzi R., Gioia G., Bonometto L., Sandri A., Bartolozzi P. Internal femoral osteosynthesis after external fixation in multiple-trauma patients. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2007; 2(1): 35-38. DOI: 10.1007/s11751-007-0012-x.

55. Nowotarski P.J., Turen C.H., Brumback R.J., Scarboro J.M. Conversion of external fixation to intramedullary nailing for fractures of the shaft of the femur in multiply injured patients. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2000; 82(6): 781-788.

56. Sigurdson U., Reikeras O., Utvag S.E. Conversion of external fixation to definitive intramedullary nailing in experimental tibial fractures. *J. Invest. Surg.* 2010; 23(3): 142-148. DOI: 10.3109/08941930903564118.

57. Recknagel S., Bindl R., Wehner T., Göckelmann M., Wehrle E., Gebhard F., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Conversion from external fixator to intramedullary nail causes a second hit and

impairs fracture healing in a severe trauma model. *J. Orthop. Res.* 2013; 31(3): 465-471. DOI: 10.1002/jor.22242.

58. Xia P.G., Cai X.H., Huang J.F., Xu F., Liu X.M., Wang Q. Retrospective study on staged treatment of long bone shaft fractures with severe thoracic trauma. *Zhongguo Gu Shang.* 2011; 4(8): 684-686.

59. Roussignol X., Sigonney G., Potage D., Etienne M., Duparc F., Dujardin F. Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: risk factors for union and infection. A 55 case series. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015; 101(1): 89-92. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.10.017.

60. Sigurdson U., Reikeras O., Utvag S.E. The effect of timing of conversion from external fixation to secondary intramedullary nailing in experimental tibial fractures. *J. Orthop. Res.* 2011; 29(1): 126-130. DOI: 10.1002/jor.21182.

Поступила / Received 06.10.2017
Принята в печать / Accepted 30.11.2017

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

Контактная информация: Селиверстов Павел Андреевич; тел.: +7 (960) 340-73-84; e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru; Россия, 410002, г. Саратов, ул. Лермонтова, д. 9, кв. 38.

Corresponding author: Pavel A. Seliverstov; tel.: +7 (960) 340-73-84; e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru; 9, Lermontova str., Saratov, Russia, 410002.

Л. А. ИВАНОВА, И. В. КОРОЛЬ, Ю. С. КОВАЛЕНКО, Е. А. КОКОВА, А. В. МЕЗИНОВА,
Я. А. ЛИПНИЦКАЯ

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТКИ С КЛАССИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки
специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Показать сложность диагностики и последствия влияния недостаточной заместительной гормональной терапии на прогноз пациентки с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, лабораторных, инструментальных данных и проводимого лечения на протяжении жизни пациентки с рождения до 23 лет.

Результаты. С момента установления диагноза наблюдались частые смены периодов декомпенсации и компенсации, что привело к развитию центрального и периферического аденоматоза – гиперплазии надпочечников, микроаденомы гипофиза, развития синдрома поликистозных яичников.

Заключение. На примере данной больной показана важность компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) на всех этапах онтогенеза для предотвращения развития осложнений.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром поликистозных яичников.

Для цитирования: Иванова Л.А., Король И.В., Коваленко Ю.С. и др. Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим синдромом врожденной дисфункции коры надпочечников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 177-183. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-177-183

For citation: Ivanova L.A., Korol I.V., Kovalenko Yu.S., Kokova E.A., Mezinova A.E., Lipnickaya Y.A. Development of polycystic ovary syndrome in a patient suffering from classic congenital adrenal cortical hyperplasia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(6): 177-183. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-177-183

L. A. IVANOVA, I. V. KOROL, YU. S. KOVALENKO, E. A. KOKOVA, A. V. MEZINOVA, Y.A. LIPNICKAYA

DEVELOPMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN A PATIENT SUFFERING FROM CLASSIC
CONGENITAL ADRENAL CORTICAL HYPERPLASIA

Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists
FSBEI HE KSMU of the Ministry of Health of Russia, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the complexity of the diagnosis and the consequences of the effect of insufficient hormone replacement therapy on the prognosis of the patient with the viril form of congenital adrenal cortical hyperplasia.

Materials and methods. A retrospective analysis of anamnestic data, the course of the disease, laboratory and instrumental data and ongoing treatment throughout the life of the patient from birth to 23 years was carried out.

Results. Since the diagnosis was established, frequent changes in periods of decompensation and compensation were observed, which led to the development of central and peripheral adenomatosis – adrenal hyperplasia, pituitary microadenoma, development of the polycystic ovary syndrome.

Conclusion. This case shows the importance of compensation for congenital adrenal cortical hyperplasia at all stages of ontogenesis to prevent the development of complications.

Keywords: congenital adrenal cortical hyperplasia, polycystic ovary syndrome

Введение

ВДКН – это аутосомно-рецессивное заболевание, с одинаковой частотой встречающееся среди

мальчиков и девочек. В Европейской популяции частота ВДКН достаточно высока и составляет 1-2,5:10000 новорожденных. Общепопуляционная

частота колеблется от 0,3 до 1 %. В подавляющем числе случаев выявляется дефицит фермента 21-гидроксилазы, который встречается с частотой 1:14000 новорожденных, а в Российской Федерации 1:9500. Диагностика этого заболевания важна с первой недели жизни ребенка. Другие формы ВДКН встречаются редко: дефект STAR, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы, 3 β -ГСД, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы [1].

Несвоевременность диагностики и отсутствие заместительной гормональной терапии на раннем этапе значительно ухудшают прогноз заболевания. В развитых странах проводится неонатальный скрининг на дефицит белка 21-гидроксилазы с помощью определения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) в крови, взятой из пятки новорожденного [2, 3].

Недостаточность 21-гидроксилазы протекает в двух клинических формах: классической (вирильной и сольтеряющей) и неклассической. Вирильные формы условно подразделяют на врожденные и «мягкие» (поздние). Врожденные формы сопровождаются признаками гермафродитизма и диагностируются уже при рождении. Гораздо труднее диагностировать поздние и особенно латентные формы ВДКН. Вирильная форма синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы, что вызывает гиперпродукцию (17-ОП). Нередко при пубертатной форме ВДКН развивается синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [4]. В данном случае дефицит 21-гидроксилазы и отсутствие компенсации недостатка кортизола усиливает синтез андрогенов. Развивается надпочечниковая гиперандрогения, в результате которой подавляется фолликулогенез, овуляция и развивается СПКЯ. К надпочечниковой андрогении присоединяется овариальная гиперандрогения, которая имеет вторичный характер, и развивается смешанная форма заболевания [4]. Дифференциальная диагностика ВДКН и СПКЯ достаточно сложна в связи с идентичностью жалоб и клинической симптоматики [5]. Актуальность изучения ВДКН и СПКЯ определяется нарушением менструальной функции в сочетании с гирсутизмом, невынашиванием беременности и бесплодием, метаболическими нарушениями, что оказывает существенное влияние на качество жизни женщин.

Цель исследования: показать сложность диагностики и последствия влияния недостаточной заместительной гормональной терапии на прогноз пациентки с вирильной формой ВДКН.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, лабораторных, инструментальных данных и проводимого лечения на протяжении жизни пациентки с рождения до 23 лет.

Результаты и обсуждение

Пациентка Э., 18 лет, в июле 2012 года обратилась на кафедру эндокринологии с жалобами на отсутствие менархе, головные боли, угревую сыпь, избыточный рост волос по телу, грубый голос.

Анамнез болезни

С рождения выявлена клииторомегалия. Также при рождении отмечен преходящий отек лица, парез кистей и стоп (связанный, по-видимому, с электролитными нарушениями). Матери было рекомендовано проконсультировать девочку у эндокринолога сразу после рождения, чего сделано не было. С 2 лет появилось оволосение половых органов (пубархе), ускорился рост (в 2 года костный возраст соответствовал 6-7 годам).

В 2 года 3 месяца выставлен диагноз: ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, вирильная (простая) форма. Девочка была госпитализирована в детское эндокринологическое отделение г. Краснодара. При обследовании: значительное повышение секреции 17-КС с мочой – 19 мкмоль/сутки (у детей до 3 лет норма до 3,5 мкмоль/сутки). Генетическое исследование подтвердило кариотип 46 XX, половой хроматин 18%, что также позволило подтвердить ВДКН. При осмотре гинекологом выявлены развитие наружных половых органов по интерсексуальному типу: пенисообразный клитор, уrogenитальный синус, единичные темные волосы на лобке, гипоплазия матки, что соответствовало 2-3 степени вирилизации по Прадеру. В ходе пробы с дексаметазоном 4 мг в сутки выявлено, что изначально повышенная секреция 17-КС с мочой снизилась более чем на 50% от исходной. Это свидетельствовало в пользу надпочечниковой недостаточности и исключало наличие опухоли. Назначен преднизолон 5 мг/сутки.

В возрасте 2 лет 7 месяцев больная проходила обследование в Эндокринологическом научном центре Российской академии наук. Прежний диагноз был подтвержден: ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма. Степень вирилизации по Прадеру 2-3. Проведена проба с синактеном, которая позволила дифференцировать классическую и неклассическую формы ВДКН, в ходе которой был выявлен базальный уровень 17-ОП более 12,8 нг/мл (при возрастнo-половой норме 0,07-1,2 нг/мл), а через 60 минут после стимуляции синактеном 17-ОП превышал значение 12,8 нг/мл (при верхней границе нормы стимулированного 17-ОП 10 нг/мл). В ходе пробы общий тестостерон, как базальный, так и стимуляционный, составил 0,8 нмоль/л и 1,1 нмоль/л соответственно (верхняя граница нормы 0,42 нмоль/л). Было рекомендовано продолжить лечение глюкокортикоидами (ГКС) (преднизолон/гидрокортизон) и добавить минералокортикоиды (флоринеф 0,025 мг в сутки).

В 2 года 9 месяцев развился приступ, сопровождающийся рвотой, слабостью, потерей сознания.

ния, гипонатриемией без гиперкалиемии, ацетонемией, ошибочно расцененный как инфекционный гастроэнтерит. После выяснения факта наличия ВДКН в/в введение ГКС устранило приступ, который являлся эпизодом острой надпочечниковой недостаточности. В последующем подобные кризы повторялись 2-3 раза в год с 3 до 10 лет, начинались внезапно, рано утром. Больная госпитализировалась в отделение реанимации, где внутривенно вводились ГКС.

В 3 года 2 месяца девочка была повторно госпитализирована в Эндокринологический научный центр РАМН, где была проведена операция – феминизирующая пластика наружных гениталий (клиторэктомия) в один этап. Исследовались альдостерон, ренин, ангиотензин-1 плазмы: показатели были в пределах нормы. Было рекомендовано продолжить терапию ГКС и минералокортикоидами.

Гормональный статус

С момента установления диагноза было выявлено повышение 17-КС и 17-ОП с 2 до 3 лет, что говорило о декомпенсации ВДКН, а с 3 до 4 лет данные показатели были нормализованы – больная была компенсирована. С 7 до 9 лет также был период компенсации по уровням 17-КС и 17-ОП, а с 10 до 17 лет 17-ОП снова повышался, что говорило о декомпенсации ВДКН (таб. 1).

ФСГ был в норме в препубертатном периоде и 2010-2011 годах, но в 2005 году отмечалось его повышение. Выявлено повышение ЛГ в 2005 году и незначительное его снижение в 2011 году, а прогестерон и ПРЛ оставались в пределах нормы. Неоднократно повышался общий тестостерон до 1,39 нг/мл (верхняя граница нормы 1,3 нг/мл). С 2008 по 2010 год пациентка принимала Эстрожель, а с 2010 по 2012 год – Прогинову, но эффекта менархе получить не удалось. Однократно повышался эстрадиол выше 200,0 пг/мл в ноябре 2010 года. Остальные показатели в пределах нормы.

При интерпретации показателей гипофизарно-надпочечниковой системы выявлено, что АКТГ в 2000 году был нормальный, а в 2010 году отмечалось его повышение, что также подтверждает декомпенсацию ВДКН в возрасте 14 лет (таб. 1).

Инструментальные исследования

По данным УЗИ органов малого таза неоднократно отмечались гипоплазия матки и уменьшение объема яичников. К сожалению, УЗИ проводилось разными специалистами и на разных аппаратах. На УЗИ от 2010 и 2012 годов были даны только 2 размера яичников, в связи с чем объем посчитать не удалось. На фоне приема эстрогенов в 2010 году визуализировались единичные фолликулы. Для четкого отслеживания изменений

Таблица 1 / Table 1

Данные лабораторных исследований на фоне заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами

The data of laboratory studies against the background of replacement therapy with gluco- and mineralocorticoids

Дата	АКТГ	17-ОП, нг/мл	Заместительная терапия
09.1996 г.	-	>12,8	Преднизолон 5 мг/сут, Флоринеф 0,025 мг/сут
06.1997 г.	-	0,1	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
02.1998 г.	-	0,07	Преднизолон, 7,5 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
03.2000 г.	12,2 нмоль/л		Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
06.2003 г.	-	0,2	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
07.2004 г.	-	22,95	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
06.2005 г.	-	26,14	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
12.2008 г.	-	20,0 ↑	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,075 мг/сут
03.2010 г.	-	6,7	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
02.2010 г.	37,0 пг/мл	-	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
11.2010 г.	78,5 пг/мл	-	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
03.2012 г.	15,4 пг/мл	17,53	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,075 мг/сут
07.2012 г.	21,63 пг/мл	6,1	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут
07.2012 г.	85,45 пг/мл	более 20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,25 мг/сут
10.2012 г.	-	2,12 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
03.2013 г.	-	>20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
09.2013 г.	-	18,65 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
02.2016 г.	-	>20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,05 мг/сут
07.2016 г.	-	7,47 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут., Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,75 мг/сут

размеров матки мы рассчитали ее объем и сравнили с возрастными нормами. Было установлено, что матка всегда была резко уменьшена в объеме, несмотря на нормальные величины некоторых ее линейных размеров. При этом с возрастом ее объем увеличивался, за исключением 2011 года, что также может быть связано с проведением УЗИ разными специалистами (табл. 2).

ственностьотягощена по сердечно-сосудистой патологии и онкозаболеваниям со стороны матери.

Данные объективного осмотра

При осмотре установлено, что больная андрогенного телосложения (соотношение обхвата плеч к обхвату бедер составляет 1,1), несмотря на 4-х летний прием эстрогенов. Рост 160 см, вес 57,8 кг (ИМТ=22,5 кг/м²). Прогнозируемый рост ребенка

Таблица 2 / Table 2

УЗИ органов малого таза

Pelvic ultrasound

Год обследования	Матка	Правый яичник	Левый яичник
1996 г.	V=2,21 мл N	Не визуализируется	V=1,4 мл ↓
2005 г.	V=4,83 мл ↓	V= 1,7 мл ↓	V=2,3 мл ↓
2008 г.	Признаки гипоплазии (размеры не указаны)		
2010 г.	V=9,25 мл ↓	2,7×1,4 с несколькими фолликулами	2,8×1,5 с несколькими фолликулами
2011	V=8,33 мл ↓	V=1,5 мл ↓	V=1,1 мл ↓
Март 2012 г.	V=10,1 мл ↓	1,7×1,1 ↓	1,6×1,0 ↓
Июль 2012 г.	V=16,8 мл ↓	V=7,3 мл ↓	V=3,1 мл ↓
Октябрь 2012 г.	V=12,4 см ³ М-эхо – 4,7 мм	V=3,4 см ³ антральные фолликулы 3-4 мм по всему телу	V=4,1 см ³ с антральными фолликулами по всему телу

По данным УЗИ надпочечников выявлено не-однократное увеличение их размеров без объемных образований, что также свидетельствовало в пользу декомпенсации ВДКН. С 1997 года отмечена диффузная неоднородность их паренхимы, что указывало на развитие аденоматоза (табл. 3).

составляет 175 см. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Акне на лице, плечах, спине. Обильное оволосение рук и ног, единичные темные волосы вокруг ареол сосков, на спине, ягодицах. Белые стрии на передне-верхней поверхности бедер.

Таблица 3 / Table 3

Инструментальные исследования надпочечников

Instrumental methods of examination of adrenals

Год исследования	Результаты
1996 г.	Правый надпочечник не увеличен, левый надпочечник незначительно увеличен – 1,9×0,7 см
1997 г.	Признаки увеличения обоих надпочечников
2005 г.	Патологии не обнаружено
2012 г.	Признаки диффузного увеличения надпочечников (КТ)

Патологии щитовидной железы никогда не обнаруживалось.

Анамнез жизни

Родилась от первой беременности, протекавшей без осложнений, в срок ростом 54 см и весом 3500 г. Развивалась, опережая возрастные нормы (села в 6 месяцев, первые слова произнесла в 9 месяцев, ходить начала с 12 месяцев, в год разговаривала целыми предложениями). ОРВИ, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей отмечает 1 раз в год (на момент заболевания доза ГКС увеличивалась самостоятельно в 2-3 раза). Молочные железы увеличились в размерах (телархе) в 12 лет, на момент осмотра – М1.

Оба родителя являются гетероносителями дефекта гена 21 гидроксилазы (CYP21A2). Наслед-

Со стороны дыхательной системы патологии не выявлено. Сердечно-сосудистая система: тоны приглушены, ритмичные, ЧСС=74 удара в 1 минуту. Систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина-Эрба. АД в положении сидя 110/76 мм рт. ст., в положении стоя 93/70 мм рт. ст. Патологии щитовидной железы, пищеварительной и мочеполовой системы не обнаружено.

Данные первичного обращения на кафедру эндокринологии

При первичном обращении на кафедру эндокринологии в июле 2012 года получала кортеф 20 мг/сутки, кортинефф 0,1 мг/сутки, прогину по схеме. В гормональном статусе отмечено повышение 17-ОП (верхняя граница нормы 2,3 нг/мл), повышение кортизола (верхний диапазон нормы 600

Таблица 4 / Table 4

Магнитно-резонансная томография гипофиза

Magnetic resonance imaging of the pituitary gland

Дата исследования	Результаты
07.2012 г.	Размеры гипофиза – 4×11×12 мм, в левой доле участок округлой формы 4 мм в диаметре (микроаденома).

ммоль/л) и тестостерона (верхняя граница нормы 1,2 нг/мл). В биохимическом анализе крови была отмечена гиперурикемия, свидетельствующая о развитии метаболического синдрома, гиперпротеинемия вследствие активации белкового обмена, гипогликемия, связанная с гиперинсулинизмом.

На УЗИ органов малого таза в июле 2012 года отмечена гипоплазия матки и яичников (таб. 2).

Диагноз (июль 2012 года): ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма, некомпенсированная. Не исключен аденоматоз надпочечников и гипофиза. Не исключена дисплазия соединительной ткани (перегиб шейки желчного пузыря в нижней трети, плоскостопие).

Были назначены следующие исследования: МРТ гипофиза, КТ надпочечников, УЗИ гениталий, УЗИ сердца, электролиты крови (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфор, цинк), 17-ОП и АКТГ.

Было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме с прежними дозировками: кортеф 20 мг/сутки, кортинефф 0,1 мг/сутки, прогинова 1 таб/день

При повторном исследовании показатели 17-ОП и АКТГ крови вновь оказались повышены, что подтверждало декомпенсацию ВДКН. При исследовании электролитов крови отклонений от норм не было выявлено. Данные МРТ гипофиза без контраста представлены в таблице 4, КТ надпочечников в таблице 3.

Учитывая результаты исследований, была произведена коррекция медикаментозной терапии: отменен прием прогиновы, к лечению добавлен дексаметазон 0,25 мг (1/2 таблетки) в сутки, глюкокортикоидная активность которого в 30 раз превышает таковую у кортефа. Рекомендовано также продолжить прием кортефа 20 мг в сутки и корти-

неффа 0,1 мг в сутки под контролем АКТГ, 17-ОП крови. Настоятельно рекомендовано проведение УЗИ сердца для подтверждения дисплазии соединительной ткани.

Через месяц из-за отсутствия эффективно-сти доза дексаметазона была увеличена до 0,5 мг (1 таблетка) в сутки. В октябре пришла первая менструация на фоне нормального уровня 17-ОП (2,12 нг/мл), в ноябре пришла повторная менструация.

Осмотр 07.04.2016 года (в динамике)

Жалобы: беспокоят нерегулярные менструации – чередование опсоменореи и гиперполименореи, плохая переносимость физической нагрузки. Глюко- и минералокортикоиды принимает нерегулярно, в выходные дни переносит прием препаратов с 7:00 на 12:00-13:00. Отмечает значительное уменьшение роста волос на руках, но продолжается интенсивный рост на бедрах. У отца выявился сахарный диабет 2 типа.

ИМТ=19,8 кг/м² (похудела на 2 кг), АД сидя 103/62 мм рт. ст., стоя 92/75 мм рт. ст. Пульс 100 уд/мин. Данные УЗИ гениталий от 28.03.2016 г. представлены в таблице 5.

Диагноз (07.04.2016): ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы), классический вариант, вирильная форма, некомпенсированная. Олиго-опсоменорея, чередующаяся с гиперполименореей. Дисплазия соединительной ткани? Формирующийся синдром поликистозных яичников.

Рекомендовано увеличить дозу дексаметазона до 1,5 таблеток в сутки (0,75 мг), дозы кортефа и кортинеффа оставить прежними. Настоятельно рекомендовано принимать препараты ежедневно и в одни и те же часы.

Визит 03.08.2016 г.: принимала глюко- и минералокортикоиды ежедневно и в одни и те же часы.

Данные результатов обследования в динамике (26.07.2016): ТТГ – 3,75 МЕ/л, ПРЛ – 703,4 мкМЕ/мл, 17-ОП – 7,47 нг/мл – N, Витамин Д общий – 20,9 нг/мл, альбумин – 40,8 г/л, кальций – 2,34 ммоль/л, магний – 0,7 ммоль/л, фосфор – 1,11 ммоль/л, HbA1c – 5,4 %.

Данные УЗИ гениталий от 03.08.2016 г. представлены в таблице 5.

На МРТ гипофиза в июле 2016 г.: гипофиз имеет размеры 11×13×4 мм, микроаденомы нет. КТ надпочечников (спиральный томограф) в июле 2016 года: патологии не обнаружено.

Таблица 5 / Table 5

УЗИ гениталий Genital organs ultrasound

Дата исследования	Результаты	V=14 см ³	V=10,7 см ³
		Фолликулярный аппарат дифференцируется нечетко, в теле обоих яичников по 10 и более фолликулов размером 3-5 мм	
28.03.2016 (28-й день ОМЦ)	V=34,6 см ³ М-эхо – 3мм	V=3,79 см ³ Фолликулы до 7 мм, до 5 в срезе	V=4,62 см ³ Фолликулы до 8 мм, в срезе 5
03.08.2016 (3-й день ОМЦ)	V=27,6 см ³ Эндо метрий – 5 мм		

Эхо-КС: пролапс митрального клапана в полость левого предсердия 3 мм. Регургитация на клапане легочной артерии и митральном клапане.

Аденоматоз надпочечников и микроаденома гипофиза, синдром поликистозных яичников исчезли на фоне нормального уровня 17-ОП.

Диагноз (03.08.2016): ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы), классический вариант, вирильная форма, компенсированный. Дисплазия соединительной ткани. Неклассифицируемый фенотип. Относительный дефицит витамина Д.

Рекомендовано

Высокобелковая диета с большим содержанием молочных продуктов, сливочного масла, жареного яйца, хлеба. Прибавить в весе на 3 кг, кортеф, 10 мг – 1 таб. в 7:00 ч, ½ таб. в 16 ч и 21:00 ч, кортинефф, 0,1 мг – 1 таб. в 7:00 ч, дексаметазон, 0,5 мг – 1,5 таб. в 7:00; аквадетрим 3 капли в обед; магнерот 2 таб. 3 раза в день 1 месяц, по 2 таб. 2 раза в день второй месяц, по 2 таб. 1 раз в день третий месяц. Через 3 месяца исследовать 17-ОП, HbA_{1c}, 25(ОН)Д3, кальций, фосфор, магний, альбумин, ТТГ, ПРЛ, УЗИ гениталий на 2-й – 5-й день ОМЦ, УЗИ сердца с М-эхо. Настоятельно рекомендовано принимать глюко- и минералокортикоиды в одни и те же часы и без пропусков. Наблюдение участкового эндокринолога.

Обсуждение

Цель терапии вирильной формы ВДКН у детей – восполнение дефицита ГКС для предупреждения развития адреналовых кризов, подавление секреции надпочечниковых андрогенов, обеспечение нормального роста и развития скелета.

Сольтертящая форма ВДКН развивается в первые дни-месяцы после рождения ребенка, сопровождается рвотой, диареей (обезвоживанием – эксикозом), электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гипонатриемией, гипохлоремией), выраженной гипотонией с ортостатической гипотензией, потемнением кожи и слизистых, потерей массы тела и очень часто заканчивается летально еще в неонатальном периоде. Учитывая начало терапии глюко- и минералокортикоидами только с момента постановки диагноза в возрасте 2 лет, вероятность сольтертящей формы ВДКН практически невозможна. Повышение 17-ОП выше 12,8 нг/мл в ходе пробы с синактеном, нормальные показатели альдостерона, ренина, ангиотензина-1 в сыворотке крови также свидетельствовали в пользу классического варианта вирильной (простой) формы ВДКН. Кризы с 2,5 до 10 лет были обусловлены декомпенсацией ВДКН и являлись эпизодами острой надпочечниковой недостаточности. Причиной последних был нерегулярный прием ГКС.

Эффективность лечения заболевания оценивают по показателям 17-ОП, ДГЭА-С, тестостерона, АКТГ в сыворотке крови. Целевой уровень 17-ОП, по-видимому, должен быть в 2 раза выше

верхней границы нормы, так как при более низком уровне возможна передозировка ГКС, а при более высоком – нарушение репродуктивной функции и усиление андрогенизации. Случай с нашей пациенткой подтверждает эффективность нашего лечения. Критериями эффективности лечения ВДКН являются также скорость роста и костный возраст – избыток ГКС угнетает рост, а дефицит сначала приводит к усилению линейного роста, а затем к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста.

У нашей пациентки с момента установления диагноза наблюдались частые смены периодов декомпенсации и компенсации ВДКН. Было выявлено повышение 17-КС, 17-ОП с 2 до 3 лет, что говорило о декомпенсации заболевания, а в возрастные периоды с 3 до 4 лет и с 7 до 9 лет данные показатели были нормализованы, и больная была компенсирована. Напротив, весь период препубертата и пубертата имела место декомпенсация ВДКН, о чем свидетельствовал уровень 17-ОП, превышающий нормальные значения. При интерпретировании показателей гипофизарно-надпочечниковой системы выявлено, что АКТГ в 2000 году был нормальный, а в 2010 году отмечалось его повышение, что также подтверждает декомпенсацию ВДКН в возрасте 14 лет. Это можно объяснить наступлением пубертата, повышением потребности в ГКС и отсутствием адекватной коррекции дозы препаратов на фоне повышенных уровней 17-ОП. Высокие дозы ГКС в подростковом возрасте могут приводить к ожирению и задержке менархе и пубертата с сексуальным инфантилизмом. Неадекватно низкие дозы последних приводят к преждевременному половому созреванию, низкому росту. У больной имело место телархе в 12 лет, а менархе не наступало даже на фоне приема эстрогенов в течение двух лет.

Повышение АКТГ, гиперплазия надпочечников, микроаденома гипофиза подтвердили длительное отсутствие адекватной дозы ГКС и развитие центрального и периферического аденоматоза.

В марте 2016 года по данным УЗИ гениталий впервые было зафиксировано увеличение яичников в объеме более 10 см³ и наличие в теле обоих яичников по 10 и более фолликулов размером 3-5 мм и нарушение менструальной функции – олиго-опсоменорея, чередующаяся с гиперполименореей. Эти изменения свидетельствовали о формирующемся синдроме поликистозных яичников. Почему это произошло? Являлся ли главной причиной повышенный уровень 17-ОП? Но и ранее до 18 летнего возраста на фоне повышенных уровней 17-ОП этот синдром не развивался и яичники были гипоплазированные? Можно предположить, что прием дексаметазона подавил АКТГ и выработку андрогенов в надпочечниках. Это привело к относительному увеличению эстрогенов. Учитывая нерегулярный прием глюко- и минералокортикоидов, это способствовало колебаниям ЛГ и ФСГ

в гипофизе в сторону большего увеличения ЛГ и снижения ФСГ. Скорее всего, все эти изменения и явились причиной развития СПКЯ у данной больной. Требуются дополнительные исследования.

Учитывая, что по данным ЭХО-КС был выявлен пролапс митрального клапана I степени с митральной регургитацией I степени, перегиб шейки желчного пузыря в нижней трети, плоскостопие, симптомы вегетативной дисфункции, больной был выставлен диагноз – дисплазия соединительной ткани, неклассифицируемый фенотип. При данной патологии соединительной ткани необходима медикаментозная терапия (препараты магния, витамины В, С, Е), целью которой является нормализация синтеза и созревания коллагена и эластина, уменьшение степени развития диспластических процессов в сердце, нивелирование признаков вегетативной дисфункции.

Заключение

На примере данной больной показана важность компенсации ВДКН на всех этапах онтогенеза для предотвращения развития осложнений, в частности – острого гипокортицизма, низкого роста, усиления гиперпластических процессов в надпочечниках и гипофизе вплоть до опухолевого перерождения, формирования СПКЯ. После закрытия зон роста возможен перевод на синтетические аналоги ГКС (преднизолон), а в вечернее время может быть добавлен дексаметазон. Эстрогены могут быть добавлены к лечению ВДКН, если на фоне нормальных уровней 17-ОП не до-

стигнута удовлетворительная эстрогенизация девушки. Исходя из наблюдения за нашей больной, по-видимому, для поддержания стабильного гормонального и физического статуса необходимо рекомендовать уровень 17-ОП в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брук Ч.Г.Д., Линд Р., Браун С. *Руководство по детской эндокринологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352. [Bruc Ch.G.D., Lind P., Braun S. *A guide to pediatric endocrinology*. M.: GEOTAR-Media, 2009: 352. (In Russ.)].
2. Allen D.B., Hoffman G.L., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*. 1997; 130: 128-133.
3. White P.C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(9): 490-498.
4. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Рагимова З.Э., Герасимович М.Ю. *Синдром гиперандрогении в практике акушера гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 112. [Dobrochotova Yu.E., Dchobava E.M., Ragimova Z.E., Gerasimovich M.Yu. *Syndrome of hyperandrogenism in the practice of obstetrician of gynecologist, dermatologist and endocrinologist: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy*. M.: GEOTAR-Media, 2009: 112. (In Russ.)].
5. Rotterdam ESHRE/ARSM – sponsored consensus workshop group. *Hum. Reprod*. 2004; 19(1): 41-47.

Поступила / Received 08.09.2017

Принята в печать / Accepted 10.10.2017

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

Контактная информация: Король Инна Владимировна; тел.: +7 (918) 414-44-19, +78612521744; e-mail: endocrinkgmu@mail.ru; innakorol1@mail.ru; Россия, 350042, г. Краснодар, ул. Шаляпина, д. 24.

Corresponding author: Inna V. Korol; тел.: +7 (918) 414-44-19, +7(861) 252-17-44; e-mail: endocrinkgmu@mail.ru; innakorol1@mail.ru; 24, Schalyapina str., Krasnodar, Russia, 350042.

А. Н. ЛИЩЕНКО, Н. В. БОСАК

ПРОФЕССОР ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ КОПТЕЛЬЦЕВ – ОСНОВОПОЛОЖНИК КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА КУБАНИ (к 100-летию со дня рождения)

Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения
Краснодарская городская клиническая больница
скорой медицинской помощи, ул. 40-летия Победы, 14, Краснодар, Россия, 350042.

АННОТАЦИЯ

Было создано отделение сердечно-сосудистой хирургии, которое выполняло функции кардиохирургического центра Кубани. Хирургическое лечение врождённых и приобретённых пороков сердца началось в Краснодаре в 1959 году. Операции выполнялись под эндотрахеальным ингаляционным наркозом без аппаратов искусственного кровообращения в условиях гипотермии. В течение первых 16 лет выполнено свыше 600 операций. Использовался правосторонний торакотомный доступ к митральному клапану через расслоенную межпредсердную перегородку. Внедрена в клиническую практику пальцевая и инструментальная чрезушковая комиссуротомия. В 1969 году опыт хирургической работы В.В. Коптельцев обобщил в докторской диссертации «Хирургическое лечение больных митральным стенозом».

Ключевые слова: профессор В.В. Коптельцев, операции на сердце, комиссуротомия, стеноз митрального клапана

Для цитирования: Лищенко А.Н., Босак Н.В. Профессор Василий Васильевич Коптельцев – основоположник кардиохирургической службы на Кубани (к 100-летию со дня рождения). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 184-187. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-184-187

For quotation: Lischenko A.N., Bosak N.V. Professor Vasily Vasilyevich Kopteltsev – the founder of the cardiac surgery service in Kuban (to the 100th anniversary of the birthday). *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2017; 24(6): 184-187. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-184-187

A. N. LISCHENKO, N. V. BOSAK

PROFESSOR VASILY VASILYEVICH KOPTELTSEV –
THE FOUNDER OF THE CARDIAC SURGERY SERVICE IN KUBAN
(to the 100th anniversary of the birthday)

*Municipal Budgetary Healthcare Institution Krasnodar City Clinical Emergency Hospital,
14, 40 Let Pobedy str., Krasnodar, Russia, 350042.*

ABSTRACT

A department of cardiovascular surgery was created, which performed the functions of the cardiosurgical center of the Kuban. Surgical treatment of congenital and acquired heart diseases began in Krasnodar in 1959. The surgeries were performed under endotracheal inhalation anesthesia without an artificial circulatory system under hypothermia. Over the first 16 years, more than 600 surgeries were performed. Right-sided thoracotomy access to the mitral valve was used through a stratified interatrial septum. Finger and instrumental commissurotomy through the heart's auricle were introduced into clinical practice. In 1969, V. V. Kopteltsev summarized the experience of surgical work in his doctoral dissertation "Surgical treatment of patients with mitral stenosis".

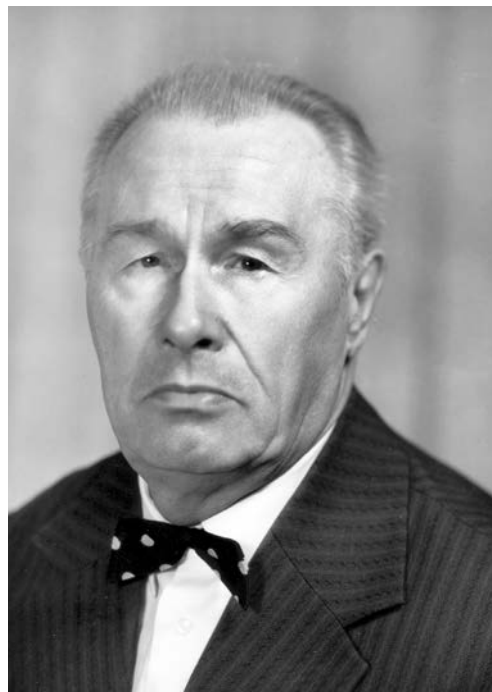
Keywords: Professor V.V. Kopteltsev, cardiac surgeries, commissurotomy, mitral stenosis

Поразительные успехи современной кардиохирургии, базирующиеся на апробированных методах лечения и большом количестве высокоточной аппаратуры, невольно наталкивают на размышление как это было раньше. Как это было на заре становления службы, когда успех операции

зависел целиком от искусства и интуиции хирурга. В каждой стране и в каждом регионе находились энтузиасты из среды общих хирургов, осваивавшие и развивавшие операции на сердце. К страстным поклонникам кардиохирургии относится профессор В.В. Коптельцев, который родился

13 декабря 1917 года в г. Туле в семье рабочего оружейного завода. После смерти отца в 1920 г. он прожил тернистую, но творческую жизнь. Его воспитанием занималась мать Анна Тимофеевна Коптельцева, которая отдала его в школу лишь в 1925 г. в возрасте 7 лет 8 месяцев и сразу во 2 класс. В сентябре 1931 года после окончания 7 класса он поступил в фабрично-заводское училище (ФЗУ) при Тульском оружейном заводе, которое окончил в феврале 1933. Первоначально жизненный путь Василия Васильевича направлялся в традиционное русло мастера-оружейника, после окончания ФЗУ с марта 1933 по май 1935 г. работал квалифицированным рабочим на Тульском оружейном заводе. Его оклад составлял 190 руб. Одновременно Василий Васильевич поступил учиться в техникум при этом же заводе, учиться нужно было 4 года. Однако весной 1935 г. Василий Васильевич заболел туберкулёзом грудного отдела позвоночника, два года лежал в гипсовой кровати и находился на иждивении матери, в это же время готовился к поступлению в институт, скорее всего технический, т.к. отец был металлистом, и сам Василий Васильевич обучался техническим специальностям. После болезни образовался костный блок 9 и 10 грудных позвонков. Длительная болезнь, а также наличие недавно открытого Тульского медицинского рабфака при 2-ом МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова обусловили его поступление в сентябре 1937 г. вместе с товарищем на рабфак. В июне 1938 г. Василий Васильевич окончил рабфак и по конкурсу поступил на лечебный факультет во 2-ой МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, к занятиям приступил с сентября 1938 г., а в 1941 г. он перешёл на военный факультет. Институт пришлось заканчивать в июле 1942 г. в г. Омске по укороченной программе.

В связи с успешным окончанием ВУЗа В.В. Коптельцев получил право выбора распределения и был направлен в июле 1942 г. в распоряжение Московского военного управления, а оттуда в г. Сталинград. Сталинградский военкомат направил его начальником медицинской службы 1-го танкового корпуса. Корпус летом 1942 г. был переведён в Баку для переподготовки личного состава на иностранной военной технике. Василий Васильевич был начальником санитарной службы 191-й учебно-танковой бригады, 27-го учебно-танкового полка. Параллельно со службой шло становление В.В. Коптельцева как хирурга. Он состоял внештатным ординатором хирургического отделения Азербайджанского научно-исследовательского радиорентгенологического института (г. Баку), где оперировал 3 раза в неделю как военнослужащих, так и гражданских лиц. Кроме того, ходил оперировать в военный госпиталь. Таким образом, к окончанию войны В.В. Коптельцев в совершенстве владел техникой операций при грыжах живота, раке молочной железы, желудка и нижней губы, а также при гинекологической патологии и в других областях хирургии. В феврале 1945 г. он вступил



в КПСС. В августе 1945 года после окончания Великой Отечественной войны Василий Васильевич был демобилизован из Советской Армии.

После демобилизации Василий Васильевич организовал хирургическое отделение в ЦРБ станции Удобной Краснодарского края и три года заведовал отделением, выполняя широкий спектр операций в отдалённом уголке Кубани. Первую операцию он успешно выполнил у старейшего жителя станции в январе 1946 г. по поводу ущемлённой паховой грыжи гигантских размеров, что принесло ему всеобщее признание односельчан.

В июле 1948 г. В.В. Коптельцев уехал в Тулу, где в период испытательного срока работал 3 месяца на станции скорой медицинской помощи, замещал заведующего гинекологическим отделением. Затем его назначили директором фельдшерско-акушерской школы, а он в качестве ультиматума поставил условие – работать в хирургии. С 1948 по 1953 гг. Василий Васильевич был ординатором первого хирургического отделения Тульской городской больницы им. Н.А. Семашко и одновременно – директором (с 03.12.48 по 27.07.53) и преподавателем хирургии Тульской областной фельдшерско-акушерской школы, много оперировал.

В октябре 1953 г. В.В. Коптельцев по конкурсу поступил в аспирантуру при кафедре факультетской хирургии 1 ММИ им. И.М. Сеченова, которую возглавлял Герой Социалистического Труда, Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Н.Н. Еланский. Одновременно с обучением в аспирантуре Василий Васильевич с 1954 по 1956 г. исполнял обязанности ассистента кафедры, широко занимался вопросами неотложной абдоминальной хирургии, онкологии, урологии и гинекологии. Он закончил аспирантуру досрочно и 03 сентября 1956г. защитил кандидатскую диссертацию

на тему «Влияние пенициллина и новокаина на костеобразование методом внутрикостного введения через гвоздь-канюлю Н.Н. Еланского» (диплом кандидата медицинских наук от 10.07.1957).

С 1 октября 1956 г. жизнь и деятельность В.В. Коптельцева связана с Кубанским медицинским институтом им. Красной Армии (г. Краснодар), где он сначала работал ассистентом, а с сентября 1959 г. – доцентом кафедры госпитальной хирургии (заведующий – проф. Георгий Николаевич Лукьянов). В 1965 он переведён на должность доцента кафедры факультетской хирургии с курсом урологии (заведующий – проф. Иван Артёмович Агеенко). С сентября 1969 Василий Васильевич исполнял обязанности профессора, с 01.10.70 – и.о. зав. кафедрой и с 26.11.70 назначен заведующим этой же кафедрой, которой успешно руководил 10 лет. Становление его как хирурга-клинициста и ученого прошло под влиянием известных профессоров страны: Н.Н. Еланского, С.А. Колесникова, А.П. Колесова, Г.Н. Лукьянова, Е.Н. Мешалкина.

В школе и медицинском институте Василий Васильевич изучал английский язык, а во время работы над докторской диссертацией дополнительно выучил французский язык, чтобы самому свободно изучать преобладавшую научную литературу по кардиохирургии из франко говорящих стран, посвящённую разным аспектам операций на сердце. После напряжённого трудового дня Василий Васильевич любил поиграть на фортепиано и послушать кенара, который неповторимыми трелями украшал монотонную городскую жизнь. В выходные дни Василий Васильевич отдыхал на Кубанской даче около посёлка Афипский, где выращивал груши, виноград, яблоки, персики и щедро угощал ими сотрудников кафедры, соседей по дому.

Василием Васильевичем Коптельцевым впервые на Кубани было создано отделение сердечно-сосудистой хирургии – кардиохирургический центр Кубани. Это отделение располагалось на 1-ом этаже пятиэтажного (главного) корпуса больницы ЗИП (завода измерительных приборов). Сейчас больница называется «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». В 1958 на базе 1-го хирургического отделения краевой больницы, которая располагалась в начале улицы Красной, В.В. Коптельцев выполнил первую в крае операцию по поводу коарктации аорты под эндотрахеальным наркозом. С 1959 начались регулярные операции на сердце по поводу приобретённых и врождённых пороков без АИК в условиях гипотермии. Новаторскую деятельность В. В. Коптельцева поддерживал проректор по научной работе доцент Григорий Николаевич Ковальский. Всего за время существования отделения произведено свыше 600 вмешательств на сердце и магистральных сосудах. В.В. Коптельцев применял правосторонний торакотомный до-

ступ к митральному клапану через расслоенную межпредсердную перегородку. Такой доступ использовала и пропагандировала Ленинградская школа кардиохирургов из ВМА им. С.М. Кирова, которую возглавлял вначале профессор Пётр Андреевич Куприянов, а после его смерти – профессор Анатолий Пантелеймонович Колесов. В апреле 1969 года в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей (Москва) В.В. Коптельцев защитил докторскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение больных митральным стенозом» (диплом доктора медицинских наук от 14.05.70 г., аттестат профессора от 17.01.73 г.). В бытность на Кубани у него обнаружили сахарный диабет, который хотя и медленно, но прогрессировал и обусловил развитие ретинопатии и микроангиопатии нижних конечностей.

На заведование отделением сердечно-сосудистой хирургии был назначен Анатолий Михайлович Фёдоров, которого В.В. Коптельцев подготовил для операций на сердце.

С именем В.В. Коптельцева связаны многие новшества в сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии. Под его руководством внедрены в клиническую практику пальцевая и инструментальная чрезущковая и чрезжелудочковая комиссуротомии, различные методы эндоскопической и лабораторной диагностики при заболеваниях желчевыводящей системы, желудка и двенадцатиперстной кишки. Только целеустремленность, требовательность к себе и неутомимый ежедневный труд позволили ему достичь отличных результатов в хирургической работе и научной деятельности. В связи с решением МЗ СССР об укрупнении отделений сердечно-сосудистой хирургии и их оснащением необходимым дорогостоящим оборудованием, а также с ухудшением здоровья основателя кардиохирургии, отделение сердечно-сосудистой хирургии закрыли в г. Краснодаре в 1975 году.

В.В. Коптельцев – высококвалифицированный хирург, успешно и изящно оперировал на сердце, пищеводе, желудке, кишечнике, печени и желчевыводящих путях. Его многолетний клинический опыт отражён в 53 научных работах по различным актуальным проблемам хирургии: неотложная хирургия, онкология, урология, травматология, торакальная хирургия, кардиохирургия, по вопросам диагностики и хирургического лечения митрального стеноза, сосудистой и общей хирургии. Под его редакцией издано 3 сборника научных трудов, он автор 2 учебно-методических пособий и рекомендаций. Под его руководством выполнено и защищено 3 кандидатские диссертации и начата работа над докторской диссертацией. В сентябре 1980 г. Василий Васильевич по собственному желанию ушёл с заведования кафедрой на пенсию.

Василий Васильевич Коптельцев награждён медалями «За оборону Кавказа» – Указ Президиума Верховного Совета СССР от 01 мая 1944 г. и «За победу над Германией в Великой Отече-

ственной войне 1941-1945 гг.» – указ Президиума Верховного Совета СССР от 09 мая 1945 г. Василий Васильевич являет собой пример целеустремленности и трудолюбия. До последних дней своей жизни он был полон творческих замыслов, отдавал всего себя служению хирургии, являлся членом Правления краевого общества хирургов и консультантом крайздраводела.

В.В. Коптельцева отличали огромная работоспособность и целеустремленность. Он обладал обширными познаниями в искусстве, литературе и музыке. Хочется отметить такие черты его характера, как жизнерадостность, чуткость, доброту и внимательность к людям. Профессор Василий Васильевич Коптельцев скончался на 78-м году жизни 4 августа 1995 г. после тяжелой и продолжительной болезни, обусловленной гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета на стопе.

Память о профессоре-самородке Василии Васильевиче Коптельцеве всегда будет жива в сердцах оперированных им людей и работавших вместе с ним коллег.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Полянский В.А., Лищенко А.Н. Василий Васильевич Коптельцев (К 70-летию со дня рождения). *Хирургия*. 1988; 8: 146. [Poljanskij V.A., Lishhenko A.N. Vasilij Vasilievich Koptelcev (K 70-letiju so dnja rozhdenija). *Hirurgija*. 1988; 8: 146. (In Russ.)].
2. Лищенко А.Н. Памяти профессора Василия Васильевича Коптельцева. *Кубанский научный медицинский вестник*. 1996; 1-2(14-15): 49. [Lishhenko A.N. Pamjati professora Vasilija Vasilievicha Koptelceva. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 1996; 1-2(14-15): 49. (In Russ.)].
3. Лищенко А.Н. К 90-летию профессора В.В. Коптельцева. *Врач и аптека 21 века*. 2007; 10: 5-6. [Lishhenko A.N. K 90-letiju professora V.V. Koptelceva. *Vrach i apteka 21 veka*. 2007; 10: 5-6. (In Russ.)].
4. Лищенко А.Н. Василий Васильевич Коптельцев: К 90-летию со дня рождения и 50-летию первой операции на сердце на Кубани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2007; № 6(99): 62-63. [Lishhenko A.N. Vasilij Vasilievich Koptelcev: K 90-letiju so dnja rozhdenija i 50-letiju pervoj operacii na serdce na Kubani. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2007; № 6(99): 62-63. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.09.2017

Принята в печать / Accepted 19.10.2017

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

Контактная информация: Лищенко Александр Николаевич; тел.: +7 (918) 047-12-42; e-mail: Lischenko_an@mail.ru; Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40-летия Победы, 14.

Corresponding author: Alexander N. Lischenko; tel.: +7 (918) 047-12-42; e-mail: Lischenko_an@mail.ru; 14, 40 Let Pobedy str., Krasnodar, Russia, 350042.

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2017 том 24 № 6

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2017 volume 24 № 6

Рег. № РО382

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 13.12.2017.
Формат 60х90 ¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 23,5 усл. печ. л. Тираж 500.
Свободная цена.

Отпечатано с оригинал-макета
в типографии ООО Полиграфическое объединение «Плехановец»,
г. Краснодар, ул. Челюскина, д. 12.